

Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

Vol. 3 N° 4, octubre 2014

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

Objetivos terapéuticos en hipertensión: Las mismas evidencias, diferentes recomendaciones

Comentado por sus autores

Angiotensina II, estrés oxidativo y acuaporinas
en la hipernatremia

Hipertensión, insulinoresistencia y eventos cardiovasculares

Mecanismos moleculares que vinculan a la aldosterona con las
especies reactivas del oxígeno

Consideraciones sobre trabajos recomendados

Hipertensión arterial asociada con obesidad: documento
de posición

Resistencia a la insulina y mortalidad

¿IECA o ARA II en el paciente hipertenso diabético?

La hipertrofia ventricular izquierda se relaciona mejor
con la presión aórtica de 24 h que la presión braquial
de 24 h en pacientes hipertensos: estudio SAFAR



H

Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
han redactado los artículos originales.
Prohibida la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica
(SIIC).



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica

Dr. Martín Salazar

Dirección Ejecutiva

Dra. Mariela Gironacci

Consejo Editorial

Luis Juncos

Gustavo Blanco

Alejandro Aiello

Gabriel Waisman

Alejo Grosse

Nicolás Renna

Horacio Carbajal

Judith Zilberman

Roberto Ingaramo

Mario Bendersky

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Dr. Felipe Inserra

Presidente

Dr. Daniel Piskorz

Presidente Anterior

Dr. Fernando Filippini

Vicepresidente 1°

Dra. María Peral de Bruno

Vicepresidenta 2°

Dra. Judith Zilberman

Secretaria

Dr. Gustavo Blanco

Prosecretario

Dr. Marcos Marín

Tesorero

Dr. Roberto Ingaramo

Protesorero

Vocales

Dr. Mario Bendersky

Dr. Dennis Bueno

Dra. Analía Tomat

Dra. Paula Cuffaro

Dra. Mariela Gironacci

Dr. Claudio Majul

Dr. Diego Nannini

Dr. Marcelo Orías

Dr. José Aníbal Pizzorno

Dr. Nicolás Renna

Dr. Pablo Rodríguez

Dr. Martín Salazar

Objetivos terapéuticos en hipertensión: Las mismas evidencias, diferentes recomendaciones

Autor: Dr. Marcos Marín

Institución: Médico cardiólogo, Sección Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de San Justo; Ex Director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial; miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología; miembro de la Comisión Directiva, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Es conocido que existe una relación lineal entre los niveles de presión arterial (PA) y el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Si bien esta relación existe desde valores de PA óptimos (120/80 mm Hg), se define a la hipertensión arterial (HTA) como el valor de PA por encima del cual (140/90 mm Hg) su detección y tratamiento se correlaciona con una mejoría en la morbimortalidad cardiovascular. Entre PA óptima e HTA se encuentran personas con valores de PA (120-140/80-90 mm Hg) que algunos definen como prehipertensas; otros las clasifican en normales y normales altos y, en nuestro país, como normales y con PA limítrofe. En la Argentina, el estudio RENATA demostró que el 33.5% de la población tenía HTA, el 33.2% prehipertensión y el 33.3% PA óptima.¹

Sin duda, la problemática más importante respecto de la HTA es la falta de diagnóstico (un alto porcentaje de personas desconocen su HTA) y, en los hipertensos tratados, un escaso grado de control.

Una de las preguntas que en forma cotidiana nos hacemos frente al paciente hipertenso es hasta dónde bajar la PA y en cuánto tiempo deberíamos alcanzar este objetivo terapéutico. Si bien las normativas nacionales e internacionales fueron cambiando valores y tiempos, es muy difícil generalizar estas recomendaciones. Hay un consenso general para disminuir la PA en la población hipertensa a valores por debajo de 140/90 mm Hg. Sin embargo, en poblaciones especiales, como pueden ser los pacientes diabéticos, los enfermos renales crónicos o los ancianos, existen discrepancias entre las diferentes directrices en relación con los objetivos terapéuticos. Debe destacarse que estos objetivos surgen de un consenso de expertos basado en la evidencia de estudios epidemiológicos o de subanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y son

los mismos que son utilizados para definir los objetivos generales.

A comienzos del año 2000, tanto las normativas estadounidenses (*Joint National Committee 7* [JNC7]) como las europeas recomendaban como objetivos terapéuticos valores de PA por debajo de 130/80 mm Hg, en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica, y 125/75 mm Hg si además presentaban proteinuria. Estas recomendaciones estuvieron basadas más en observaciones epidemiológicas que en ECA y con un criterio de “cuanto más baja la PA mejor”.²⁻⁴

El fundamento racional de esta recomendación es que un mayor descenso tensional podría reducir el elevado riesgo residual de estos pacientes. Sin embargo, algunos estudios demostraron que disminuir la PA por debajo de ciertos valores paradójicamente podría aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, dibujando una curva en J en los gráficos de mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, establecer los objetivos terapéuticos comenzó a ser un tema de debate, de controversia y de creciente incertidumbre.

Este panorama cambiante es comprensible dada la falta de ECA diseñados para responder a estos interrogantes, en especial en determinadas situaciones clínicas. En los últimos años han aparecido múltiples normas nacionales e internacionales sobre diagnóstico y tratamiento de la HTA.⁵⁻¹⁰ En todas hay un acuerdo general que para el paciente con HTA no complicada, el objetivo terapéutico debería ser disminuir la PA a valores inferiores a 140/90 mm Hg. No obstante, hay discrepancias en los objetivos terapéuticos de los hipertensos diabéticos, en aquellos con enfermedad renal crónica, con proteinuria o sin ella, y también hay una falta de concordancia en cuanto a la edad de los pacientes para definir ancianidad y, por tanto, mayor incertidumbre en los objetivos terapéuticos en este particular subgrupo de pacientes.

Hipertensión y diabetes

Es bien conocido que el hipertenso diabético es un paciente de mayor riesgo cardiovascular. Durante muchos años hubo acuerdo entre las principales normativas en disminuir la PA a valores por debajo de 130/80 mm Hg. Ésta era una recomendación basada en la opinión de expertos, sin datos a partir de ECA diseñados para aceptar esta propuesta.

En 2009, la *European Society of Hypertension* (ESH) reevaluó los ECA realizados hasta ese momento.¹¹ Se observó que los beneficios del tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos fueron más pronunciados en los ensayos clínicos con individuos con niveles más altos de PA inicial. Así, por ejemplo, en el SYST-EUR la PA sistólica (PAS) del grupo control fue de 162 mm Hg, mientras que en el grupo de tratamiento activo la PAS alcanzada fue de 153 mm Hg. Este descenso significó una reducción de los eventos cardiovasculares (ECV) del 31%.¹² En el UKPDS, la PAS del grupo control fue de 155 mm Hg, mientras que en el grupo de tratamiento fue de 144 mm Hg. Esta disminución redujo los ECV en un 34%.¹³ En el SHEP, el grupo de tratamiento activo alcanzó una PAS de 145 mm Hg, con un 34% de reducción de los ECV.¹⁴ En el estudio ADVANCE, los pacientes tenían niveles más bajos de PA al inicio del protocolo. El grupo control logró una PAS de 140 mm Hg y el grupo de tratamiento una PAS de 134 mm Hg, lo cual significó una reducción de los ECV de tan sólo un 8%.¹⁵ Finalmente, en el estudio ABCD HTA, el grupo control obtuvo una PAS de 138 mm Hg y el grupo de tratamiento activo logró una PAS de 132 mm Hg, sin que se observara una reducción de los ECV. En resumen, cuanto menor era la PA inicial, menor el beneficio del tratamiento antihipertensivo.¹⁶

Del mismo modo, el estudio ACCORD fue diseñado para evaluar si una meta más intensiva (PAS < 120 mm Hg) confiere mayor reducción de los ECV que una meta estándar (PAS < 140 mm Hg). En el primer año de tratamiento, la PAS alcanzada en el grupo control llegó a 133 mm Hg y el grupo de tratamiento más intensivo, a 119 mm Hg. Sin embargo, luego de 5 años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en los criterios de valoración robustos: mortalidad cardiovascular e infarto de miocardio. Tal vez lo más interesante fue demostrar que el grupo con tratamiento intensivo tuvo más del doble de eventos adversos (hipotensión, síncope, hiperpotasemia e insuficiencia renal).¹⁷

Luego del análisis de estos estudios, hubo un acuerdo general en relación con el objetivo de la PAS en los pacientes diabéticos. Las normativas internacionales recomiendan alcanzar una PAS menor de 140 mm Hg y las nacionales amplían el espectro

y recomiendan valores entre 130 y 140 mmHg.^{9,10} El otro componente importante del objetivo terapéutico es la PA diastólica (PAD). En este sentido, las directrices europeas sustentan sus recomendaciones sobre la base de los estudios HOT18 y UKPDS,¹⁴ y sugiere alcanzar objetivos de PAD entre 80 y 85 mm Hg.⁶ En tanto, una de las últimas normativas estadounidenses, en su recomendación 5 y haciendo referencia a los mismos ECA, opina que representa una evidencia de baja calidad y, por lo tanto, ante la falta de estudios bien diseñados, sugiere disminuir la PAD a valores por debajo de 90 mm Hg.⁵

Recientemente, Sim y col. publicaron los resultados de una investigación observacional de una cohorte de 398 419 pacientes hipertensos bajo tratamiento, el 30% de los cuales tenía diabetes, en la que se valoró el impacto de la PA alcanzada y su relación con la mortalidad y la aparición de enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Estos autores observaron que, a valores de PAS por encima de 139 mm Hg y por debajo de 130 mm Hg, aumenta el riesgo de mortalidad y de ERCT. Del mismo modo, valores de PAD por encima de 79 mm Hg y por debajo de 60 mm Hg generaron un mayor riesgo. En conclusión, de este análisis surge una curva en J o una curva en U, con mayor riesgo en ambas direcciones de PA. Dicho de otro modo, el menor riesgo se observó entre 130 y 139 mm Hg para la PAS y entre 60 y 79 mm Hg para la PAD. En la población general, el nadir de la PAS y la PAD para el riesgo más bajo fue de 137 y 71 mm Hg, respectivamente. Los análisis estratificados revelaron que la población hipertensa con diabetes tuvo una curva de coeficiente de riesgo similar, con un nadir inferior de PAS de 131 mm Hg y de PAD de 69 mm Hg.¹⁹

Hipertensión y enfermedad renal crónica

La diabetes mellitus y la HTA son las principales causas de ERCT. Los pacientes hipertensos con ERCT tienen un riesgo cardiovascular muy elevado. Entre los sujetos con insuficiencia renal crónica grave (estadio 4: índice de filtrado glomerular [IFG] 15-29 ml/min/1.73 m²) más del 40% fallece por una causa cardiovascular. Por lo tanto, en pacientes con ERC hay dos objetivos terapéuticos: en principio disminuir la mortalidad cardiovascular y, en segundo lugar, retardar o enlentecer la progresión hacia la ERCT.

Durante la primera década de este siglo, las principales normativas nacionales e internacionales recomendaban como objetivos terapéuticos en los pacientes con ERC valores de PA por debajo de 130/80 mm Hg y en aquellos que, además, presen-

taban proteinuria mayor de 1 g/día, valores más bajos, de 125/75 mm Hg.²⁻⁴ La evidencia de los resultados obtenidos en los ECA de los pacientes con ERC es controvertida y es difícil determinar si los beneficios son secundarios a la reducción de la PA o al efecto específico del bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA).

En tres ECA de pacientes con ERC sin diabetes: MDRD,²⁰ AASK²¹ y REIN2,²² no hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular ni en la progresión a la ERCT con objetivos terapéuticos de 125-130 mm Hg en comparación con valores menores de 140 mm Hg, independientemente del fármaco utilizado. Sólo en un seguimiento a largo plazo del estudio AASK se observó una disminución de los ECV en aquellos pacientes con proteinuria asignados a la meta de menor PA.

En dos ECA de pacientes con ERC y diabetes, IDNT²³ y RENAAL,²⁴ la PAS alcanzada fue de 140.5 y 143 mm Hg, respectivamente, sin diferencias en la mortalidad cardiovascular; pero sí se demostró un retardo en la progresión a la ERCT cuando se utilizó un bloqueante del SRA. En el IDNT, una PAS final < 132 mm Hg (cuartil inferior) se asoció con una mayor protección de la función renal, mientras que con una PAS por debajo de 125/75 mm Hg aumentó el riesgo de infarto de miocardio. En el mismo sentido, el estudio ROADMAP, diseñado para prevenir la microalbuminuria en sujetos diabéticos bloqueando el SRA, aumentó la mortalidad cardiovascular en el grupo de tratamiento activo, cuya PA final fue 125.7/74.3 mm Hg.²⁵

A su vez, en el estudio ACCORD, si bien los pacientes tenían función renal normal al inicio del estudio, los hipertensos asignados al tratamiento más intensivo (119/67 vs. 134/73 mm Hg) tuvieron casi el doble de casos de deterioro de la función renal (IFG < 30 ml/min/1.73 m²).¹⁷

Otros metanálisis no pudieron demostrar el beneficio de disminuir la PA a valores por debajo de 130/80 mm Hg en pacientes con ERC. De tal modo que las últimas normas han modificado los objetivos terapéuticos en los pacientes hipertensos renales. Ante las mismas evidencias disponibles, para los pacientes con ERC sin proteinuria se recomiendan valores por debajo de 140/90 mm Hg y, en aquellos con proteinuria, cifras por debajo de 130/90 o 130/80 mm Hg.⁵⁻⁸

Las normativas KDIGO 2013 hacen foco en la individualización del tratamiento teniendo en cuenta las comorbilidades cardiovasculares y la edad. Entre otros aspectos, recomiendan vigilar la hipotensión postural, sobre todo en las personas de edad avanzada, en sujetos diabéticos y en pacientes con rigidez arterial. Los valores de proteinuria son los

principales criterios en los que se estratifica el objetivo de PA, con independencia del estado de la diabetes o de la etapa de ERC.²⁶

Recientemente, Kovedsy y col. presentaron los resultados de un estudio observacional de una cohorte de 77 765 pacientes con ERC, de los cuales 5 760 alcanzaron una PAS menor de 120 mm Hg y el resto una PAS entre 120-139 mm Hg. Luego de un seguimiento de 6 años observaron una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa en el grupo con mayor descenso de la PA (*hazard ratio*: 1.70; intervalo de confianza del 95%: 1.63 a 1.78). En las conclusiones del estudio, los autores recomiendan que, hasta tanto no se tengan los resultados de ECA en curso (estudio SPRINT, *The Systolic Blood Pressure Interventional Trial*), las observaciones de esta cohorte pueden ser utilizadas para definir las metas de tratamiento de los enfermos hipertensos con ERC.²⁷

Hipertensión y personas ancianas

Es bien conocido que a mayor edad existe mayor prevalencia de HTA y mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Durante muchos años, el umbral de corte para el diagnóstico y el objetivo terapéutico de la HTA para la población general mayor de 18 años fue de 140/90 mm Hg, sin hacer distinción en las edades más avanzadas.

En 2009, la reevaluación de las normativas europeas pone de manifiesto la falta de evidencia de ECA efectuados en adultos mayores (sin especificar un valor de corte en relación con la edad) en demostrar el beneficio de disminuir la PA a valores por debajo de 140/90 mm Hg.¹¹

Un dato controvertido es establecer los límites de edad para considerar a una persona anciana. En los ECA se han evaluado a sujetos mayores de 60 años (SYST-EUR, SHEP), mayores de 65 años (MRC), mayores de 70 años (STOP-*Hypertension*) y, finalmente, muy ancianos, es decir mayores de 80 años (HYVET). También es cierto que la definición de ancianidad no es sencilla y no siempre debería basarse en los años, teniendo en cuenta la existencia de adultos mayores frágiles y vulnerables y otros con muy buen estado de salud a la misma edad cronológica.^{12,14,28-30}

Sobre la base de esta información, la mayoría de las directrices de los últimos años recomendaron como valor de corte para definir a la población anciana (o muy anciana) los 80 años, y en ellos, el objetivo terapéutico sería alcanzar valores de PAS entre 140-150 mm Hg. Las normativas europeas diferencian a los adultos ancianos en aquellos con buen estado de salud, que toleran una PAS por debajo de 140 mm Hg, y pacientes en estado de fragi-

lidad, en los que la valoración de las metas debería hacerse en forma individual.⁶ En este sentido, este año se publicó una guía canadiense enfocada en el abordaje de la HTA en ancianos frágiles, en la cual se sugiere un objetivo terapéutico de PAS entre 140 y 160 mm Hg, sin hipotensión ortostática y sin afectar su calidad de vida.³¹

El informe de un comité de miembros del JNC 8, basado sólo en evidencia clínica, establece que, en los pacientes mayores de 60 años, el tratamiento debería iniciarse con valores de PA por encima de 150/90 mm Hg y el objetivo terapéutico debería ser cifras de PA por debajo de 150/90 mm Hg. Sin duda, ésta fue una recomendación polémica y criticada, fundamentalmente por considerar una edad relativamente joven (60 años) como valor de corte para cambiar el umbral.⁵ A tal punto fue controvertida, que entre los miembros del comité la opinión estuvo fuertemente dividida y una minoría influyente de sus miembros publicó un informe separado que indica que 140 mm Hg habría sido una recomendación más responsable.³² Más aún, en un corolario de su recomendación también se reconoce que, si un paciente mayor de 60 años presenta valores de PA por debajo de 140/90 mm Hg sobre la base de un tratamiento bien tolerado y sin efectos adversos sobre su calidad de vida, éste no debería ser modificado.⁵

Con pocos meses de diferencia fueron publicadas las normativas de la *American Society of Hypertension* en conjunto con la *International Society of Hypertension*, en las cuales se recomienda como objetivo terapéutico valores por debajo de 140/90 mm Hg y de 150/90 mm Hg para los mayores de 80 años.⁷

El tratamiento de la HTA en los ancianos constituye uno de los grandes hitos en la historia de la medicina cardiovascular. Los ECA efectuados con pacientes ancianos con HTA sistólica aislada o HTA sistodiastólica han documentado reducciones del riesgo relativo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca iguales o mayores que las observadas en los individuos más jóvenes. Así por ejemplo, el estudio HYVET en pacientes mayores de 80 años en buen estado de salud, fue detenido anticipadamente porque el tratamiento farmacológico redujo la mortalidad global en un 28%, el accidente cerebrovascular en un 34% y la insuficiencia cardíaca en un 64%.³⁰

Un estudio que soporta un menor objetivo terapéutico es el estudio INVEST, en el cual participa-

ron pacientes hipertensos con enfermedad coronaria. Los individuos mayores de 60 años ingresaron al ensayo con una PA mayor de 150 mm Hg. La mortalidad cardiovascular y el accidente cerebrovascular se mantuvieron significativamente menos frecuentes en pacientes que alcanzaron una PAS < 140 mm Hg, en comparación con aquellos con una PAS entre 140 y 149 mm Hg.³³

El reciente estudio observacional de Sim y col. previamente comentado, separó a la población en mayores y menores de 70 años y observó un rango de PAS entre 130 y 139 mm Hg y de PAD entre 60 y 79 mm Hg, lo cual se asoció con una menor mortalidad cardiovascular; el nadir (presión óptima) para la población mayor de 70 años fue de 140/70 mm Hg.¹⁹

Boutitie y col., en un metanálisis analizaron siete ECA y encontraron un mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes con valores de PA más bajos, sin que esto se relacionara específicamente con el tratamiento antihipertensivo, lo que sugiere que las condiciones comórbidas podrían explicar la curva de mortalidad en forma de J.³⁴

En última instancia, se necesitan muchos estudios más para establecer el objetivo terapéutico óptimo para los pacientes con diversas comorbilidades. Tal vez tenga sentido tratar a personas más jóvenes con menos comorbilidades de modo más intensivo que a los pacientes de edad avanzada o aquellos con una gran carga de enfermedad.

Finalmente, mientras esperamos los resultados de ECA en curso, como el estudio SPRINT, para poder determinar el mejor objetivo terapéutico en diferentes poblaciones y grupos etarios, el principal desafío sigue siendo tratar y controlar a la gran mayoría de los sujetos hipertensos.

Al menos quedó claro que el concepto “cuanto más bajo mejor” ha quedado desterrado. Que existe un mayor riesgo de mortalidad con valores muy bajos de PA y, por lo tanto, la curva en J (o curva en U) es una realidad. Es muy probable que exista un rango de presiones de menor riesgo que difiere principalmente entre los individuos mayores y con variada comorbilidad.

Las normativas son recomendaciones basadas, a veces, en información escasa y otras en la opinión de expertos; sólo el juicio clínico y crítico de cada médico definirá la conducta final adecuada frente cada paciente en particular.

En la Tabla 1 se muestran los objetivos terapéuticos propuestos por las principales normativas.

Tabla 1. Objetivos terapéuticos según diferentes normativas. Valores de presión arterial en mm Hg.

Normativas	HTA no complicada	Diabetes	ERC sin proteinuria	ERC con proteinuria	Ancianos mayores de 80 años	Ancianos mayores de 60 años
SAHA 2011	< 140/90	130-139/80-85	130-139	< 130/80	< 150/80	
CAHTA-SAC 2012	< 140/90	130-139/80-89	< 140/90	PAS < 130	< 150/90	
K-DIGO 2013				< 130/80		
ADA 2013		< 140/80	< 140/90			
ESH/ESC 2013	< 140/90	< 140/85		< 130/90	< 150/90	
AHA/ACC 2013		< 140/90	< 140/90			
ASH/ISH 2014	< 140/90	< 140/90	< 140/90	< 130/80	< 150/90	< 150/90
JNC 8 2014	< 140/90	< 140/90				

HTA, hipertensión arterial; ERC, enfermedad renal crónica; SAHA, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial; CAHTA-SAC, Consejo Argentino de Hipertensión Arterial-Sociedad Argentina de Cardiología; ADA, American Diabetes Association; ESH/ESC, European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology; ASH/ISH, American Society of Hypertension/International Society of Hypertension; JNC-8; Joint National Committee 8.

Bibliografía

- Marin MJ, Fabregues G, Rodríguez PD, y col. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 80(2):121-129, 2012.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21:1011-1053, 2003.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25:1105-1187, 2007.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 1:507-520, 2014.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 31:1281-1357, 2013; (*Eur Heart J* 34:2159-2219, 2013).
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 32:3-15, 2014.
- Go AS, Bauman M, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA, Sanchez E. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 63:1230-1238, 2014.
- Consejo Argentino de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 81(2):1-74, 2013.
- SAHA. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para el Diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la Hipertensión Arterial:1-113.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27:2121-2158, 2009.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350:757-764, 1997.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPPDS 38. *BMJ* 317:703-713, 1998.
- SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265:3255-3264, 1991.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370:829-840, 2007.

16. Savage S, Johnson Nagel N, Estacio RO, Feig PU, MacCarthy EP, Lukken NJ, Ziegler R, Schrier RW . The ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) trial. Rationale and design of a trial of hypertension control (moderate or intensive) in type II diabetes. *J Curr Clin Trials Doc.* N° 104, 1993.
17. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362:1575-1585, 2010.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
19. Sim JS, Shi J, Kovesdy C, Zadeh KK, Jacobsen S. Impact of Achieved Blood Pressures on Mortality Risk and End-Stage Renal Disease Among a Large, Diverse Hypertension Population. *J Am Coll Cardiol* 64:588-597, 2014.
20. Klahr L, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330:877-884, 1994.
21. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 288:2421-2431, 2002.
22. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365:939-946, 2005.
23. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
24. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
25. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 364:907-917, 2011.
26. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2(Suppl):337-414, 2012.
27. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood Pressure and Mortality in U.S. Veterans With Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Int Med* 159:233-242, 2013.
28. MRC Working Party Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults. Principal results. *BMJ* 304:405-412, 1992.
29. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338:1281-1285, 1991.
30. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358:1887-1898, 2008.
31. Mallery LH, et al. Promoting higher blood pressure targets for frail older adults: A consensus guideline from Canada. *Cleve Clin J Med* 81(7):427-437, 2014.
32. Wright Jr JT, Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm hg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med* 160:499-503, 2014.
33. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancina G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, Pepine CJ, INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International VErampil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 44:637-642, 2004.
34. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al., for the INDANA Project Steering Committee. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Internal Med* 136(6):438-448, 2002.

Angiotensina II, estrés oxidativo y acuaporinas en la hipernatremia

Autor: Dr. Belisario Fernández

Institución: Médico; Investigador Principal del CONICET; Profesor Titular Consulto de Fisiopatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Fernández describe para SIIC su artículo **Role of angiotensin II and oxidative stress on renal aquaporins expression in hypernatremic rats.**

Della Penna SL, Cao G, Kouyoumdzian NM, Sarati L, Fellet A, Balaszczuk AM, Choi MR, Zotta E, Gorzalczany S, Pandolfo M, Toblli JE, Rosón MI, Fernández BE, editado en *Journal of Physiology and Biochemistry* 70(2):465-478, Jun 2014.

La colección en papel de *Journal of Physiology and Biochemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2014. Indizada por CAB International, Academic OneFile, Current Contents/ Life Sciences, EBSCO, Google Scholar, PubMed/Medline, Science Citation Index Expanded (SciSearch), SCOPUS y **SIIC Data Bases**.

Las acuaporinas 1 y 2 (AQP-1 y AQP-2) renales son responsables de la reabsorción del agua proveniente del filtrado glomerular. Su expresión es aumentada por la vasopresina y también, independientemente por la hiperosmolaridad, mediante la activación del factor de transcripción TonEBP.

Hemos descrito que una sobrecarga aguda de sodio produce hipernatremia e induce precozmente en las células tubulares renales la sobreexpresión de factores proinflamatorios (como la angiotensina II [Ang II] renal), el factor de crecimiento tumoral (TGF), el factor de transcripción NF-κB y diversas citoquinas y quimioquinas y factores profibróticos (como la α -actina), junto con la disminución de factores protectores como la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Este desequilibrio entre los sistemas de Ang II y eNOS favorece el daño tisular, pues la Ang II activa la vía AT1-NAD(P)H-oxidasa, favoreciendo el aumento del anión superóxido, y reduce la señalización eNOS-óxido nítrico (NO)-GMPC, dos circunstancias que activan el factor NF-κB, conocido inhibidor de la expresión de AQP-2 y activador del estrés oxidativo.

Como la vasopresina y la hipertonicidad aumentan en forma independiente la expresión renal de AQP-1 y AQP-2, era esperable que los animales con hipernatremia tuvieran aumentada las AQP. Sin

embargo, observamos que el contenido proteico de ambas no se modificó.

Por lo tanto, decidimos investigar los factores reguladores que podrían contrarrestar la estimulación de la vasopresina sobre la AQP-2 y si ello podría ser consecuencia de un estado inflamatorio. Planteamos la hipótesis que la hipernatremia podría suprimir, en lugar de aumentar, la expresión genética de AQP-2, estimulando la vía Ang II-estrés oxidativo-NF-κB e inhibiendo la vía eNOS-NO-GMPC.

Para comprobar la hipótesis utilizamos ratas macho Sprague-Dawley tratadas con una sobrecarga aguda de sodio hipertónico 1 M, divididas en un grupo de animales anestesiados y otro de ratas conscientes. Evaluamos parámetros de la función renal y la expresión de AQP-1, AQP-2, Ang II, eNOS y NF-κB en cortes de riñón por *Western blot* e inmunohistoquímica, y la distribución de AQP-2 por inmunofluorescencia y microscopia confocal.

Comprobamos que la sobrecarga salina provocó una hipernatremia con aumento de la natriuresis, la diuresis y la expresión de Ang II y NF-κB y disminución de la expresión de eNOS. A pesar de la hiperosmolaridad plasmática, la expresión de AQP-1 y AQP-2 no se modificó respecto de los controles, y apareció la mayor marcación de AQP-2 en la membrana apical de las células de los túbulos colectores.

Bloqueamos entonces el receptor AT1 de Ang II con losartán e inhibimos el estrés oxidativo con tempol. Se observó un aumento de los niveles de expresión de eNOS y AQP-2 (induciéndose su traslocación a las vesículas intracelulares) y se restituyeron los niveles control de Ang II y NF-kB.

Para confirmar que los cambios eran producidos por la hipernatremia y no por la sobrecarga de sodio por sí misma, inyectamos dos grupos de ratas conscientes por vía intraperitoneal con solución salina hipertónica, permaneciendo una con libre acceso al agua de bebida y la otra sin dicho acceso.

El grupo con bebida (sin hipernatremia) incrementó la expresión de AQP-2. En cambio, la privación de agua (con hipernatremia) disminuyó la expresión de AQP-2 y eNOS en el riñón, lo que confirma la hipótesis que la expresión de AQP-2 está precozmente inhibida por la hipernatremia, por medio del desequilibrio entre los sistemas Ang II y eNOS.

En conclusión, hemos demostrado que la hipernatremia estimula la expresión renal de la AQP-2, pero la Ang II endógena renal y el estrés oxidativo inducidos por una sobrecarga de sodio aguda inhiben su expresión, enmascarando el aumento en el

riñón, que puede manifestarse mediante el bloqueo AT1 o la inhibición farmacológica del estrés oxidativo.

Por lo tanto, la cascada Ang II renal-estrés oxidativo-NF-kB puede ser un mecanismo represor para disminuir la expresión de AQP-2 en casos de hipernatremia, lo que es potenciado aún más por la disminución del NO.

Esto significa que una hipernatremia con hipovolemia (como ocurre en pacientes internados en cuidados intensivos no conscientes, quemados, ancianos o lactantes deshidratados), puede desencadenar un proceso inflamatorio renal agudo en el que la disfunción aguda de las AQP disminuye la capacidad de concentrar la orina y conduce a una mayor deshidratación, agravando la hipovolemia.

Como el NF-kB tiene efectos antiapoptóticos, es razonable pensar que la desregulación de la expresión de AQP-2 puede ser un factor de supervivencia para las células en casos de estrés por hipertonicidad.

El bloqueo farmacológico de la Ang II y el estrés oxidativo pueden ser una herramienta terapéutica útil para prevenir o atenuar el daño renal inflamatorio en afecciones con retención salina.

Hipertensión, insulinoresistencia y eventos cardiovasculares

Autor: Dr. Martín Salazar

Institución: Médico, Jefe de Servicio de Clínica Médica del Hospital Universitario San Martín; Profesor Adjunto, Cátedra D de Medicina Interna, UNLP, La Plata, Argentina



Salazar describe para SIIC su artículo **Use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiovascular disease in hypertensive subjects.**

Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, Leiva Sisniegues BC, March CE, Stavile RN, Balbín E, Reaven GM, editado en *Journal of the American Society of Hypertension* 2014,

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.08.002>.

La colección en papel de *Journal of the American Society of Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2012. Indizada por Chemical Abstracts Service, EMBASE, MEDLINE, Scopus y **SIIC Data Bases**.

Aproximadamente la mitad de los individuos con hipertensión arterial (HTA) son insulinoresistentes y los factores cardiometabólicos desfavorables asociados con este cuadro están acentuados en este subgrupo de pacientes hipertensos. Aunque diversas observaciones sugerían un mayor riesgo de eventos cuando ambas situaciones se asociaban, este hecho no había sido demostrado en estudios prospectivos. Además, es tema de debate cómo identificar en la práctica clínica diaria la insulinoresistencia en los individuos hipertensos en vista de que las mediciones directas de este cuadro no son prácticas ni están ampliamente disponibles. El diagnóstico de síndrome metabólico (SM) sobre la base de la presencia de tres cualesquiera de cinco criterios (presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg, glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl, triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) < 40 mg/dl en el hombre y < 50 mg/dl en la mujer y obesidad central definida por el perímetro de la cintura) ha sido propuesto como herramienta para identificar la insulinoresistencia. Nuestro grupo de trabajo ha aportado recientemente información de que una relación TG/HDLc elevada (por encima de umbrales específicos según el sexo, 2.5 en la mujer y 3.5 en el hombre) es una alternativa aceptable y más simple para este fin.

En este trabajo, una muestra poblacional de 927 individuos (623 mujeres y 304 hombres de ~50 años) fue dividida en cuatro grupos de riesgo: normotensos con relación TG/HDLc normal, normotensos con relación TG/HDLc elevada, hipertensos con relación TG/HDLc normal e hipertensos con relación TG/HDLc elevada. Fueron seguidos por 8 años en la búsqueda de eventos cardiovasculares (ECV). El riesgo relativo ajustado de ECV fue estimado usando modelos de Cox. La incidencia cruda de ECV aumentó entre los grupos de riesgo desde 1.9/1 000 pacientes/año en el grupo 1 (normotensos con TG/HDLc normal) hasta 19.9/1 000 pacientes/año en el grupo 4 (hipertensos con TG/HDLc alta) ($p < 0.001$; *hazard ratio* [HR] no ajustado, 10.55; intervalo de confianza [IC] del 95%: 4.17 a 26.47). Luego del ajuste por múltiples variables, los sujetos normotensos con TG/HDLc elevada (grupo 2) y los hipertensos con TG/HDLc (grupo 3) tuvieron el doble de riesgo relativo, en comparación con el grupo de referencia, pero los pacientes hipertensos que además tenían TG/HDLc alta tuvieron ~4 veces más riesgo. Los resultados fueron muy similares cuando la relación TG/HDLc fue reemplazada por el diagnóstico de SM. Es interesante que los valores de insulinemia y los perfiles cardiometabólicos fueron similares cuando el riesgo elevado fue de-

finido tanto por la relación TG/HDLc como por la presencia de SM. Así, la relación TG/HDLc por encima de los umbrales específicos por sexo permitió identificar un subgrupo de sujetos hipertensos con más riesgo de ECV, en forma similar al diagnóstico de SM.

Mecanismos moleculares que vinculan a la aldosterona con las especies reactivas del oxígeno

Autora: Dra. María Celeste Villa-Abrille

Institución: Médica, Investigadora Adjunta CONICET, Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP-CONICET, La Plata, Argentina



Villa-Abrille describe para SIIC su artículo **The signaling pathway for aldosterone-induced mitochondrial production of superoxide anion in the myocardium.**

Nolly MB, Caldiz CI, Yeves AM, Villa-Abrille MC, Morgan PE, Mondaca NA, Portiansky EL, Chiappe de Cingolani GE, Cingolani HE, Ennis IL, editado en *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 67:60-68, 2014.

La colección en papel de *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2014. Indizada por EMBASE, EMBiology, Scopus y **SIIC Data Bases.**

En el presente trabajo de investigación se estudiaron las vías intracelulares involucradas en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) inducidas por aldosterona en el miocardio.

Se sabe que la aldosterona es capaz de estimular la producción de ROS en el músculo liso vascular, los cardiomiocitos y en otros tejidos, si bien la vía intracelular no está aún aclarada.¹⁻³

Los resultados muestran que la aldosterona en forma dependiente de la dosis incrementa la producción del anión superóxido (O_2^-), efecto que fue cancelado tanto al bloquear farmacológicamente el receptor de mineralocorticoides (RM) como también al silenciar la expresión del RM mediante la inyección intramiocárdica de un siARN específico contra este receptor. Llamativamente, la producción de O_2^- inducida por aldosterona requiere de la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y, a través de este mecanismo, la aldosterona activa la vía de Akt.

Previamente se ha sugerido la existencia de un fenómeno llamado liberación de ROS inducida por ROS, en el cual cantidades pequeñas y citosólicas de O_2^- producidas por la activación de la NADPH oxidasa inducen la apertura de los canales mitocondriales de potasio dependientes de ATP (mKATP) lo que lleva a la generación de más O_2^- mitocondrial.⁴⁻⁶ En el trabajo se demuestra que la producción de O_2^- por aldosterona es dependiente de la activación de los

mKATP y de la NADPH oxidasa. Más aún, el efecto de la aldosterona se mimetizó usando un abridor de mKATP, diazoxide, y se abolió bloqueándolos, lo que sugiere el origen mitocondrial del superóxido. En el mismo sentido, tanto el inhibidor de la cadena respiratoria, rotenona, como los del poro de transición mitocondrial (MPTP), ciclosporina o ácido boncreico, cancelaron la producción de O_2^- inducida por aldosterona, indicando que el O_2^- es de origen mitocondrial. Los inhibidores de los mKATP, de la cadena respiratoria o del MPTP no tuvieron efecto sobre la fosforilación de Akt, lo que confirma que ésta ocurre un escalón por encima de la mitocondria.

Finalmente, con el fin de posicionar cada uno de los pasos dentro de la cascada iniciada por la aldosterona, los autores administraron en forma exógena EGF, y observaron que éste incrementó en forma similar a la aldosterona la producción de O_2^- , aunque en este caso los antagonistas del RM no la cancelaron, lo que indica que la transactivación del EGFR ocurre luego de la activación del RM. Downey y col.^{7,8} han propuesto una vía alternativa para la apertura del mKATP luego de la transactivación del EGFR en la cual participan PI3K/AKT, la óxido nítrico sintasa y la PKG. En el trabajo de Nolly y col. encuentran que la producción de O_2^- inducidas por aldosterona o EGF se cancelan totalmente cuando se anula la vía de la PI3K, pero sólo se reduce un 50% cuando se inhibe la PKG y la NOS. Los

autores proponen que la PKG podría sensibilizar la apertura de mKATP.

En conclusión, los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que la vía intracelular mediante la cual la aldosterona incrementa la producción O₂-

es por medio de un mecanismo no genómico que involucra al RM, la transactivación de EGFR, la activación de la vía PI3K/AKT, la apertura de los mKATP y el MPTP, con la consecuente liberación de ROS desde la mitocondria.

Bibliografía

1. Rude MK, Duhaney TA, Kuster GM, Judge S, Heo J, Colucci WS, Siwik DA, Sam F. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension* 46(3):555-561, 2005.
2. Hayashi H, Kobara M, Abe M, Tanaka N, Gouda E, Toba H, Yamada H, Tatsumi T, Nakata T, Matsubara H. Aldosterone non-genomically produces NADPH oxidase-dependent reactive oxygen species and induces myocyte apoptosis. *Hypertens Res* 31(2):363-375, 2008.
3. Zhu X, Manning RD, Jr., Lu D, Gomez-Sanchez CE, Fu Y, Juncos LA, Liu R. Aldosterone stimulates superoxide production in macula densa cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 301(3):F529-535, 2011.
4. Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, Shokoji T, Yao L, Fan YY, Rahman M, Suzuki T, Maeta H, Abe Y. Role of NAD(P)H oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II. *Hypertension* 45(5):860-866, 2005.
5. Brandes RP. Triggering mitochondrial radical release: a new function for NADPH oxidases. *Hypertension* 45(5):847-848, 2005.
6. Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, Zweier JL, Sollott SJ. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med* 192(7):1001-1014, 2000.
7. Krieg T, Cui L, Qin Q, Cohen MV, Downey JM. Mitochondrial ROS generation following acetylcholine-induced EGF receptor transactivation requires metalloproteinase cleavage of proHB-EGF. *J Mol Cell Cardiol* 36(3):435-443, 2004.
8. Krieg T, Landsberger M, Alexeyev MF, Felix SB, Cohen MV, Downey JM. Activation of Akt is essential for acetylcholine to trigger generation of oxygen free radicals. *Cardiovasc Res* 58(1):196-202, 2003.

Hipertensión arterial asociada con obesidad: documento de posición

Autor: Prof. Dr. Gustavo Blanco

Institución: Especialista Consultor en Clínica Médica, Profesor Adjunto de Semiología, Facultad de Medicina, UFASTA; Médico Certificado en Hipertensión Arterial, Unidad de Hipertensión Arterial, Instituto Médico PROMETEO, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Mediante un documento elaborado en forma conjunta, la *American Society of Hypertension* y *The Obesity Society* establecieron su posición respecto de la hipertensión arterial (HTA) asociada con la obesidad, considerando como aspectos la fisiopatología, los riesgos implicados para la salud y las opciones terapéuticas, con fundamento en la experiencia y en la evidencia científica.

La obesidad abdominal se acompaña de hiperinsulinemia y aumento de los niveles de leptina, que estimulan la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), con repercusión cardiovascular.

La actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona está incrementada en los obesos por varios mecanismos: la estimulación por el SNS de la liberación de renina, la elevación del angiotensinógeno producido por los adipocitos y la excesiva producción de aldosterona (no mediada por la angiotensina).

Otros factores también contribuyen a aumentar la reabsorción renal de sodio (sensibilidad a la sal), tales como los neurales (SNS), los hormonales (insulina, aldosterona) y los renovasculares (angiotensina II).

Los datos epidemiológicos y los ensayos clínicos son claros respecto de la relación directa entre el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial (PA). Se dispone de información que indica que el déficit en el crecimiento intrauterino y el aumento excesivo de peso al nacer se correlacionan con la masa de tejido adiposo y la PA en la segunda infancia y la adolescencia. La obesidad infantil (incluso tan temprano como a los 4 años) se relaciona con la elevación de la PA. En la actualidad, se considera que el aumento de la PA con el envejecimiento se explica por el incremento del IMC con el paso de los años.

Las revisiones sistemáticas han hallado que por cada kilogramo de peso perdido, la PA disminuye 1 mm Hg.

La dieta denominada DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) es adecuada para el abordaje de la HTA relacionada con la obesidad, en especial para mantener el descenso de peso a largo plazo. Debido a la sensibilidad a la sal que acompaña a la obesidad, las dietas con restricción de sal reducen el riesgo de HTA, independientemente del descenso del peso, y también disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares (CV).

El ejercicio aeróbico reduce la PA en aproximadamente 2.4 mm Hg, independientemente del cambio de peso corporal. Si se lo combina con una dieta con restricción de calorías, el efecto puede ser más importante sobre la PA y el peso.

Algunos estudios y metanálisis informan beneficios a largo plazo asociados con la adopción de hábitos de vida saludables: luego de hasta 15 años de seguimiento en el estudio *Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly* (TONE), la dieta con restricción de sal redujo un 25% el riesgo CV en los adultos hipertensos.

Entre las conclusiones del artículo que mencionamos debemos destacar: en la medida que aumenta la prevalencia de obesidad a nivel mundial, se incrementa también la prevalencia de HTA y los riesgos CV asociados; para la salud pública, el objetivo primordial a largo plazo debe ser disminuir la prevalencia de obesidad; el tratamiento de la HTA en los pacientes obesos incluye el control del peso corporal. La modificación de los hábitos de vida a largo plazo es más importante para disminuir el riesgo CV que las dietas con restricción de calorías o de sal como única medida; en la mayoría de los casos, suele ser necesario incluir, además de un estricto plan nutricional y de actividad física, fármacos, técnicas conductuales y, en ciertas ocasiones, cirugía bariátrica; tanto para el control de la PA como de la obesidad, los fármacos con

mecanismo de acción periférico (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina, diuréticos) son los ideales, evitando los efectos sobre el sistema nervioso central.

Comentario realizado por el **Prof. Dr. Gustavo Blanco** sobre la base del artículo *Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk and treatment. A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension*, de los autores Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al., integrantes de la Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)* 15:14-33, 2013.

Resistencia a la insulina y mortalidad

Autor: Dr. Walter Espeche

Institución: Jefe de Sala, Servicio de Clínica Médica,
Coordinador de la Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas;
Hospital Universitario San Martín, La Plata, Argentina

El riesgo cardiovascular del síndrome metabólico (SM), la insulinoresistencia (IR), la elevación de los valores de proteína C-reactiva (PCRe) y su asociación con la mortalidad cardiovascular (MCV) en adultos han sido ampliamente evaluados. Sin embargo, estas relaciones no son tan claras en individuos mayores de 65 años de edad, de modo que este trabajo intentó evaluar en este grupo etario la relación del SM, la IR y la PCRe con la MCV. Éste fue un estudio prospectivo poblacional realizado en Italia, en el que se definió SM de acuerdo con los criterios del NCEP-ATP III de 2005: IR definida por el índice HOMA ≥ 2.27 y valores de PCR ≥ 3 mg/l. Asimismo, se comparó la MCV y la mortalidad global ajustadas por múltiples variables, según la presencia o no de IR y PCRe en individuos con SM o sin él.

La muestra consistió en 1 011 individuos, con un seguimiento de 9 años. La prevalencia de SM fue del 31.7%, de IR del 50.1% y de PCRe del 45.3%. Como es de prever, aquellos individuos con SM tuvieron una mayor prevalencia de IR y PCRe, en comparación con los sujetos sin SM. Sin embargo, como demuestran trabajos recientes en nuestro país, las edades de los pacientes con IR son significativamente más bajas que la de aquellos sin IR. Asimismo, la MCV en los individuos con IR sin PCRe se encuentra incrementada en forma significativa, mientras que en quienes presentan PCRe pero sin IR, no lo está.

En cuanto a los individuos con IR y PCRe, la MCV y la mortalidad total se encuentran incrementadas en forma significativa e independiente de múltiples variables de ajustes (diabetes, edad, sexo y evento cardiovascular previo). A su vez, cabe resaltar que sólo este grupo (IR y PCRe), independientemente de tener o no SM, presentan una MCV y mortalidad global aumentadas.

Por lo tanto, en adultos mayores de 65 años, la mortalidad se encuentra incrementada en individuos con IR, independientemente de la presencia de SM; este riesgo aumenta si existe simultáneamente PCRe. Estos datos son congruentes con la hipótesis de Reaven acerca de la función de la IR en la génesis de las enfermedades cardiovasculares.

Comentario realizado por el **Dr. Walter Espeche** sobre la base del artículo *Insulin resistance and systemic inflammation, but not metabolic syndrome phenotype, predict 9 years mortality in older adults*, de los autores Zuliani G, Morieri ML, Volpato S, Maggio M, Cherubini A, Francesconi D, et al., integrantes del Department of Medical Sciences, Section of Internal and Cardiorespiratory Medicine, University of Ferrara, Italia.

El artículo original fue editado por *Atherosclerosis* 235(2):538-545, Ago 2014.

¿IECA o ARA II en el paciente hipertenso diabético?

Autor: Dr. Carlos March

Institución: Médico, Unidad de Enfermedades Cardiometaabólicas, Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario San Martín; Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Farmacología, UNLP, La Plata, Argentina

El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) presenta indudables beneficios respecto a otros grupos de antihipertensivos en el tratamiento del paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), más aún si éste presenta sobrepeso, insulinoresistencia o albuminuria. Por otro lado, es ampliamente aceptado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA II), son equivalentes en cuanto al impacto sobre la presión arterial y la reducción de las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad. Así, se comprende que las directrices¹⁻³ de diversas sociedades con gran impacto en la comunidad médica planteen como estrategia farmacológica inicial para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en la DBT2 el bloqueo farmacológico del SRAA, ya sea con un IECA o un ARA II, en forma indistinta.

En este contexto, y ante la falta de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que comparen ambos grupos farmacológicos, el metanálisis⁴ aquí comentado fue diseñado para evaluar si los efectos de los IECA y los ARA II sobre la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y los eventos cardiovasculares mayores, en pacientes con DBT2, son realmente equivalentes.

Dicho metanálisis evaluó los resultados de 35 ECA en los que se comparaba un tratamiento antihipertensivo con un IECA o un ARA II contra un control, en sujetos hipertensos con DBT2, y con un período de seguimiento de al menos doce meses. Se incluyeron un total de 56 444 pacientes; en 23 de los ECA (n = 32 827) se comparaba un IECA y en 13 ECA (n = 23 867), un ARA II frente a placebo o un tratamiento activo diferente. Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular. Los criterios de valoración secundarios fueron una variable compuesta de eventos cardiovasculares mayores –muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (ICa), revascularización coronaria– y, en forma individual, IAM, ACV e ICa.

Frente a los controles, los IECA redujeron significativamente la mortalidad por cualquier causa un 13% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.78 a 0.98) y la mortalidad cardiovascular un 17% (IC 95%: 0.70 a 0.99). También disminuyeron los eventos cardiovasculares mayores combinados un 14% (IC 95%: 0.77 a 0.95), el IAM un 21% (IC 95%: 0.65 a 0.95) y la ICa un 19% (IC 95%: 0.71 a 0.93); no tuvieron impacto significativo sobre el riesgo de ACV (IC 95%: 0.86 a 1.04). Por el contrario, los ARA II, en comparación con los controles, no redujeron significativamente la mortalidad total (riesgo relativo [RR] 0.94; IC 95%: 0.82 a 1.08), ni la mortalidad cardiovascular (RR 1.21; IC 95%: 0.81 a 1.80). Tampoco redujeron los criterios de valoración secundarios, con la excepción de una disminución del riesgo de ICa del 30% (IC 95%: 0.59 a 0.82).

Los autores concluyeron que, en los pacientes con DBT2, los IECA reducen la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular y los eventos cardiovasculares mayores, algo que no demostraron los ARA II.

Estos resultados reafirman los hallazgos de otros trabajos que compararon ambos grupos farmacológicos, en los cuales el impacto en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular no fue equivalente. Un metanálisis⁵ publicado recientemente, que incluyó 20 ECA con un total de 158 998 pacientes, concluyó que los IECA pero no los ARA II reducían la mortalidad total y la cardiovascular, en sujetos hipertensos. En el mismo sentido, una revisión sistemática⁶ que incluyó 63 estudios observó que los IECA eran nefroprotectores más eficaces que los ARA II en pacientes con DBT2.

De esta manera, si bien tanto el metanálisis aquí comentado como las revisiones citadas presentan como limitación principal no ser comparaciones directas entre ambos grupos de fármacos, brindan una evidencia más que atendible para posicionar al grupo de los IECA por encima de los ARA II como fármacos de primera elección cuando debemos bloquear el SRAA en el marco de un régimen antihipertensivo, como ocurre frecuentemente en el paciente hipertenso diabético, insulinoresistente, obeso o con albuminuria. Además, no debemos soslayar el costo considerablemente menor de los IECA respecto de los ARA II, característica que adquiere mayor relevancia aun si tenemos en cuenta el elevado número de medicamentos que consume un paciente diabético y la realidad económica de nuestro país.

Bibliografía

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The TaskForce for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31(7):1281-1357, 2013.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S14-80, 2014.
3. Hypertension without compelling indications: 2013 CHEP recommendations. Hypertension Canada website. <http://www.hypertension.ca/hypertension-without-compelling-indications>.
4. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus. A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 174(5):773-785, 2014.
5. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. *Eur Heart J* 33:2088-2097, 2012.
6. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, Wu KD, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 24;347:f6008, 2013.

Comentario realizado por el **Dr. Carlos March** sobre la base del artículo *Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus. A Meta-analysis*, de los autores Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al., integrantes del Kidney Disease Center, The First Affiliated Hospital, Medical School of Zhejiang University, Hangzhou, China.

El artículo original fue editado por *JAMA Intern Med* 174(5):773-785, 2014.

La hipertrofia ventricular izquierda se relaciona mejor con la presión aórtica de 24 h que la presión braquial de 24 h en pacientes hipertensos: estudio SAFAR

Autor: Dr. Marcelo Armando Rada

Institución: Médico, Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La presión arterial (PA) aórtica de consultorio está asociada mejor con daño del órgano, como hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que la PA de consultorio braquial. Hasta el momento, no se había evaluado si la PA aórtica promedio de 24 h se asocia mejor con HVI que la PA braquial promedio de 24 h, por lo que el objetivo de este estudio fue analizar esta posibilidad.

Se realizó una monitorización ambulatoria de la PA aórtica (MAPA) con un dispositivo de grabación basado en un manguito de PA oscilométrico validado, que también se utilizó para la MAPA braquial simultánea y la aplicación del método de análisis de la onda de pulso.

La PA braquial y la PA aórtica de consultorio se evaluaron con un dispositivo oscilométrico validado y análisis de onda del pulso, respectivamente, mientras que la masa ventricular izquierda fue medida por ultrasonido.

El estudio mostró en el análisis de regresión realizado en 229 personas (56% hombres, edad 54.3 ± 14.6 años; 75% hipertensos, 25% normotensos) que la PA sistólica (PAS) aórtica promedio de 24 h se asoció significativamente mejor con el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) e HVI que la PAS braquial promedio de 24 h y que la PAS de consultorio (braquial o aórtica), independientemente de la edad, el sexo, la obesidad o el tratamiento. El análisis de la curva ROC mostró una mayor capacidad discriminatoria de la PA aórtica promedio de 24 h que la PAS braquial para detectar la presencia de HVI (área bajo la curva: 0.73 contra 0.69; $p = 0.007$).

Finalmente, la distribución de la PAS aórtica promedio de 24 h para cada nivel (de la PAS braquial promedio 24 h) reveló un alto grado de superposición.

En conclusión, la PA aórtica promedio de 24 h se asoció con un IMVI e HVI de mejor manera que la clásica PA braquial promedio de 24 h. Además, se observó una importante superposición interindividual con respecto a la PAS aórtica de 24 h de individuos estratificados sobre la base de diferentes niveles de PAS braquial de 24 h.

Así, la MAPA aórtica no invasiva de 24 h es un método que podría mejorar la evaluación del riesgo.

Comentario realizado por el **Dr. Marcelo Armando Rada** sobre la base del artículo *Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study*, de los autores Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, Kollias GE, Konstantonis GD, Nasothimiou E, et al.

El artículo original fue editado por *Journal of Hypertension* 32(9):1805, 2014.