

Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

Vol. 3 N° 1, marzo 2014

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Toma de Posición de la SAHA

Ingesta de sodio como componente de las aguas naturales.
Consecuencias sobre la presión arterial

Comentado por sus autores

La urodilatina regula el metabolismo dopaminérgico renal
Consecuencias funcionales de la activación por estiramiento
del receptor miocárdico de mineralocorticoides

Consideraciones sobre trabajos recomendados

Los patrones hemodinámicos y hormonales de la hipertensión
esencial no tratada en hombres y en mujeres
Hemodinamia no invasiva en hipertensos no controlados
¿Tiene más riesgo la hipertensión del guardapolvo blanco
o la prehipertensión?

Selección de los editores

Hipertensión del guardapolvo blanco, ¿qué significado tiene
en la práctica diaria?



H

Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial





Línea Cardiometabolismo

nodisfenö®

ROSUVASTATINA FENOFIBRATO

sinergia en acción



Presentación

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 5 mg. y 30 cápsulas de Fenofibrato micronizado 200 mg.



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

Ingesta de sodio como componente de las aguas naturales

Consecuencias sobre la presión arterial

Coordinación general: Dr. Felipe Inserra. Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Codirector de la Maestría de Mecánica Vasculosa e Hipertensión Arterial de la Universidad Austral.

Coordinación de contenidos: Dr. Martín Salazar. Jefe de Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario San Martín, La Plata. Docente de la Cátedra "D" de Medicina Interna, Universidad Nacional de La Plata.

Dr. Alfredo Wassermann. Jefe de Nefrología y Presidente del Comité de Hipertensión, Hospital Prof. Dr. B. A. Houssay. Director Médico de FEPREVA.

Dr. Gustavo Lavenia. Maestría de Hipertensión Arterial y Mecánica Vasculosa de la Universidad Austral. Ex Presidente Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario.

Dr. Roberto Miatello. Profesor Adjunto de Fisiología Patológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo; Investigador Independiente CONICET.

Dr. Nicolás Renna. Jefe de trabajos Prácticos, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo; Investigador asistente IMBECU-CONICET.

Dr. Jorge Janson. Servicio de Clínica Médica y Sección Hipertensión Arterial, Hospital Italiano; Director del curso Habilidades Narrativas para Médicos, Instituto Universitario Hospital Italiano.

Dr. Fernando Filippini. Vicepresidente 1°, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Profesor Adjunto de Clínica Médica y Terapéutica, Universidad Nacional de Rosario; Profesor Titular de Fisiopatología Adultos I y II, Carrera de Nutrición, Universidad Abierta Interamericana.

Introducción

La adecuada y delicada regulación del equilibrio hidroelectrolítico de los seres vivos es lo que ha posibilitado que éstos se adapten a la vida fuera del agua de los ríos y mares de nuestro planeta, al evitar la deshidratación y mantener la adecuada composición hidrosalina de su organismo. Este hecho, que evolutivamente en las especies implica millones de años de cambios, adaptaciones y supervivencia de los más aptos, se ha producido gracias al desarrollo de vías y mecanismos mediadores que interactúan entre los sistemas o aparatos, y en los distintos órganos, tejidos, células e, incluso, en los orgánulos subcelulares. Estos mecanismos resultantes de la evolución son muy eficientes, redundantes y complementarios; aquellos que regulan la reabsorción para la conservación del agua y los electrolitos son el mejor ejemplo de esta adaptación evolutiva que posibilitó la vida tal como hoy la conocemos.

El agua es el componente esencial de los seres vivos, ya que entre el 60% y 70% del peso corporal (unos 45 a 50 litros) está constituido por agua. Una deshidratación que alcance el 10% del líquido corporal suele producir la muerte, lo mismo que cambios porcentuales pequeños de la composición electrolítica. Las comidas aportan entre 500 y 900 ml de agua por día, mientras que las bebidas proveen entre 1 000 y 1 500 ml más al día, dependiendo esto de la temperatura, la actividad física y el agua aportada

por los alimentos. Se generan también unos 350 ml por día de agua, proporcionada por el metabolismo de los alimentos, conocida como agua metabólica.

Los otros elementos clave que aportan al delicado equilibrio mencionado inicialmente son los minerales, que en general ingresan acompañando los alimentos y el agua ingerida, y cuya cantidad y composición son variables.

El sodio representa el catión más abundante en la composición de los líquidos extracelulares y se encuentra asociado formando dos sales esenciales: cloruro de sodio y bicarbonato de sodio. Estos abundantes compuestos tienen la responsabilidad primaria de mantener dos funciones esenciales para los seres vivos, la osmolaridad de los líquidos y su equilibrio ácido-base y el de las células.

Como veremos más adelante, la elevada ingesta crónica de cloruro de sodio por parte de los mamíferos, incluidos los seres humanos, se acompaña de un aumento de la presión arterial y también de mayor porcentaje de individuos que presentan hipertensión arterial. Esto es un hecho epidemiológico muy relevante, teniendo en cuenta que el elevado consumo actual de cloruro de sodio por la enorme mayoría de los seres humanos, que es varias veces superior a las necesidades vitales, está asociado con una carga mayor de hipertensión arterial y de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, otras sales de sodio como el bicarbonato, parecen funcionar de

diferente manera, ya que existen algunas pruebas científicas acerca de que la responsabilidad principal parece depender del cloruro que acompaña al sodio o de la sal en sí misma, y no del sodio en forma aislada o formando parte de otras sales como el bicarbonato de sodio.

Las aguas naturales son una fuente de aporte de sales, especialmente de bicarbonato de sodio, como también sales de calcio y magnesio, entre otras. Los aportes de estos minerales con las aguas varían de acuerdo con el origen y la composición de éstas. Sin embargo, la magnitud relativa de algunos de los minerales aportados, especialmente la del sodio, es porcentualmente baja cuando se la compara con lo que habitualmente se ingiere con el resto de los alimentos.

Además, existen dos hechos importantes que vale la pena comentar:

1. El sodio aportado por las aguas naturales se encuentra mayoritariamente formando sales con bicarbonato y no con cloruro, también estas aguas aportan otros minerales, de los cuales el calcio, el magnesio y el potasio son los más importantes. Sobre estos últimos, la información referida a la evaluación de sus efectos sobre la presión arterial y la enfermedad cardiovascular parece confirmar que no son considerados perjudiciales en las concentraciones y cantidades que suelen ser ingeridas, sino que por el contrario podrían generar beneficios sobre la salud y el riesgo cardiovascular.

2. La ingestión de agua es reconocida como la mejor manera de brindar el aporte necesario para la adecuada hidratación y el equilibrio hidroelectrolítico de nuestro organismo. Asimismo, el hábito de tomar agua hace que se modere o evite la ingestión de otras bebidas que, en cambio, son reconocidos factores de riesgo, tanto para la aparición y mantenimiento de la hipertensión arterial como para la enfermedad cardiovascular. Nos referimos al exceso de bebidas alcohólicas, las bebidas azucaradas o las llamadas “energizantes”.

Son estos conceptos preliminares los que motivaron que la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial decidiera revisar la información científica existente, para generar y dar a conocer esta Toma de Posición sobre “Ingesta de sodio como componente de las aguas naturales”, para conocimiento de los profesionales, los pacientes y la población en general.

Un hecho que nos parece muy relevante del documento es que las distintas consideraciones fueron vertidas por los expertos, con mucha cautela, dado que la mayor parte de la abundante información revisada proviene de estudios observacionales o de cohortes, o de metanálisis, y que no existen estudios de intervención controlados que le otorguen a

la información la fortaleza necesaria para generar recomendaciones o afirmaciones sobre conductas prescriptivas. Si rotulásemos los conceptos, según se hace habitualmente en las guías, muchos de ellos serían “opinión de expertos”. Sin embargo, van a notar que luego de una adecuada revisión de la información disponible, en algunos casos ésta da soporte a conceptos arraigados en el conocimiento médico, mientras que, en otros casos, también sirve, pero para desmitificar algunas creencias populares, incluidas las de algunos profesionales. Es posible, y también es nuestro deseo, que este documento contribuya a estimular la necesidad de mejorar el conocimiento científico acerca de la importancia que tiene la composición de las aguas de consumo sobre la salud humana.

Preguntas generadas en la toma de posición

1. *¿Cuál es la influencia de la ingesta de sodio sobre la presión arterial?*

2. *Aguas con diferentes contenidos de sodio. ¿Cuál es la relevancia de la cantidad diferencial del sodio aportado diariamente por su ingesta?*

3. *¿Cuál es la importancia de los distintos aniones que acompañan al sodio sobre la presión arterial?*

4. *¿Cómo influyen sobre la presión arterial los otros minerales presentes en las aguas naturales?*

5. *¿Cuál es la importancia del hábito de tomar agua y no otras bebidas sobre la presión arterial?*

6. *¿El sabor del agua según el contenido de minerales influye sobre la adhesión a su consumo habitual?*

1. *¿Cuál es la influencia de la ingestión de sodio sobre la presión arterial?*

- La relación entre la ingesta de cloruro de sodio, o sal de mesa, y la elevación de la presión arterial (PA) es sostenida por información de diversas fuentes.

- Estudios epidemiológicos muestran una asociación entre el consumo de sodio como cloruro, la PA media de la comunidad y la prevalencia de hipertensión arterial (HTA).^{1,2} La HTA es muy infrecuente en comunidades primitivas que consumen menos de 50 mEq/día, aunque otros factores como el bajo consumo de alcohol, la ingesta elevada de potasio y la ausencia de obesidad podrían interactuar. Es posible que la aparición de HTA esencial requiera un determinado umbral de consumo de sal.³

- Estudios experimentales con mamíferos describen una relación positiva entre el consumo de cloruro de sodio y la elevación de la PA; el efecto del cloruro de sodio tiene una fase aguda y una fase crónica

progresiva, y se ha señalado que una vez pasado cierto tiempo, disminuir el consumo reduce la PA, pero no la regresa a los valores iniciales, probablemente por haberse puesto en marcha otros mecanismos que tienden a aumentar la PA, como el estrés oxidativo y los subsecuentes procesos inflamatorios.⁴⁻⁸

- Los lactantes con baja ingesta de sal tienen PA más baja, y los valores de PA durante la infancia podrían determinar en parte los valores de PA durante la vida adulta.^{9,10}

- El cloruro de sodio parece estar implicado en el incremento de la PA con la edad, aumento que puede atenuarse con una disminución de la ingesta de sal.¹¹

- Ensayos clínicos y metanálisis demostraron que disminuir la ingesta de cloruro de sodio reduce la PA.¹²⁻¹⁵ Un reciente metanálisis estimó que disminuir la ingesta diaria de sodio en 75 mEq por más de cuatro semanas reduce la PA (sistólica/diastólica) de 5 a 3 mm Hg en las personas hipertensas y entre 2 y 1 mm Hg en los sujetos normotensos. La disminución de la PA con la reducción en la ingesta de cloruro de sodio muestra una relación dosis-respuesta. Además, reducir la ingesta de sal mejora la eficacia de los antihipertensivos, particularmente los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II).¹⁶⁻²⁰

- Existe también información científica de que si se modifica la composición de la sal ingerida, reduciendo el contenido de cloruro de sodio y reemplazándolo parcialmente por cloruro de potasio y sulfato de magnesio, se consigue disminuir la presión arterial y reducir los eventos cardiovasculares.²¹

- Hallazgos experimentales podrían acercar una explicación fisiopatológica coherente a la relación entre la mayor ingesta de cloruro de sodio y la HTA: a) en los pacientes hipertensos existe un aumento del sodio intracelular en las paredes vasculares, las células sanguíneas y los cardiomiocitos;²²⁻²⁴ b) el aumento del sodio intracelular podría actuar incrementando el calcio intracelular y, consecuentemente, estimular vías de señalización intracelular dependientes del calcio y también por la activación de la quinasa-1 sensible a la sal (SIK1), disparando mecanismos de vasoconstricción, de hipertrofia y de proliferación celular;²⁵ c) el aumento de sodio intracelular se debería a la hiperactividad del intercambiador Na^+/H^+ (NHE-1),²⁶ a la presencia de una sustancia endógena similar a la ouabaína,²⁷ o bien del transporte de Na^+ y HCO_3^- dependiente del cotransportador NBCn1.²⁸

- Recientemente se han encontrado elementos que sugieren que el cotransportador NBCn1 de Na^+ y HCO_3^- mediante el control del pH intracelular y,

consecuentemente, de la actividad enzimática, especialmente de los canales iónicos, desempeña un papel crucial en el mantenimiento del tono vascular, mediante la regulación de la función de las células musculares lisas vasculares y de las células endoteliales.²⁹ Se podría especular que fenómenos vinculados con estos mecanismos son una posible explicación de por qué el sodio como bicarbonato tiene un efecto diferente del sodio como cloruro sobre el comportamiento vascular.

- Así, el cloruro de sodio o sal común parece cumplir con los criterios de Bradford Hill de causalidad de aumento de la PA, y la mayoría de las normativas actuales recomiendan una reducción moderada de la ingesta de cloruro de sodio para la población en general y para los pacientes hipertensos en especial.³⁰⁻³² Aunque no hay unanimidad en el nivel de ingesta recomendado, estaría en el rango de 3 a 6 gramos de sal por día. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que sea inferior a 5.5 g/día. Además de su influencia sobre la presión arterial, el aumento de la ingesta de sal con la dieta ha sido relacionado con la masa ventricular izquierda³³ y con la mortalidad cardiovascular.³⁴

2. Aguas con diferentes contenidos de sodio. ¿Cuál es la relevancia de la cantidad diferencial del sodio aportado diariamente por su ingesta?

- El primer punto que queremos destacar es que el contenido de minerales de las aguas informado en la etiqueta de los productos está expresado en *mg por litro*, y no en *mg cada 200 ml*, que es como se deben expresar las concentraciones en el resto de las bebidas y los alimentos envasados, según el Código Alimentario Argentino. Esto puede generar confusiones, incluso para algunos profesionales.

- Los principales elementos que pueden contener las aguas naturales son calcio, magnesio, sodio y potasio. Con concentraciones máximas que pueden alcanzar 730, 450, 1 900 y 270 mg/l, respectivamente; sin embargo, las concentraciones habituales en las aguas suelen ser mucho más bajas.³⁵

- El aporte del sodio por las aguas naturales suele influir poco en la cantidad total ingerida de sodio, y sólo ante una ingesta abundante de aguas con alto contenido del ion podría tener alguna relevancia. El consumo diario de sal es de aproximadamente 10 a 12 g/día de promedio en los adultos. En un estudio hecho en nuestro país por el Ministerio de Salud de la Nación, que evaluó la excreción urinaria de sodio, se encontró que el promedio de consumo de sal es de 11.2 g/día (12.7 g en los hombres y 9.8 g en las mujeres).³⁶ Del 75% al 80% del aporte de cloruro de sodio proviene de la sal contenida en los alimentos procesados.

• Los beneficios derivados de la ingestión de agua mineral natural tienen un doble origen, uno es el aporte de agua, y su consiguiente papel sobre la hidratación, y el segundo es el aporte de minerales.³⁷

• De la cantidad de sodio y otros minerales, con sus respectivas sales, depende el grado de mineralización de las aguas. Esto comprende el contenido global de minerales en el agua, también llamado residuo seco.³⁸

• La clasificación de contenido mineral según el art. 986 de nuestro Código Alimentario Argentino, y que es la que rige para el etiquetado, es:

1. De acuerdo con el grado de mineralización determinado por el residuo seco soluble:
 - a. Oligomineralizada: residuo entre 50 y 100 mg/l.
 - b. De mineralización débil: residuo entre 101 y 500 mg/l.
 - c. De mineralización media: residuo entre 501 y 1 500 mg/l.
 - d. De mineralización fuerte: residuo entre 1 501 y 2 000 mg/l.
2. El mismo código, en relación con el contenido de sodio, considera como:
 - a. Bajas en sodio, cuando la concentración es de hasta 20 mg/l.
 - b. Sódicas: las que tienen una concentración mayor de 200 mg/l.
 - c. Podría considerarse como de contenido intermedio cuando éste se halla entre los 20 mg/l y los 200 mg/l.³⁹

A manera de ejercicio, si se considera un agua sódica que brinda un aporte de 200 mg/l de ion sodio, y se supone una ingesta de 1 500 ml en el día, la cantidad de sodio aportado alcanza a 300 mg diarios. Teniendo en cuenta que, en nuestro medio, el consumo diario de sodio varía entre los 4.5 y los

5 gramos (equivalentes a 11 a 12 g de cloruro de sodio), el aporte posible por este tipo de aguas constituye menos del 7% del total del consumo diario habitual de sodio y alrededor del 10% de la cantidad de sodio recomendada por la OMS. Es por esta razón que la OMS, en su reciente guía sobre la calidad del agua, afirma que no está demostrada una asociación entre el contenido de sodio de las aguas y la aparición de hipertensión, y en tal sentido no da ningún valor de referencia de la cantidad de sodio relacionada con la salud, sólo menciona que puede afectar el sabor del agua potable en niveles superiores a los 200 mg/l.⁴⁰

Es decir, el aporte de sodio proveniente del agua es poco relevante dentro de una alimentación variada, y además, en su mayor parte no es cloruro de sodio.

3. ¿Cuál es la importancia de los distintos aniones que acompañan al sodio sobre la presión arterial?

• Los principales aniones que acompañan al sodio en las aguas de consumo son: bicarbonato, sulfato y cloruro.³⁵

• Las aguas naturales que se originan en manantiales, carbonatadas o no, suelen contener cantidades variables de sodio, acompañado esencialmente por los aniones bicarbonato y sulfato. Existe bastante información acerca de que el efecto en la PA que tienen las sales de sodio parece depender esencialmente del anión acompañante. De acuerdo con diferentes estudios, los efectos sobre la PA por cantidades comparables de sodio ingerido resultaron diferentes dependiendo de si los aniones acompañantes eran cloruro o bicarbonato. Asimismo, existe información experimental sobre el aporte de cloruros libres de sodio constituyendo otras sales, lo que muestra que el aporte de cloruro produce aumento de la PA y también del número de even-

Tabla 1.

Marcas nacionales	Sodio	Potasio	Calcio	Magnesio	Bicarbonatos	Sulfatos	Cloruros	Fluoruros	Sílice
	Todos en mg/l								
Villa del Sur *	164	10	19	12	450	29.8	37.5	0.7	
Villavicencio *	110	4.8	43.7	45.3	384	148	27.6	1.18	22.3
Eco de los Andes *	10	4	30	3	79.3	0	44.2	1.1	
Pureza Vital *	79.2	0	51.5	5.2	225.3	0	0	0.8	
Glaciar *	10	45	40	4	79	15	70	0.5	
Bon Aqua *	35	0	39	4.9	109	47	36		
Dasani	5	1.5	0	3	0	15	10	0	
Sierra de los Padres *	187	8	41	15				0.4	
DIA	18.6	0	88.7	23.4	297.2	43.9	35.8		7.1
* Datos tomados de etiquetas de producto de mercado durante el mes de julio 2013									
Marcas internacionales									
Evian	5	1	78	24	357	10	4.5		13.5
San Peregrino	33	2.5	170	52	200	450	52	0.56	
Perrier	11.8	0	155	6.8	445	46.1			

tos vasculares en los animales.⁴¹ Esta información incrementa la importancia del anión cloruro, independientemente del sodio, sobre su participación en la aparición y el mantenimiento de la hipertensión arterial.⁴²

- El efecto del bicarbonato de sodio sobre la PA es diferente del producido por cantidades equivalentes de cloruro de sodio.^{43,44} Es así que el aporte de bicarbonato de sodio, en comparación con cantidades iguales de sodio aportadas como cloruro, produce descenso de la PA y disminución del riesgo cardiovascular.^{45,46} Incluso existe información preliminar que refiere que el bicarbonato de sodio mejora el perfil lipídico de los pacientes.^{47,48}

- En un estudio de siete semanas, con pacientes de entre 24 y 53 años, de ambos sexos, que recibieron aguas minerales con sodio unido al anión bicarbonato, se pudo prevenir el incremento de la PA, en comparación con aquellos que recibían igual cantidad de sodio pero como cloruro; la ingesta de 500 ml de agua mineral rica en bicarbonato de sodio no generó modificaciones en la PA.⁴⁵ Este efecto no fue verificado en individuos hipertensos “sensibles a la sal”. Estos resultados podrían estar vinculados, por lo menos en parte, con que el incremento de la PA y la sensibilidad a la sal parecen depender del anión cloruro.⁴¹

- Además, la posible modificación del pH intracelular, como resultado del consumo de bicarbonato en lugar de cloruro, puede ser uno de los mecanismos responsables del efecto diferencial de dichos aniones, mediado por una atenuación del tono vascular y, consecuentemente, de la PA.²⁹

- También se ha encontrado que el bicarbonato de sodio tendría un papel protector sobre la filtración glomerular y el tono vasoconstrictor de la vasculatura renal, lo que podría atenuar o evitar la aparición y el mantenimiento de la HTA.^{49,50}

4. ¿Cómo influyen sobre la presión arterial los otros minerales presentes en las aguas naturales?

- La concentración de minerales en las aguas, incluida la de sales de sodio, calcio, magnesio y potasio, varía según la fuente u origen de las aguas, cuando se trata de aguas naturales, o bien de la fórmula comercial para las aguas mineralizadas embotelladas o de red.

- Existe una gran variabilidad en la composición mineral de las diferentes aguas minerales envasadas en el mundo.⁵¹ El agua de red tiene composiciones diversas de acuerdo con su origen y su procesamiento.

- Las diversas fuentes que tiene la totalidad del agua que bebemos a diario los seres humanos, junto con la importante variación en el tipo de alimen-

tos ingeridos, dificultan la posibilidad de establecer un vínculo certero entre determinado producto, sus componentes minerales y sus eventuales efectos sobre la salud.

- Si bien existen estudios que relacionan la ingesta de algunos minerales con la hipertensión arterial, el riesgo de eventos y la mortalidad cardiovascular, la certeza y la calidad de los datos sobre la cantidad de minerales ingeridos en forma diaria en muchos de ellos no permite tener pruebas definitivas.⁵²⁻⁵⁴ Si bien el aporte de ciertos minerales no sódicos provenientes de las aguas podría contribuir a producir efectos beneficiosos sobre la PA y la morbimortalidad cardiovascular, la información no es aún lo suficientemente uniforme.⁵⁵

- Los elementos que con más frecuencia han sido vinculados con modificaciones de la PA y con variaciones en el riesgo y la incidencia de eventos cardiovasculares son esencialmente calcio, magnesio y potasio.⁵⁶⁻⁵⁸ Son varios los estudios que evaluaron los potenciales beneficios de ingerir aguas naturales que contienen estos minerales sobre la PA y el riesgo cardiovascular.^{59,60}

Magnesio: algunos trabajos muestran beneficios coherentes sobre la PA al incorporar cationes, principalmente magnesio, particularmente cuando su consumo diario es insuficiente.⁶¹ La deficiencia de magnesio ha sido implicada en la patogénesis de la hipertensión y varios estudios epidemiológicos y experimentales muestran que la baja ingesta de magnesio puede incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y accidente cerebrovascular.^{62,63} Existen también estudios que muestran que tanto ingestas deficitarias como niveles plasmáticos bajos de magnesio aumentan la prevalencia de muerte súbita.⁶⁴ Asimismo, los bajos niveles de magnesio se asociaron con la presencia de HTA y también con alteraciones en la estructura vascular.^{65,66}

Asimismo, se ha descrito que los productos y las aguas que contienen mayor cantidad de magnesio producen una reducción de enfermedad coronaria; particularmente una mayor ingesta de magnesio reduce los eventos coronarios fatales.^{51,67} Existe una correlación negativa entre los niveles de magnesio plasmático y la presión arterial.⁶⁸ Los estudios clínicos que evaluaron aportes complementarios de magnesio han tenido resultados en su mayoría favorables, aunque sus resultados son menos uniformes y coherentes.^{69,70} Sí parece convincente que el suministro de agua que contiene magnesio redujo la PA en aquellas personas cuyos niveles urinarios, como expresión del consumo de magnesio, eran bajos. Las poblaciones que habitualmente ingieren aguas duras, con elevado contenido de calcio y magnesio, tienen menor mortalidad cuando se comparan

con otras poblaciones que ingieren aguas con bajo contenido mineral. La relación entre la presencia de magnesio en el agua de consumo y el riesgo de enfermedad cardiovascular fue revisada en un metanálisis⁷⁰ que concluyó que concentraciones de magnesio en el agua, de entre 8.3 y 19.4 mg/l, se asocian con menor mortalidad cardiovascular, aunque existe algún trabajo que no ha podido confirmar estos resultados.⁷¹ En el mismo sentido, el suplemento oral de magnesio mostró un efecto dependiente de la dosis sobre la reducción de la PA. La disminución fue de 4.3 mm Hg en la PA sistólica (PAS) y de 2.3 mm Hg en la PA diastólica (PAD) por cada 10 mmol (240 mg)/día de incremento en la ingesta de magnesio.⁷² En un metanálisis reciente se encontró que existe una correlación negativa entre la ingesta de magnesio y la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico.⁷³ Los mecanismos propuestos por los cuales el magnesio generaría el beneficio son:

- a) activación de la Na⁺/K⁺-ATPasa;
- b) bloqueo de los canales de calcio;
- c) regulación del potasio, el sodio y el calcio intracelular;
- d) efecto depresor del tono, al actuar sobre el músculo liso vascular;
- e) reducción del estrés oxidativo y de la agregación plaquetaria.⁶¹

Sin embargo, esta información no es suficiente para generar una recomendación sobre los posibles beneficios de las sales de magnesio aportadas por las aguas. Para confirmar estos datos hacen falta estudios de intervención, adecuadamente diseñados.

Calcio: el efecto favorable de las aguas con mayor contenido de calcio ha sido también informado en varios trabajos, aunque de manera menos constante.⁶⁰ Algunos estudios señalan que el aporte complementario aislado de calcio no conferiría beneficios cardiovasculares^{74,75} ni modificaría las cifras de PA.⁷⁶ Sin embargo, otros autores refieren que se reducen las cifras de PA y que también disminuye la incidencia de ACV.^{77,78} En el mismo sentido, junto con la ingesta de vitamina D, el aporte complementario con calcio podría reducir la PA y también la frecuencia cardíaca en pacientes añosos.⁷⁹ Podríamos concluir, en cuanto a las sales de calcio, que para confirmar un potencial efecto protector son necesarias más investigaciones, ya que la evidencia actual no es suficiente para recomendar su uso en el tratamiento de la HTA.

Potasio: existe evidencia de que en la dieta de la mayoría de las personas coexiste una baja ingesta de potasio que acompaña una alta ingesta de cloruro de sodio. Existe consenso de que dietas con conte-

nidos más altos o aportes adicionales de cantidades moderadas de potasio se asocian con PA más bajas, lo que podría incluso disminuir la PA cuando está elevada.^{80,81} Es así que el aporte de potasio podría proporcionar, salvo en algunas condiciones clínicas particulares, un efecto beneficioso sobre la PA y mejoría del perfil metabólico. Sin embargo, los contenidos de potasio de las aguas naturales suelen ser muy bajos, por lo que la consecuencia clínica de estos aportes es dudosa.

Selenio: el exceso de selenio determinaría una elevación de 4.3 mm Hg de la PA sistólica y de 1.6 mm Hg de la PA diastólica, así como una mayor incidencia de dislipidemia y diabetes.⁸² También se ha descrito una relación en forma de U con la incidencia de eventos cardiovasculares.⁸³ Al igual que en tema anterior, la relevancia clínica parece no ser importante.

5. ¿Cuál es la importancia del hábito de tomar agua y no otras bebidas sobre la presión arterial?

- Dado tanto su valor biológico positivo (lo que hace) como el negativo (lo que no hace), como también la accesibilidad, la disponibilidad y el costo, el agua es el líquido recomendado para mantener una adecuada hidratación, tanto a nivel poblacional como individual, cuando la comparamos con otras bebidas.⁸⁴ La osmolaridad plasmática tiende a mantenerse constante dentro de un amplio margen de ingesta de agua, dado que el riñón se ocupa de regular el ahorro y la eliminación, adaptándolos a la ingesta. Esto posibilita un amplio margen de ingesta.

- Se recomienda que para las personas con una actividad promedio que vivan en climas templados la ingesta de agua debe ser de entre 2.5 y 3 litros por día.

- El 80% de la hidratación diaria proviene del agua que bebemos, a ella contribuyen todos los tipos de bebidas.^{85,86} En cuanto a la hidratación, no se ha comprobado que ninguna fuente de agua sea mejor que otra.

- Los alimentos, por ser hiperosmolares, parecen favorecer la aparición de aterosclerosis, probablemente por aumentar el calor central del cuerpo.⁸⁶ El aporte concomitante de agua con los alimentos reduce la osmolaridad de la comida, contribuyendo de esta manera a retrasar la aparición de aterosclerosis.^{87,88}

- Existen pruebas contundentes del aumento de la PA por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas.⁸⁹ Múltiples estudios observacionales muestran una clara asociación entre ingesta de alcohol y el aumento de la PA.^{89,90} Los estudios de intervención

sobre el efecto de la reducción de la ingesta de alcohol y la reducción de la PA, aunque son de menor calidad, muestran resultados en el mismo sentido. Un metanálisis de 15 estudios controlados y aleatorizados (n = 2 234), en los que la reducción del consumo de alcohol fue la única intervención, mostró, luego de un seguimiento promedio de ocho semanas, una reducción significativa de 3.3 y 2.0 mm Hg en la PAS y la PAD, respectivamente; el mismo estudio encontró una relación dosis-respuesta entre la reducción de la ingesta de alcohol y el descenso de la PA.⁹¹

- El consumo habitual de agua, en reemplazo de bebidas azucaradas (jugos, gaseosas y otras) puede reducir la cantidad de calorías ingeridas y es adecuado; existe un metanálisis que lo confirma.⁹² Además, la ingestión de agua por sí misma puede reducir el riesgo de sobrepeso, especialmente cuando se la consume junto con los alimentos.^{93,94}

- En relación con el consumo de bebidas azucaradas, particularmente aquellas endulzadas con jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, no sólo incrementan la PA y la incidencia de HTA, sino que también facilitan la instalación de todos los componentes del síndrome metabólico. Esto ha sido confirmado tanto en modelos con animales como en el consumo humano, donde favorecen su instalación a las pocas semanas de uso.^{95,96}

- Otras bebidas de consumo creciente en los últimos años vinculadas con el aumento de la PA son las denominadas “bebidas energizantes”. Estas bebidas, si bien tienen formulas variables, todas contienen esencialmente cantidades importantes de cafeína: entre 50 y 80 mg/100 ml (similar a una taza de café), y dado que se ingiere cuanto menos 4 o 5 veces esa cantidad, se sobrepasa rápidamente el límite superior de lo recomendado para el hombre adulto. Estas bebidas también contienen cantidades importante de azúcares, algunas de ellas contienen fructosa, y aminoácidos como taurina. La incorporación de cantidades elevadas de cafeína produce un aumento agudo de la PA y riesgo de arritmias.⁹⁷ Por otro lado, las ingestas moderadas de café no parecen tener efectos crónicos perjudiciales sobre la PA ni el riesgo cardiovascular.

- El agua es el reemplazo natural de las demás bebidas, que utilizadas en exceso producen importantes perjuicios en la salud humana.

- Existen también pruebas de que beber una cantidad de agua superior a lo habitual puede tener un ligero efecto presor, que es mayor en las personas con disfunción autonómica y con tendencia a la hipotensión, por lo menos durante períodos cortos.⁹⁸ Si esta situación persiste en el tiempo, es algo dudoso.

6. ¿El sabor del agua según el contenido de minerales influye sobre la adhesión a su consumo habitual?

- El agua se define de manera característica como un líquido incoloro, inodoro e insípido, pero en realidad no es así. El agua tiene características organolépticas específicas que dependen de la presencia variable de componentes inorgánicos o sales minerales, de la existencia de componentes orgánicos, y también influyen los gases como el CO₂.⁹⁹⁻¹⁰¹ Esto se conoce como el sabor de las aguas, y podemos definirlo como la impresión sensorial global que éstas producen al ingerirlas. El sabor está constituido por la suma del gusto, el olor y la sensación que produce en la boca. La suma de estímulos sensoriales que el agua despierta es consecuencia de su composición química, junto a la sensación que el contacto con el agua y la temperatura produce.³⁵ Habitualmente, hacemos referencia al gusto del agua porque lo consideramos erróneamente sinónimo de sabor, desconociendo la suma de sensaciones.

- Los cationes calcio, magnesio, sodio y potasio están presentes en la mayoría de las rocas y sedimentos, por lo tanto son componentes predominantes en la mayoría de los acuíferos, de donde se extraen las aguas naturales utilizadas para consumo humano.³⁵ De los cationes depende esencialmente el sabor del agua, mientras que los aniones, cuando superan ciertas concentraciones, pueden modificar la intensidad del sabor.^{100,101} Cuando las concentraciones de calcio, magnesio y sodio son elevadas generan un gusto amargo y salado del agua, y también, aunque en menor grado, el gusto ácido, metálico o astringente. Las concentraciones bajas de calcio, en el rango entre 20 y 40 mg/l, confieren al agua sabor más dulzón, más agradable que cuando la concentración de calcio supera 100 mg/l.¹⁰²

- Las aguas que contienen el anión cloruro junto a calcio, magnesio y sodio son percibidas como desagradables a concentraciones más bajas que las que contienen anión sulfato, que requieren concentraciones más altas para tener un sabor desagradable. La intensidad del sabor del sodio es más baja con bicarbonato y con sulfato, y tiene mayor intensidad con el anión cloruro.¹⁰³

- Los elementos disueltos en el agua, como hierro, magnesio, zinc y manganeso, aun en pequeñas cantidades, pueden modificar de manera importante el sabor del agua y producir un sabor metálico o astringente, generando rechazo en los consumidores.³⁵

- Los compuestos orgánicos también suelen impartir sabores característicos al agua. Muchas veces el sabor desagradable aparece a concentraciones inferiores al límite de toxicidad. Los fenoles y los corres-

pondientes compuestos clorados generados en procesos de depuración con cloro imprimen al agua gustos muy característicos. Otras sustancias que confieren sabor desagradable al agua son surfactantes, alcoholes, ésteres, ácidos grasos y aldehídos.^{104,105}

- Las bajas concentraciones de potasio mejoran su aceptación, mientras que altas concentraciones de sodio la disminuyen.³⁵

- Las aguas con una mineralización muy baja (inferior a 100 mg/l de sólidos totales disueltos o residuos secos) tienen un característico gusto amargo y metálico, y tienden a ser menos aceptables para el consumidor, mientras que las aguas con mineralización media son aguas de buen sabor y las mejor aceptadas por el consumidor.¹⁰⁶

- El pH es otro indicador de la calidad del agua: un agua con pH bajo tiene un gusto ácido, mientras que un pH alto le imprime un sabor jabonoso. El pH óptimo en cuanto al sabor es de 6 a 7. La carbonatación y la temperatura del agua también influye en el sabor.

- El mercado actual produce constantemente bebidas para diversos paladares que contribuyen al consumo global de líquidos en el día, generando la posibilidad de favorecer la ingesta de agua y minerales, compitiendo con otras bebidas menos saludables. Quizás éste sea uno de los motivos por los cuales el consumo de agua proveniente de fuentes naturales está creciendo en el mundo y también en nuestro país.^{35,107}

- Teniendo en cuenta que el rechazo y la aceptabilidad a la hora del consumo de aguas está impactado por su palatabilidad, éste es un punto esencial a la hora de promover su ingesta.^{35,106-109}

Resumen final

En este documento quisimos resaltar las siguientes consideraciones:

1. El consumo habitualmente abusivo de cloruro de sodio tiene un papel central en la aparición y el mantenimiento de la HTA. Sin embargo, la cantidad máxima de sodio aportada por el agua, ya sea de red o envasada, es relativamente baja, menos del 10% del consumo máximo recomendado por

la Organización Mundial de la Salud. Es decir que el aporte de sodio proveniente del agua, dentro de una alimentación variada, es porcentualmente poco relevante.

Asimismo, la sal aportada por estas aguas no es cloruro de sodio sino otras sales como bicarbonato de sodio y sulfato de sodio, con un efecto diferente sobre la PA.

2. Cuando pensamos en cuáles son los elementos minerales ingeridos que influyen sobre la PA y el riesgo cardiovascular, habitualmente pensamos sólo en el catión sodio como responsable; sin embargo, este documento muestra información de que no es solamente el sodio. Está comprobado que el anión cloruro, acompañando al sodio, es fundamental en el aumento de la PA, cuando el anión acompañante no es el cloruro, los efectos del sodio sobre la PA no parecen ser iguales. Existen estudios que muestran que cuando el anión acompañante del sodio es bicarbonato, se observa un efecto cuanto menos neutro, y quizás inverso, que reduce la PA.

3. Los otros cationes, como calcio, magnesio y potasio, que habitualmente están presentes cuando las aguas provienen de fuentes naturales, deben ser considerados. La cantidad de estos iones aportados con el agua es variable y depende de su origen. Estos cationes tendrían efectos contrarios sobre la PA a los descritos para el sodio, aunque esto requiere la adecuada confirmación clínica.

4. No debemos olvidar que la concentración de minerales en las aguas se expresa en miligramos por litro y no en miligramos cada 200 mililitros, como en el resto de las bebidas y alimentos.

5. Finalmente, el agua es el medio más adecuado para la hidratación del ser humano, indispensable para preservar la salud. El agua está libre de calorías, y con la ingesta habitual, el aporte de sodio no parece ser de una magnitud suficiente para provocar enfermedad cardiovascular ni HTA. Además, el consumo de agua puede prevenir la ingesta excesiva de bebidas alcohólicas o azucaradas, claramente más perjudiciales. El sabor agradable y la composición adecuada del agua facilita su consumo, lo que contribuye a preservar y favorecer la salud humana.

Participantes de la Toma de Posición

Coordinación General: Dr. Felipe Inserra

Coordinador de contenidos de la pregunta 1: Dr. Martín Salazar

Expertos: Dres. Raúl Echeverría, Hugo Farina, Irene Ennis, Walter Espeche y Carlos March

Coordinador de contenidos de la pregunta 2: Dr. Gustavo Lavenia

Expertos: Dres. Diego Nannini, Gustavo Blanco, Gustavo Staffieri, Mariana Radrizzani, Roberto Parodi, Jorgelina Presta

Coordinador de contenidos de la pregunta 3: Dr. Alfredo Wassermann

Expertos: Dres. Lucas Aparicio, Paula Cuffaro, Walter Espeche, Diego Fernández, Gabriel Lapman

Coordinadores de contenidos de la pregunta 4: Dres. Nicolás Renna, Roberto Miatello

Expertos: Dres. Claudio Joo Turoni, María Peral de Bruno, Alejandro Saracco

Coordinador de contenidos de la pregunta 5: Dr. Jorge Janson

Expertos: Dres. Gerardo Uceda, Carlos Galarza

Coordinador de contenidos de la pregunta 6: Dr. Fernando Filippini

Expertos: Dres. Mario Groberman, Rosario Mariana Zucchi Araujo

Agradecemos la revisión final del manuscrito y las importantes sugerencias realizadas por el Dr. Daniel Piskorz.

Bibliografía

- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 297(6644):319-28, 1988.
- Elliott P. Observational studies of salt and blood pressure. *Hypertension* 17 (Suppl 1):I3-I8, 1991.
- Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. *Kaplan's clinical hypertension*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 50-121, 2006.
- Denton D, Weisinger R, Mundy NI, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure in chimpanzees. *Nat Med* 1:1009-1016, 1995.
- Ohigara T, Asano T, Fujita T. Contribution of salt intake to insulin resistance associated with hypertension. *Life Sci* 73:509-523, 2003.
- Van Vliet BN, Chafe LL, Halfyard SJ, Leonard AM. Distinct rapid and slow phases of salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 24:1599-1606, 2006.
- Van Vliet BN, Montani JP. The time course of salt-induced hypertension, and why it matters. *Int J Obes (Lond)* 32(Suppl 6):S35-S47, 2008. doi: 10.1038/ijo.2008.205.
- Zhu J, Huang T, Lombard JH. Effect of high-salt diet on vascular relaxation and oxidative stress in mesenteric resistance arteries. *J Vasc Res* 44:382-390, 2007.
- Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *JAMA* 250:370-373, 1983.
- He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension* 48:861-869, 2006.
- Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 312:1249-1255, 1996.
- MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FP. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 334:1244-1247, 1989.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344:3-10, 2001.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 16:761-770, 2002.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004937, 2004.
- He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 346:f1325, 2013.
- Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 18:1300, 2005.
- Ram CV, Garrett BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 141:1015, 1981.
- Singer DR, Markandu ND, Sugden AL, et al. Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and a thiazide. *Hypertension* 17:798-803, 1991.
- Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* 343:d4366, 2011.

21. Karppanen H. An antihypertensive salt: role of Mildred Seeling in its development. *J Am Coll Nut* 13:493-495, 1994.
22. Tobian L Jr, Binion JT. Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation* 5:754-758, 1952.
23. Wessels F, Losse H, Zumkley H. Studies on the sodium content of erythrocytes in humans with normal and familial hypertensive blood pressure. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 32:309-12, 1966.
24. Edmondson RP, Thomas RD, Hilton PJ, Patrick J, Jones NF. Abnormal leucocyte composition and sodium transport in essential hypertension. *Lancet* 1:1003-5, 1975.
25. Jaitovich A, Bertorello AM. Intracellular sodium sensing: SIK1 network, hormone action and high blood pressure. *Biochimica et Biophysica Acta* 1802:1140-1149, 2010.
26. De Lena SM, Echeverria RF, Escudero E, Gende OA, Cingolani HE. Blood pressure levels in young students. Correlation between body mass and metabolic and hemodynamic factors. *Medicina* 56:161-168, 1996.
27. Hamlyn JM, Blaustein MP, Bova S, DuCharme DW, Harris DW, Mandel F, et al. Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88:6259-6263, 1991.
28. Boedtker E, Aalkjaer C. Intracellular pH in the resistance vasculature: regulation and functional implications. *J Vasc Res* 49:479-496, 2012.
29. Boedtker E, Praetorius J, Matchkov VV, Stankevicius E, Mogensen S, Füchtbauer AC, Simonsen U, Fuchtbauer EM, Aalkjaer C. Disruption of Na⁺, HCO₃⁻-cotransporter NBCn1 (slc4a7) inhibits NO-mediated vaso-relaxation, smooth muscle Ca²⁺-sensitivity and hypertension development in mice. *Circulation* 124:1819-1829, 2011.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidance on the prevention of cardiovascular disease at the population level. NICE, 2010. <http://guidance.nice.org.uk/PH25>.
31. 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.
32. Institute of Medicine. Strategies to reduce sodium intake in the United States. April 2010. www.iom.edu/Reports/2010/Strategies-to-Reduce-Sodium-Intake-in-the-United-States.aspx.
33. Schimieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nuñez BS. Salt intake as a determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 78:951-956, 1988.
34. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 357:848-851, 2001.
35. Marcussen H, Holm PE, Hansen HCB. Composition, flavor, chemical food safety and consumer preferences of bottled water. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 12:333-352, 2013.
36. Ministerio de Salud de la Argentina. <http://www.prensa.argentina.ar/2013/03/11/38976-salud-presento-informe-sobre-el-consumo-de-sal-en-el-pais.php>.
37. Catling LA, Abubakar I, Swift L, Hunter PR, Lake IR. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness. *J Water Health* 6:433-442, 2008.
38. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for water. *European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. EFSA Journal* 8:1459(48pp), 2010.
39. Código Alimentario Argentino, Capítulo XII, Artículo 986 (Resolución Conjunta SPReI N° 20/2010 y SAGyP N° 106/2010).
40. Guidelines for drinking water quality; 4th edition; OMS; Ginebra, 2011. http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_chapters/en/
41. Schmidlin O, Tanaka M, Bollen AW, Yi SL, Morris RC Jr. Chloride-dominant salt sensitivity in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 45:867-873, 2005.
42. Kotchen TA. Contributions of sodium and chloride to NaCl-induced hypertension. *Hypertension* 45:849-850, 2005.
43. Schorr U, Distler A, Sharma AM. Effect of sodium chloride and sodium bicarbonate mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized doubleblind crossover trial. *J Hypertens* 14:131-135, 1996.
44. Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? *Biol Trace Elem Res* 114(1-3):1-5, 2006.
45. Santos A, Martins MJ, Guimarães JT, Severo M, Azevedo I. Sodium-rich carbonated natural mineral water ingestion and blood pressure. *Rev Port Cardiol* 29:159-172, 2010.
46. Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Oubiña P, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women. *J Nutr* 134:1058-1063, 2004.
47. Zair Y, Kasbi-Chadli F, Housez B, Pichelin M, Cazaubiel M, Raoux F, Ouguerram K. Effect of a high bicarbonate mineral water on fasting and postprandial lipemia in moderately hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Lipids Health Dis* 12:105-112, 2013.
48. Luft FC, Zemel MB, Sowers JA, Fineberg NS, Weinberger MH. Sodium bicarbonate and sodium chloride: Effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *J Hypertens* 8:663-670, 1990.
49. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 78:303-309, 2010.
50. Mandel EI, Forman JP, Curhan, GC, Taylor EN. Plasma bicarbonate and odds of incident hypertension. *Am J Hypertens* 26:1405-1412, 2013.
51. Bresson JL, Flynn A, Heinonen M, Hulshof K, Korhonen H, Lagiou P, et al. EFSA- Q-2005-015a: Scientific opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the EC on dietary reference values for water. *The EFSA Journal* 1-49, 2008.

52. Kousa A, Moltchanova E, Viik-Kajander M, Rytönen M, Tuomilehto J, Tarvainen T, Karvonen M, for the Spat Study Group. Geochemistry of ground water and the incidence of acute myocardial infarction in Finland. *J Epidemiol Community Health* 58:136-139, 2004.
53. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 15:691-696, 2002.
54. Arroyo JP, Gamba G. Advances in WNK signaling of salt and potassium metabolism: clinical implications. *Am J Nephrol* 35:379-386, 2012.
55. Magnesium level in drinking water and cardiovascular risk factor: a hypothesis. *J Am Coll Nutr* 13:493-495, 1994.
56. Beyer FR, Dickinson HO, Nicolson DJ, Ford GA, Mason J. Combined calcium, magnesium and potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 19(3):CD004640, 2006.
57. Suter PM, Sierro C, Vetter W. Nutritional factors in the control of blood pressure and hypertension. *Nutr Clin Care* 5:9-19, 2002.
58. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, Mason J. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004640, 2006.
59. Rylander R, Arnaud M. Mineral water intake reduces blood pressure among subjects with low urinary magnesium and calcium levels. *BMC Public Health* 4:56, 2004.
60. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Neves MF. Magnesium and vascular changes in hypertension. *Int J Hypertens* 2012;2012:754250. DOI: 10.1155/2012/754250.
61. Monarca S, Donato F, Zerbini I, Calderon RL, Craun GF. Review of epidemiological studies on drinking water hardness and cardiovascular diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13:495-506, 2006.
62. Yang CY. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from cerebrovascular disease. *Stroke* 29:411-414, 1998.
63. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. *Am Heart J* 124:544-549, 1992.
64. Cunha AR, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz RM, Neves MF. Altered vascular structure and wave reflection in hypertensive women with low magnesium levels. *J Am Soc Hypertens* 7:344-352, 2013.
65. Rasic-Milutinovic Z, Perunicic-Pekovic G, Jovanovic D, Gluvcic Z, Cankovic-Kadijevic M. Association of blood pressure and metabolic syndrome components with magnesium levels in drinking water in some Serbian municipalities. *J Water Health* 10:161-169, 2012.
66. Marx A, Neutra RR. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiol Rev* 19:258-272, 1997.
67. Sun Q, Curhan GC, Taylor EN, Spiegelman D, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM, Albert CM. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000114, doi: 10.1161/JAHA.113.000114.
68. Whelton PK, Klag MJ. Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and clinical trial experience. *Am J Cardiol* 63:26G-30G, 1989.
69. Garzon P, Eisenberg MJ. Variation in the mineral content of commercially available bottled waters: implications for health and disease. *Am J Med* 105:125-130, 1998.
70. Catling LA, Abubakar I, Lake IR, Swift L, Hunter PR. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness. *J Water Health* 6:433-442, 2008.
71. Morris RW, Walker M, Lennon LT, Shaper AG, Whincup PH. Hard drinking water does not protect against cardiovascular disease: new evidence from the British Regional Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15:185-189, 2008.
72. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. 66:411-4188, 2012.
73. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 95:362-366, 2012.
74. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 98:920-925, 2012.
75. Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 124:825-831, 1996.
76. Goldberg GR, Jarjou LMA, Cole TJ, Prentice A. Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation trial in pregnant Gambian women accustomed to a low calcium intake: effects on maternal blood pressure and infant growth. *Am J Clin Nutr* 98:972-982, 2013.
77. Van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MP, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 20:571-580, 2006.
78. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary calcium intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 97:951-957, 2013.
79. Kh R, Khullar M, Kashyap M, Pandhi P, Uppal R. Effect of oral magnesium supplementation on blood pressure, platelet aggregation and calcium handling in deoxycorticosterone acetate induced hypertension in rats. *J Hypertens* 18:919-926, 2000.
80. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *Br Med J* 346:f1378, 2013.
81. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 356:1966-1978, 2007.
82. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and hypertension in the US population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2:369-376, 2009.
83. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 84:762-773, 2006.
82. Negoianu D, Goldfarb S. Just add water. *J Am Soc Nephrol* 19:1041-1043, 2008.
83. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes: water, potassium, sodium, chloride, and sulfate.

84. Institute of Medicine (US). Panel on dietary reference intakes for electrolytes and water: dri, dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC, National Academies Press, 2004.
85. Mathur RK. The role of hyperosmolar food in the development of atherosclerosis. *Med Hypotheses* 64:579-581, 2005.
86. Mathur RK. Role of diabetes, hypertension, and cigarette smoking on atherosclerosis. *J Cardiovasc Dis Res* 1:64-68, 2010.
87. Abramson JL, Lewis C, Murrain NV. Relationship of self-reported alcohol consumption to ambulatory blood pressure in a sample of healthy adults. *Am J Hypertens* 23:994-999, 2010.
88. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Sato S, Okamura T, Cui R, Koike KA, Shimamoto T, Iso H. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension* 53:13-19, 2009.
89. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 38:1112-1117, 2001.
90. Malik V, Popkin B, Bray G, Depres JP, Willett W, Hu F. Sugar sweetened beverages and cardiometabolic risk: A meta-analysis. *Nutr Rev* 68:439-458, 2010.
91. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr* 88:1733-1737, 2008.
92. Muckelbauer R, Libuda L, Clausen K, Toschke AM, Reinehr T, Kersting M. Promotion and provision of drinking water in schools for overweight prevention: randomized, controlled cluster trial. *Pediatrics* 123:661-667, 2009.
93. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *10:512-516*, 1987.
94. Ferder L, Ferder MD, Inserra F. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 12:105-112, 2010.
95. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 94:1113-1126, 2011.
96. Jormeus A, Karlsson SI, Dahlgren C, Lindström T, Nyström F. Doubling of water intake increases daytime blood pressure and reduces vertigo in healthy subjects. *Clin Exp Hypertens* 32:7439-7443, 2010.
97. Rivera JA, Muñoz-Hernández O, Rosas-Peralta M, Aguilar-Salinas CA, Popkin BM, Willett WC. Beverage consumption for a healthy life: recommendations for the Mexican population. 2008.
98. Whelton AJ. Advancing potable water infrastructure through an improved understanding of polymer pipe oxidation, polymer-contaminant interactions, and consumer perception of taste. 2009.
99. Gilbertson TA, Baquero AF, Spray-Watson K J. Water taste: the importance of osmotic sensing in the oral cavity. *Journal of Water and Health* 4(Suppl.), 2006.
100. Lawless HT, Rapacki F, Horne J, Hayes A. The taste of calcium and magnesium salts and anionic modifications. *Food Qual Pref* 14:319-325, 2003.
101. Koseki M, Fujiki S, Tanaka Y, Noguchi H, Nishikawa T. Effect of water hardness on the taste of alkaline electrolyzed water. *J Food Sci* 70:S249-S253, 2005.
102. Zoeteman BCJ. Drinking water taste and inorganic constituents. In: Zoeteman BCJ, editor. *Sensory assessment of water quality*. Pergamon Press Ltd., Oxford, pp. 55-65, 1980.
103. Bruvold WH, Gaffey WR. Evaluative ratings of mineral taste in water. *Percept Motor Skill* 28:179-192, 1969.
104. Dini GE, De Abreu CJ, López ME. Osmolalidad de bebidas de consumo frecuente. Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo, CANIA, Caracas, Venezuela. *Mundo Alimentario*. Diciembre 2012.
105. World Health Organization: water sanitation health. Drinking-water quality. (On line). http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3_es_10.pdf.
106. Teillet E, Urbano C, Cordelle S, Schlich P. Consumer perception and preference of bottled and tap water. *J Sens Stud* 25:463-480, 2010.
107. Vilanova S. Evaluación de las aguas comercializadas y consumidas en la Ciudad de Buenos Aires. *Revista de la Maestría en Salud Pública* 2(3), 2004.
108. Iglesias R, Carmuega E, Spena L, Casávola C. Creencias, mitos y realidades relacionadas al consumo de agua. *Rev Insuficiencia Cardíaca* 8(2) 2013.
109. Whelton AJ. Advancing potable water infrastructure through an improved understanding of polymer pipe oxidation, polymer-contaminant interactions, and consumer perception of taste. Dissertation submitted to the Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University. April 2, 2009.

La urodilatina regula el metabolismo dopaminérgico renal

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



Belisario Fernández describe para SIIC su artículo **Urodilatin regulates renal dopamine metabolism**. Choi MR, Citarella MR, Lee BM, Kouyoumdzian NM, Rukavina Mikusic NL, Fernández BE, editado en *Journal of Nephrology* 26(6):1042-1048, Nov-Dic 2013.

La colección en papel de *Journal of Nephrology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada por Current Contents, Clinical Medicine, Scisearch, Research Alert, EMBASE/Excerpta Medica, BIOSIS, Index Medicus/

MEDLINE y **SIIC Data Bases**.

La urodilatina es una hormona de origen renal con efectos paracrinos, principalmente en el conducto colector medular interno, que inhibe el transporte de sodio por los canales sensibles a la amilorida. Hemos demostrado previamente que la urodilatina estimula la captación de dopamina en la corteza renal y activa al receptor NPR-A de los péptidos natriuréticos, con señalización mediada por el GMP cíclico y la proteína quinasa G. Este proceso aumenta la inhibición de la actividad de la bomba enzimática Na⁺/K⁺-ATPasa inducida por la dopamina en los túbulos renales.

En el presente estudio evaluamos si la urodilatina también altera la síntesis, la liberación, el catabolismo y la velocidad de recambio de la dopamina renal. Los estudios se efectuaron *in vitro*, en muestras de corteza renal de ratas Sprague-Dawley, utilizando como marcador 3H-dopamina. Los resultados indican que la urodilatina aumenta la actividad de la levodopa descarboxilasa, disminuye las actividades de la catecol-o-metil transferasa y la monoaminoxidasa, sin afectar la secreción basal tubular de dopamina y la liberación inducida por despolarizantes como el cloruro de potasio. Estos resultados indican que la urodilatina modifica el metabolismo de la dopamina renal, al estimular su captación y síntesis,

por una parte, y disminuir su catabolismo, sin alterar su secreción o liberación tubular, por la otra. Esta suma de efectos determina que la urodilatina disminuya la velocidad de recambio de la dopamina y favorezca su acumulación y contenido endógeno en las células tubulares, con el consecuente aumento de su biodisponibilidad. Esto favorece el reclutamiento y la estimulación de los receptores D1 y la sobreinhibición de la Na⁺/K⁺-ATPasa, lo que se traduce en una mayor excreción de sodio. Por lo tanto, la urodilatina y la dopamina aumentan la natriuresis y la diuresis por medio de una vía común sinérgica.

Los efectos de la urodilatina sobre la dopamina son concordantes con los que demostramos para el ANP, pero son más potentes y rápidos, debido a la mayor estabilidad y vida media, pues la urodilatina es menos sensible a la inactivación por las endopeptidasas neutras. Los efectos son antagónicos a los de la angiotensina II, que disminuye la captación renal de dopamina, estimula su catabolismo y aumenta su velocidad de recambio por medio de sus receptores AT1 y la vía de señalización IP3-PKC.

Si bien la urodilatina se sintetiza en la nefrona distal, sus efectos paracrinos sobre la dopamina pueden ejercerse también a nivel de la nefrona proximal. Queda demostrada la existencia de un sistema pep-

tidérgico, integrado por péptidos vasoactivos, que regula la natriuresis y la diuresis mediante acciones propias directas o indirectas por medio de la modulación del metabolismo de la dopamina renal. Este sistema está integrado por un componente vasodilatador, natriurético y diurético (ANP-urodilatina) y un componente hipertensor, antinatriurético y diurético (angiotensina II) cuyos efectos renales se suman a los sistémicos, cardiovasculares y neurológicos para regular en conjunto los niveles de presión arterial. La desregulación de estos sistemas por causas genéticas o epigenéticas puede ser fuente de retención hidrosalina e hipertensión arterial. Se ha

demostrado que pacientes con hipertensión esencial y sensibles a la sal tienen alterada la producción renal de dopamina y de los receptores D1 y que en el síndrome nefrótico está alterada la expresión de los receptores tubulares D1 y la activación de los receptores NPR-A, lo que favorece la aparición de edemas por mayor reabsorción de sodio. Por lo tanto, el nuevo conocimiento aportado abre expectativas sobre el posible uso terapéutico conjunto del ANP, de la urodilatina, o de ambos, con la dopamina en estados de insuficiencia renal aguda, disminución del flujo sanguíneo renal, retención salina y edemas de origen renal.

Consecuencias funcionales de la activación por estiramiento del receptor miocárdico de mineralocorticoides

Autora: Dra. Irene Ennis

Institución: Médica, Profesora Adjunta de Fisiología y Física Biológica, Facultad de Ciencias Médicas; Centro de Investigaciones Cardiovasculares, UNLP-CONICET, La Plata, Argentina



Irene Ennis describe para SIIC su artículo **Myocardial mineralocorticoid receptor activation by stretching and its functional consequences.**

Díaz GR, Pérez NG, Morgan PE, Villa-Abrille MC, Caldiz CI, Nolly MB, Portiansky EL, Ennis IL, Cingolani HE, editado en *Hypertension* 63(1):112-118, Ene 2014.

La colección en papel de *Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2013. Indizada por BIOSIS, CABS, Chemical Abstracts, Current

Contents, EMBASE, Scopus, MEDLINE, PUBMED y **SIIC Data Bases.**

En este trabajo describimos la participación y la relevancia de los receptores de mineralocorticoides (RM) miocárdicos en respuesta al estiramiento, basándonos en resultados obtenidos al silenciar su expresión en corazones de ratas adultas.

El estiramiento del miocardio desencadena un mecanismo autocrino/paracrino dependiente de la angiotensina II que conduce al aumento de la producción mitocondrial de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la activación de proteínas quinasas sensibles a la oxidorreducción. Este mecanismo tiene consecuencias sobre la contractilidad, ya que es la causa de la “segunda fase de fuerza (SFF)” o efecto Anrep y, además, posiblemente represente uno de los primeros eslabones en la cadena de eventos que conducen a la aparición de hipertrofia cardíaca patológica. Recientemente hemos propuesto la participación de los RM miocárdicos en esta vía de señalización intracelular en función de los resultados obtenidos utilizando antagonistas farmacológicos de los RM como la espironolactona y la eplerenona.¹ Sin embargo, los compuestos químicos pueden ejercer efectos inespecíficos o secundarios que dificultan la correcta interpretación de los resultados. En el presente trabajo recurrimos al silenciamiento de la expresión de los RM miocárdicos por medio

de un ARN de interferencia pequeño (ARNip) dirigido específicamente contra el RM. Para ello, a ratas adultas macho de la cepa Wistar se les inyectó en el espesor de la pared del ventrículo izquierdo el ARNip anti-RM incorporado a un vector viral. Luego de un mes de realizada la intervención los animales fueron sacrificados, se corroboró la disminución de la expresión de los RM y se evaluó la respuesta contráctil al estiramiento (SFF), la producción miocárdica de ROS y la activación de blancos corriente abajo. La técnica empleada permitió disminuir en un 45%, aproximadamente, la expresión de los RM exclusivamente en el miocardio, mientras que a nivel funcional el efecto fue todavía de mayor magnitud. Los animales inyectados con el lentivirus codificante del ARNip anti-RM no presentaron SFF al someter los músculos papilares a estiramiento ni aumentaron la producción miocárdica de ROS luego de estimularlos con angiotensina II. Tampoco se comprobó en dichos músculos papilares la fosforilación y activación del intercambiador Na^+/H^+ cardíaco (NHE-1) ni, como era de esperarse, de las quinasas responsables de su fosforilación (ERK1/2-p90^{RSK}).

En resumen, estos resultados confirman nuestros hallazgos previos, que proponían a los RM como un

nuevo eslabón en el mecanismo autocrino/paracrino disparado por el estiramiento miocárdico que conduce no sólo a la aparición de la SFF sino también al aumento de la producción miocárdica de ROS y la activación de vías de señalización intracelular sensibles a la oxidorreducción. Además, aporta información que permite postular el silenciamiento génico

de los RM miocárdicos por medio de la administración intramiocárdica de vectores virales como una potencial estrategia terapéutica para situaciones patológicas en las que se ha demostrado que se encuentra sobreexpresado, y que su inhibición resulta beneficiosa como es el caso de la insuficiencia cardíaca.²⁻⁴

Bibliografía

1. Caldiz CI, Diaz RG, Nolly MB, Chiappe de Cingolani GE, Ennis IL, Cingolani HE, et al. Mineralocorticoid receptor activation is crucial in the signalling pathway leading to the Anrep effect. *The Journal of physiology* 589:6051-61, 2011.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 348:1309-21, 2003.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine* 341:709-17, 1999.
4. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine* 364:11-21, 2011.

Los patrones hemodinámicos y hormonales de la hipertensión esencial no tratada en hombres y en mujeres

Autora: Dra. Laura M. Brandani

Institución: Médica cardióloga, Especialista en hipertensión arterial; Jefa de la División Prevención, Centro de Vida de la Fundación Favalaro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

En este trabajo de investigación los autores tratan la problemática de la diferencia en el control de la presión arterial y de las diferencias en la regresión del daño de órgano blanco entre hombres y mujeres.

Su objetivo fue evaluar, mediante un trabajo de corte transversal, las diferencias, entre hombres y mujeres, de los factores hemodinámicos y hormonales que pueden contribuir a la diferente progresión y control de la hipertensión arterial en sus estadios I, II y en la prehipertensión, de acuerdo con la clasificación del JNC VII.

Fueron incluidos 100 pacientes hipertensos que no recibían medicación, 39% mujeres. A todos se les realizaron mediciones hemodinámicas de cardiobioimpedancia no invasiva, velocidad de la onda de pulso braquial y mediciones de laboratorio tales como niveles de hormonas: insulina, angiotensina II, angiotensina 1-7, leptina; marcadores inflamatorios: molécula de adhesión intercelular (ICAM), molécula de adhesión a células vasculares (VCAM), selectina P, proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), y citoquinas, como el factor de transformación de crecimiento (TGF) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Los resultados del trabajo proveen datos del comportamiento hormonal y hemodinámico de la hipertensión arterial en ambos sexos. Los autores demostraron que existen diferencias importantes entre hipertensos de ambos sexos. Las mujeres tienen menor volumen minuto, menor contenido líquido en el tórax, mayor presión de pulso, mayor resistencia vascular periférica, mayor velocidad de la onda de pulso y mayor índice de aumento. También se demostró que las mujeres tienen menores valores de creatinina plasmática, mayores valores de leptina, angiotensina II, aldosterona y PCRus que los hombres.

La importancia de este trabajo radica en que documenta un patrón hemodinámico y bioquímico, concorde con un mayor grado de compromiso vascular estructural y de mayor vasoconstricción en las mujeres, en comparación con los hombres, independientemente de los valores de la presión arterial. Esto es más notorio en la prehipertensión y en el estadio I de la hipertensión arterial. La conclusión de los autores es que los hallazgos de éste y otros trabajos deberían traducirse en la aplicación de dichos conocimientos para la elección del tratamiento farmacológico a medida, al momento de decidir la medicación del paciente.

Comentario realizado por la **Dra. Laura M. Brandani** sobre la base del artículo *Hemodynamic and hormonal patterns of untreated essential hypertension in men and women*, de los autores Ferrario CM, Jessup JA, Smith RD, integrantes del Laboratory of Translational Hypertension Research, Department of Surgery, Wake Forest University School of Medicine, Winston Salem, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 7(6):293-305, Dic 2013.

Hemodinamia no invasiva en hipertensos no controlados

Autor: Dr. Carlos E. Leiva Sisniegues

Institución: Médico de planta del Servicio de Clínica Médica, Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital Universitario General San Martín, La Plata; Ayudante diplomado, Cátedra de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

Es conocida la baja tasa de control de la hipertensión arterial (HTA).¹⁻⁵ Viigimaa M y col.⁶ plantean que –además de una terapéutica subóptima o equívoca, la falta de adhesión del paciente, la intolerancia a la medicación, la falta de accesibilidad al tratamiento– una posible causa es el desconocimiento del patrón hemodinámico presente en un determinado individuo hipertenso. Por ello presentan un estudio descriptivo llevado a cabo con 134 pacientes con HTA no controlada –por medición en el consultorio (MCPA) y ambulatoria de 24 horas (MAPA)– y con dos o más fármacos antihipertensivos con el fin de caracterizar los estados hemodinámicos (tensión arterial y dinámica) y sus moduladores (volemia, inotropismo y vasoactividad) mediante cardiografía por bioimpedancia torácica.

El 35.8% de los pacientes estaba tratado con tres drogas antihipertensivas, y el 34.3%, con dos fármacos. El 71.6% de los participantes recibía diuréticos; el 61.9%, bloqueantes cálcicos; el 56.7%, antagonistas de los receptores de angiotensina; el 32.8%, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; el 29.8%, betabloqueantes (BB) no vasodilatadores, y el 24.6%, BB con acción vasodilatadora. El 76% de los sujetos estuvo en rango de HTA durante la cardiografía: en el 40% de los casos acompañada de normodinamia (índice sistólico [IS] entre 35 y 65 ml/latido), 22% con hipodinamia (IS < 35 ml/latido) y 13% con hiperdinamia (IS > 65 ml/latido). En cuanto a los moduladores, el 96.3% de los pacientes presentaba hipervolemia; el 42.5%, hipoinotropismo; el 14.2%, hiperinotropismo; el 49.3%, vasoconstricción, y el 6.7%, vasodilatación. La combinación de tres moduladores alterados fue la más frecuente (44.8%), seguida de uno (31.3%) y dos moduladores alterados (22.4%). Dentro del grupo de tres moduladores alterados el patrón de hipervolemia, hipoinotropismo y vasoconstricción fue el más frecuente (38%).

Este estudio, además de caracterizar los patrones hemodinámicos en la población estudiada, demuestra nuevamente⁷⁻⁹ la utilidad de la cardiografía por bioimpedancia en el establecimiento del próximo escalón terapéutico ya que, por ejemplo, el 96.3% de los participantes presentaba hipervolemia, y el 71.6% recibía diuréticos, lo que indica la necesidad de incrementar su dosis en pacientes que –cabe aclarar– no presentaban edemas ni manifestaciones clínicas de sobrecarga de volumen. También pone de relieve sus limitaciones, ya que –si bien se trataba de pacientes con HTA medida por MCPA y MAPA– durante la cardiografía el 24% de los pacientes se encontraba normotenso y la mitad de ese porcentaje no presentaba alteraciones en los moduladores hemodinámicos (normovolemia, normoinotropismo, normovasoactividad, normocronotropismo). De modo tal que se plantea su utilidad en este subgrupo de pacientes.

Se debe mencionar que hacen falta estudios prospectivos que comparen el tratamiento de la HTA guiado por cardiografía por bioimpedancia con la terapéutica empírica convencional teniendo como objetivo la reducción de criterios de valoración cardiovasculares duros para determinar su verdadero impacto a nivel sanitario.

Comentario realizado por el **Dr. Carlos E. Leiva Sisniegues** sobre la base del artículo *Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients*, de los autores Viigimaa M, Talvik A, Wojciechowska W, Kawecka-Jaszcz K, Toft I, Stergiou GS, et al., integrantes de la Tallinn University of Technology, Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre, Estonia. El artículo original fue editado por *BloodPress* 22(6):362-370, Dic 2013.

Bibliografía

1. Olives C, Myerson R, Mokdad AH, Murray CJL, Lim SS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in United States counties, 2001–2009. *PLoS ONE* 8(4):e60308, 2013.
2. Yoon SS, Burt V, Louis T, Carroll MD. Hypertension among adults in the United States, 2009–2010. *NCHS Data Brief* 107:1-8, 2012.
3. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *NCHS Data Brief* 133:1-8, 2013.
4. Kintscher U. The burden of hypertension. *EuroIntervention* 9(Suppl. R):R12-15, 2013.
5. Marin MJ, Fábregues G, Rodríguez PD, Díaz M, Páez O, Alfie J, Caruso G, Pantalena PS, Schiavi B, González M. National Registry of Hypertension. Awareness, treatment and control of hypertension: The RENATA study. *Rev Argent Cardiol* 80:121-129, 2012.
6. Viigimaa M, Talvik A, Wojciechowska W, Kawecka-Jaszcz K, Toft I, Stergiou GS, Nasothimiou EG, Kotsis V, Agabiti Rosei E, Salvetti M, Dorobantu M, Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, Hernández-Hernández R, Doménech M, Coca A. Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients. *Blood Press* 22(6):362-370, 2013.
7. Smith RD, Levy P, Ferrario CM. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension* 47:771-777, 2006.
8. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 39:982-988, 2002.
9. Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 4(1):5-16, 2010.

¿Tiene más riesgo la hipertensión del guardapolvo blanco o la prehipertensión?

Autora: Dra. Betty Cecilia Leiva Sisnieguez

Institución: Médica de Planta del Servicio de Clínica Médica, Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital Universitario General San Martín, La Plata; Ayudante Diplomado rentado simple de la Cátedra de Medicina Interna D, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

La hipertensión arterial (HTA) es un conocido factor de riesgo para daño de órgano blanco y eventos cardiovasculares. Sin embargo, no hay un umbral seguro por debajo del cual no exista riesgo, ya que desde 115/75 mm Hg el riesgo es creciente en forma lineal.¹ Dos entidades especiales son la hipertensión del guardapolvo blanco (HGB) y la prehipertensión (PH). La HGB es definida como valores de presión arterial elevados ($\geq 140/90$ mm Hg) en el consultorio pero con registros en la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) $< 135/85$ mm Hg. Sobre la base de cuatro estudios poblacionales, la prevalencia de HGB es del 13%, y llega hasta el 32% entre los sujetos hipertensos.² Ésta no es una condición totalmente inofensiva, ya que este grupo presenta mayor riesgo de daño de órgano blanco, progresión a diabetes e HTA sostenida.^{3,4} La PH, una categoría introducida por el Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial; hace referencia al grupo de individuos con presión arterial sistólica (PAS) de 120-139 mm Hg o presión arterial diastólica (PAD) de 85-89 mm Hg o ambas.⁵ De la misma forma, la PH está asociada con daño vascular progresivo, hipertrofia ventricular izquierda y riesgo de progresión a HTA sostenida, aun en personas jóvenes. Más aún, es posible que el daño de órgano blanco empiece en presencia de valores de PH.^{6,7} Si bien estas dos categorías implican riesgo, no han sido comparadas previamente.

En este estudio fueron evaluados, en forma prospectiva, 1 257 individuos sin tratamiento previo, con el objetivo de cuantificar la mortalidad total y por causa cardiovascular. Se realizó historia clínica, examen físico, tonometría arterial, ecocardiografía, MAPA de 24 horas y determinaciones bioquímicas en ayunas. Se calculó el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) por medio de ecocardiograma bidimensional, el espesor miointimal (EMI) a nivel de la pared posterior de arteria carótida común derecha al final de la diástole y la tasa de filtrado glomerular estimado.

Se obtuvieron los promedios de 24 horas, diurno y nocturno, para la PAS, la PAD y la frecuencia cardíaca. La velocidad de onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral se calculó mediante el tiempo de tránsito del pulso y la distancia recorrida por la onda entre dichos puntos. El método usado para estimar el tiempo de tránsito fue la medición del pie de la onda carotídea al pie de la onda femoral. La magnitud de la onda de pulso fue estimada calculando el índice de aumento (IAu) y la amplitud de la onda de pulso retrógrada por medio de un conjunto promediado de formas de onda de la arteria carótida registrada con tonometría.

Los sujetos estudiados fueron clasificados en cuatro grupos en función de la PA del consultorio y por MAPA diurna: normotensión (PA consultorio $< 120/80$ mm Hg y MAPA diurna $< 135/85$ mm Hg; NT; n = 250; 19.9%); PH (PA consultorio $\geq 120/80$ mm Hg y $< 140/90$ mm Hg y MAPA diurna $< 135/85$ mm Hg; n = 318; 25.3%); HGB (PA consultorio $\geq 140/90$ mm Hg y MAPA diurna $< 135/85$ mm Hg; n = 153; 12.2%) e hipertensión sostenida (HS) (MAPA diurna $> 135/85$ mm Hg; n = 536; 42.6%).

En comparación con los sujetos con PH, los pacientes con HGB tuvieron significativamente mayor daño de órgano blanco, puesto de manifiesto por mayores valores de EMI, VOP, IAu y de amplitud de la onda reflejada en el modelo ajustado por edad.

En cuanto a la mortalidad por todas las causas, la razón de riesgo (*hazard ratio*) en la HGB no alcanzó significación estadística ajustada por múltiples variables (edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, glucemia, cociente colesterol total/colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad). Sin embargo, al analizar la mortalidad cardiovascular por categorías de PA, las razones de riesgo elevadas en las personas con HGB o con HS permanecieron con significación estadística luego del ajuste por esas mismas variables. Los sujetos con HGB presentaron mayor riesgo que los individuos con PH luego de la incorporación de

la VOP carotideo-femoral en el análisis. Sin embargo, esta significación desapareció al ajustar por IAU y amplitud de la onda reflejada.

Las curvas de supervivencia muestran que tanto los sujetos con HGB como aquellos con HS presentan menor supervivencia que los que tienen PH. Es interesante el hecho de que los individuos con HGB con amplitud de la onda retrógrada elevada –pero no así los de baja amplitud– presentaron mayor mortalidad cardiovascular que los sujetos con PH, similar a los pacientes con HS.

Las normativas de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología (SEH/SEC) para el tratamiento de la HTA, recientemente publicadas, recomiendan la medición de la VOP aórtica, y la consideran el método de elección para la evaluación directa no invasiva de la rigidez aórtica, para la evaluación de daño subclínico de órgano blanco.⁴ Ésta debe ser complementada con la medición de la presión aórtica central, ya que la obtención de la PAS central, la presión de pulso central y el IAU proveen información complementaria sobre la onda reflejada. En los vasos elásticos, como la VOP es baja, la onda reflejada tiende a volver a la raíz aórtica durante la diástole. En las arterias rígidas, la VOP se incrementa y la onda reflejada retorna a las arterias centrales tempranamente, sumándose a la onda anterógrada y aumentando la presión sistémica.⁸

Este estudio presenta algunas limitaciones. Los sujetos con PH eran más jóvenes y con valores de PA más bajos que los individuos con HGB, y era una muestra relativamente pequeña. Además, es cuestionable la exclusión de la PA nocturna en la MAPA en la definición de la HGB, debido a su importancia ampliamente conocida como factor predictivo de eventos.⁹ Además la VOP, el IAU y la amplitud de la onda reflejada fueron medidas en el consultorio, que no necesariamente son iguales a las ambulatorias. Finalmente, estos hallazgos no pueden ser generalizados a otras poblaciones.

En conclusión, es interesante el hecho de que los sujetos con HGB con alta amplitud de la onda reflejada presentan daño de órgano blanco y riesgo de mortalidad cardiovascular equivalente al de los pacientes con HS. Por lo tanto, la magnitud de la onda reflejada podría ser útil para identificar un subgrupo de sujetos con HGB con mayor riesgo. Esto abre el interrogante de la indicación del tratamiento farmacológico en estos pacientes. Por el momento, se requieren más estudios para demostrar si el tratamiento dirigido al envejecimiento arterial en estos sujetos es eficaz en la reducción del riesgo de aparición de HS y de eventos cardiovasculares.

Comentario realizado por la **Dra. Betty Cecilia Leiva Sisnieguez** sobre la base del artículo *White coat hypertension is more risky than prehypertension: Important role of arterial wave reflections*, de los autores Sung SH, Cheng HM, Wang KL, Yu WC, Chuang SY, Ting CT, Lakatta EG, Yin FCP, Chou P, Chen HC, integrantes del Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwán. El artículo original fue editado por *Hypertension* 61:1346-1353, 2013.

Bibliografía

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903-1913, 2002.
2. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 25:2193-2198, 2007.
3. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni [PAMELA] study). *Circulation* 104:1385-1392, 2001.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC 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* 31(7):1281-1357, 2013.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart,

- Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). *Hypertension* 42:1206-1252, 2003.
6. Urbina EM, Houry PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens* 13(5):332-342, 2011.
 7. Iannucci G, Balsano C, Paroli M, Scarpellini E, Leone G, Giannoni MF. Office normotensives with a minimal augmentation of intima-media thickness of common carotid arteries: really normotensives? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:3164-3168, 2013.
 8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:2588-2605, 2006.
 9. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. *Hypertension* 62:982-987, 2013.

Hipertensión del guardapolvo blanco, ¿qué significado tiene en la práctica diaria?

Autor: Dr. Martín R. Salazar

Institución: Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario San Martín, La Plata, Argentina

La presión arterial está sujeta a una considerable variabilidad y tiende a disminuir en sucesivas tomas tanto en una visita como en visitas ulteriores, estabilizándose en algunos pacientes recién en la sexta visita. Regresión a la media, efecto placebo o nocebo, reducción de los fenómenos de alerta y algún grado de acondicionamiento son explicaciones plausibles.

El término hipertensión (HTA) del guardapolvo blanco fue acuñado para describir pacientes con presiones arteriales (PA) elevadas en el consultorio pero normales durante la monitorización ambulatoria de presión (MAPA) durante el día. El reconocimiento del riesgo que conllevan las presiones durante el sueño llevó a las recientes normativas europeas¹ a proponer una definición basada en los valores de MAPA de 24 horas (no sólo diurnos), a saber: PA del consultorio $\geq 140/90$ mm Hg y MAPA de 24 horas $< 130/80$ mm Hg. No hay datos clínicos que nos permitan en forma confiable identificar los pacientes con HTA del guardapolvo blanco y etiquetarlos equivocadamente, lo que, además de los potenciales problemas sociales, puede someterlos a un tratamiento innecesario de por vida. El diagnóstico se basa en la MAPA; el 8° Consenso Internacional del tema propone efectuar una MAPA en búsqueda de HTA del guardapolvo blanco en aquellas personas que, en ausencia de lesión en órgano blanco, tengan tres o más registros de PA de consultorio $\geq 140/90$ mm Hg con al menos dos mediciones fuera del consultorio menores que estos valores.² Recientemente, las normativas inglesas han ido más allá, sugiriendo su uso en toda persona con PA elevada.³

El efecto presor del guardapolvo blanco puede observarse en algún grado en la mayoría de las personas; sin embargo, para considerarse significativo debe tener una magnitud $> 20/10$ mm Hg; con estos valores un paciente normotenso puede ser considerado hipertenso o un paciente con HTA ser clasificado en otro estadio.

Una situación relacionada con el efecto presor del guardapolvo blanco es la hipertensión resistente del guardapolvo blanco, en donde la resistencia a esquemas con tres o más fármacos es aparente pues, si bien las presiones en el consultorio son $\geq 140/90$ mm Hg, fuera del consultorio la PA está controlada. Nuevamente, la única forma de diagnosticar adecuadamente a estos pacientes y evitar una innecesaria escalada terapéutica es la MAPA.

Tal vez el punto más importante de la HTA del guardapolvo blanco es su significación pronóstica. A partir de la información de la base de datos INDACO (un proyecto multicéntrico con más de 7 000 pacientes), se ha informado que, una vez excluidos los pacientes de alto riesgo y aquellos con tratamiento antihipertensivo, los individuos con HTA del guardapolvo blanco no difieren de los normotensos en el riesgo de eventos cardiovasculares ($p = 0.38$).⁴ Sin embargo, la situación puede ser diferente cuando se incluyen pacientes de alto riesgo o que reciben tratamiento antihipertensivo. En la base INDACO, los pacientes con HTA del guardapolvo blanco bajo tratamiento duplicaron el riesgo de los normotensos (*hazard ratio* [HR]: 1.98, $p < 0.001$); esto podría deberse a que el tratamiento de algunos pacientes con HTA puede controlar la PA durante la MAPA simulando HTA del guardapolvo blanco.⁴ Más aun, dos estudios de cohortes en poblaciones de origen étnico diferente (Pamela y Ohasama) coinciden en que la HTA del guardapolvo blanco tiene más riesgo de transformarse en HTA verdadera,^{5,6} y se la ha relacionado con lesiones en órgano blanco propias de la HTA, como hipertrofia del ventrículo izquierdo⁷ y engrosamiento del complejo mioíntimal carotídeo.⁸ Finalmente, la HTA del guardapolvo blanco se asocia con un perfil de riesgo cardiometabólico desfavorable y con un mayor riesgo de diabetes,⁹ y en el subgrupo de diabéticos, con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.⁴

Si bien la HTA del guardapolvo blanco y la presión arterial normal alta (PA 130-140 mm Hg/85-90 mm Hg) son entidades diferentes, comparten la tendencia elevada a transformarse en HTA y, posiblemente, a presentar

un riesgo cardiovascular algo más elevado. De hecho, ambas entidades coexisten con frecuencia en un mismo individuo y parte del riesgo de la HTA del guardapolvo blanco puede deberse a valores de PA en el límite superior de la normalidad.

Dado que la HTA del guardapolvo blanco no es una condición completamente “inocente” (al menos en los pacientes de alto riesgo) ¿debería ser tratada más allá de indicar modificaciones en el estilo de vida? La decisión del tratamiento farmacológico continúa siendo empírica hasta que estudios clínicos de alta calidad provean la información necesaria para definir esta cuestión.

Comentario realizado por el **Dr. Martín R. Salazar** sobre la base del artículo *White-coat hypertension: New insights from recent studies*, de los autores Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA, integrantes del Heart Disease Prevention Program, Department of Medicine, University of California, Irvine, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 62:982-987, 2013.

Bibliografía

1. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 31:1731-1767, 2013.
2. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redón J, Verdecchia P; Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 6:355-370, 2001.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The clinical management of primary hypertension in adults. London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011.
4. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 59:564-571, 2012.
5. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 54:226-232, 2009.
6. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 165:1541-1546, 2005.
7. Muscholl MW, Hense HW, Bröckel U, Döring A, Riegger GA, Schunkert H. Changes in left ventricular structure and function in patients with whitecoat hypertension: cross sectional survey. *BMJ* 317:565-570, 1998.
8. Zakopoulos N, Papamichael C, Papaconstantinou H, Dubbins PA, Burrell CJ, Lekakis J, Stamatelopoulos S, Mouloupoulos S. Isolated clinic hypertension is not an innocent phenomenon: effect on the carotid artery structure. *Am J Hypertens* 12:245-250, 1999.
9. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 27:1672-1678, 2009.
10. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 115:2145-2152, 2007.

Línea Cardiometabolismo



nODIS
ROSUVASTATINA
Reforzado y agresivo descenso del colesterol

Nodis 5 - 10 - 20 mg

50% Pura

Dilacor
EPLERENONA

Dilacor 25 - 50 mg

50% Pura

lostapres
ramipril

Lostapres 2,5 - 5 - 10 mg

60% Pura

Metformin Temis

Metformin Temis
500 - 850 - 1000 mg

80% Pura

TEMISARTÁN
LOSARTAN
HIDROCLOROTIACIDA

DIUR

Temisartán Diur
50/12,5 - 100/25 mg

60% Pura

TEMISARTÁN
LOSARTAN

Temisartán 50 - 100 mg

80% Pura

VAPRESAN
ENALAPRIL

Vapresan 5 - 10 - 20 mg

80% Pura

LOSTAPROLOL
BISOPROLOL

Lostaprolol 2,5 - 5 - 10 mg

60% Pura

VAPRESAN
ENALAPRIL / HIDROCLOROTIACIDA

DIUR

Vapresan Diur

80% Pura

Calpres
Amlodipina

Calpres 5 - 10 mg

80% Pura



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

1 toma
diaria

VAPRESAN[®]
ENALAPRIL

La seguridad de un líder en hipertensión arterial

Presentaciones disponibles:

- Vapresan Diur (Enalapril 10mg + Hidroclorotiazida 25mg)
x 30 comprimidos ranurados

Presentaciones disponibles:

- Vapresan 5 mg x 30 y 60
comprimidos ranurados
- Vapresan 10 mg x 30 y 60
comprimidos ranurados
- Vapresan 20 mg x 30 y 60
comprimidos ranurados




TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica