



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- Mi paciente hipertenso sigue con la presión alta a pesar del tratamiento: ¿Qué estoy haciendo mal?

Comentados por sus autores

- Últimos desarrollos de la nanomedicina aplicados a la enfermedad cardiovascular
- Tráfico intracelular del receptor Mas, un receptor asociado con respuestas antihipertensivas y cardioprotectoras

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Variabilidad de la presión arterial domiciliar e incidencia de eventos cardiovasculares en la práctica clínica
- Hemodinamia ambulatoria en hombres y mujeres con presión arterial elevada
- Asociación entre descenso de la presión arterial, enfermedad cardiovascular y mortalidad



LOSTAPROLOL[®]

DIUR

BISOPROLOL 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg



BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA

Una combinación **Probablemente Eficaz**

- 🌟 Eficaz antihipertensivo HTA-IC.
- 🌟 Ayuda a alcanzar las metas terapéuticas.
- 🌟 Indicado en pacientes con diabetes compensados y/o con dislipemias.
- 🌟 Reduce la hospitalización por agravamiento de la IC.
- 🌟 Bisoprolol. Aprobado por EMEA-FDA.



Presentación

30 comprimidos recubiertos



Posología

Medio comprimido de Lostaprolol Diur (Bisoprolol 2,5 mg / Hidroclorotiazida 6,25 mg) una vez al día



Revista Hipertensión Arterial

Consejo Editorial

Dirección Ejecutiva
Dra. Mariela Gironacci

Asesor Científico
Dr. Gabriel Waisman

Dirección Científica
Dra. Analía Tomat
Dr. Walter Espeche
Dra. Jessica Barochiner

Dra. Irene Ennis
Dr. Nicolás Renna
Dr. Lucas Aparicio
Dr. Gustavo Staffieri
Dr. Nicolás Stavile



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dra. Judith Zilberman

Presidente anterior

Dr. Fernando Filippini

Vicepresidente 1°

Dra. Irene Ennis

Vicepresidente 2°

Dra. Cristina Arranz

Secretario

Dr. Marcos Marín

Pro-Secretario

Dr. Marcelo Orías

Tesorero

Dr. Pablo Rodríguez

Pro-Tesorero

Dr. Nicolás Renna

Vocales

Dra. Jessica Barochiner (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Mario Bendersky (Córdoba)

Dr. Jorge Irusta (Neuquén)

Dr. Diego Stisman (Tucumán)

Dr. Gustavo Staffieri (Rosario)

Dr. Alejandro De Cerchio (Corrientes)

Dra. Rosa Simsolo (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Walter Espeche (La Plata)

Dr. Joaquín Serra (Paraná)

Dra. Analía Tomat (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Sergio Vissani (San Luis)

Dr. Carlos Castellaro (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Mildren del Sueldo (Villa María)

Revisores de cuentas

Dra. Mariela Gironacci

Dr. Gustavo Lavenia

Dr. Alberto Villamil

Asesores de Gestión

Dr. Gabriel Waisman, 2017-2019

Dr. Daniel Piskorz, 2017-2019

Dr. Felipe Inserra, 2017-2019



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC *Art Data Bases*:
Aristides Hernandez Guerrero, «Catarsis», acrílico sobre tela, 2013.

Mi paciente hipertenso sigue con la presión alta a pesar del tratamiento: ¿Qué estoy haciendo mal?

Autora: Dra. Jessica Barochiner; Médica

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

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es considerada actualmente la primera causa de muerte y discapacidad, en tanto que, como factor de riesgo, subyace a la enfermedad cardiovascular.¹ A pesar de tratarse de una entidad extremadamente prevalente, con más de 1000 millones de hipertensos alrededor del mundo, el grado de desconocimiento del diagnóstico por parte de los pacientes es muy elevado (superior al 50%) y su control muy escaso (13.2%), lo cual redundará en un alto impacto epidemiológico.²

Lo primero que debemos tener en cuenta, entonces, frente a la pregunta que plantea el título de la presente revisión, es que el encontrarnos en nuestra práctica cotidiana con un paciente hipertenso tratado, pero mal controlado, será más bien la regla que la excepción. Lejos de desanimarnos, debemos empeñar nuestro máximo esfuerzo en identificar situaciones y aplicar sencillas estrategias que pueden contribuir a reducir este alto grado de control inadecuado.

A continuación, se plantean una serie de preguntas que no deberíamos dejar de hacernos frente a un paciente hipertenso tratado y mal controlado:

¿Estoy utilizando el brazalete adecuado?

Es bien sabido que un brazalete demasiado grande en relación con la circunferencia braquial del paciente (*overcuffing*) puede subestimar el verdadero valor de presión arterial (PA), mientras que un brazalete demasiado pequeño para el paciente (*undercuffing*) puede sobreestimarlos, y es esta última situación mucho más frecuente. El rango de error en la medición en situación de *undercuffing* va de 2.4 a 12 mm Hg, habiéndose descrito en algunos pacientes obesos una sobreestimación de hasta 30 mm Hg.³ Esto podría llevar a clasificar a un paciente como mal controlado, cuando en realidad estamos utilizando un brazalete inadecuado. La forma más simple de evitar este error es tener a mano una cinta métrica flexible (centímetro común de sastre)

y medir la circunferencia braquial del paciente en el punto medio entre el acromion y el codo, seleccionando luego el brazalete apropiado⁴ (Tabla 1).

Tabla 1. Tamaño de brazalete de acuerdo con la circunferencia braquial.

Adulto pequeño	22-26 cm
Adulto estándar	27-34 cm
Adulto grande	35-44 cm
Muslo	> 45 cm

Suele ocurrir que la mayoría de los consultorios están equipados solamente con un brazalete estándar, por lo que no es fácil el acceso al brazalete adulto pequeño o adulto grande. Con el advenimiento de la técnica oscilométrica de medición de la PA en consultorio, cada vez más frecuente, este inconveniente se ha subsanado en gran parte, dado que estos equipos cuentan con brazaletes llamados de "amplio rango" (Wide Range D-Ring Cuff, Wide Range ComFit) que se adaptan a circunferencias braquiales de entre 22 y 44 cm.

¿Las condiciones de medición de la PA son las apropiadas?

Por lo general se cometen múltiples errores (muchas veces por falta de tiempo) al medir la PA en consultorio. Prestar atención a los detalles y dedicar algunos minutos más a la "ceremonia" de medir la PA puede ahorrarnos tiempo y dolores de cabeza a futuro.

El paciente debe reposar un mínimo de 5 minutos antes de la medición, encontrarse sentado en una silla que tenga respaldo, con la espalda relajada, el brazo sostenido a la altura del corazón, sin ropa que lo comprima, y las piernas descruzadas. Es muy importante que el paciente evite fumar y tomar café 30 minutos antes del examen, tenga la vejiga evacuada y no hable durante la medición. También es fundamental que quien realiza la medición no hable

durante esta. Es aconsejable realizar al menos 2 o 3 mediciones y calcular el promedio entre ellas.⁵

Las condiciones de medición adecuada son:

- En los 30 minutos previos, el paciente no debe ingerir alimentos, fumar o beber café.
- Permitir que el paciente permanezca sentado al menos 5 minutos en una habitación tranquila antes de realizar las mediciones, con apoyo dorsal, ambos pies apoyados sobre el suelo, brazo a la altura cardíaca, sin compresión de ropa y apoyado sobre una superficie firme.
- Comentarle al paciente que los datos de la medición se le informarán al finalizar el procedimiento.
- Realizar los registros al final de la consulta, en ambiente tranquilo y con temperatura agradable. El paciente debe estar relajado y sentarse cómodo.
- El manguito y la cámara neumática deben ser adecuados a la circunferencia del brazo, cubriendo las dos terceras partes de él. Utilizar una medida adecuada para obesos y niños. Colocar su borde distal 2 a 3 cm por arriba del pliegue de flexión del codo.
- Tanto el operador como el paciente deben guardar silencio durante las tomas de la presión, así como en los intervalos entre ellas.
- Realizar al menos dos lecturas, con 1 a 2 minutos de intervalo entre ellas. Tomar mediciones adicionales si existiera una discrepancia > 10 mm Hg en la PAS o > 5 mm Hg en la PAD. Registrar estos valores y promediarlos con los previos.
- Medir la PA 1 a 3 minutos después de adoptar la posición de pie, con el objeto de pesquisar tanto hipertensión como hipotensión ortostática.
- En la primera consulta realizar mediciones en ambos brazos, y en las consultas sucesivas hacerlo en el brazo en que se hayan registrado valores más elevados, siempre que la diferencia sea significativa y persistente (> 10 mm Hg para PAS o PAD).
- Registrar valores de PA, brazo usado, posición, medicación, hora de toma de la PA y si hay circunstancias especiales o síntomas. El registro debe hacerse en forma exacta, respetando la escala de 2 mm Hg que se encuentra en los esfigmomanómetros (por ej., sentado, brazo derecho, sin medicación, 118/74 mm Hg).

¿Estoy interrogando sobre el consumo de sal oculta?

Muchas veces, los médicos nos conformamos con preguntar: “¿Usted come con sal?”, y nos quedamos tranquilos frente a la respuesta negativa del paciente. Sin embargo, esta forma de abordar el problema suele ser inapropiada, ya que, pese a que el paciente ponga la mejor voluntad de su parte y evite el uso del salero, existen en nuestra dieta muchas fuentes de “sal oculta”, como los quesos y los panificados,

muchos de ellos incluso con sabor dulce. Los pacientes los consumen creyendo que realmente están haciendo una dieta hiposódica porque no usan el salero y no comen embutidos ni productos de copetín. La realidad es que más del 50% del sodio consumido en el día proviene de los panificados y los quesos. Al conocer esta situación, los pacientes pueden hacer un “ahorro consciente” de sodio que realmente tenga impacto sobre la presión. Una manera de verificar el consumo de sodio diario —e incluso poder así demostrarle al paciente que está consumiendo sodio inadvertidamente— es mediante la determinación de la excreción de sodio en orina de 24 horas. Si la dieta es realmente hiposódica, este no debería exceder los 100 mEq/24 horas.

¿Estoy recomendando otros cambios en el estilo de vida?

Más allá de las recomendaciones en cuanto al consumo de sal, otros cambios en el estilo de vida, como la actividad física regular (al menos 30 minutos 5 a 7 veces por semana), la cesación tabáquica, el consumo de frutas y verduras y el logro de una meta de índice de masa corporal por debajo de 25 kg/m² son todas recomendaciones con demostrado efecto reductor de la presión.⁵

¿Estoy pesquizando el uso de drogas presoras?

Existen numerosas drogas —tanto de uso legal como ilegal— que pueden incrementar la PA. Durante la entrevista con el paciente es fundamental tener en cuenta aquellas sustancias que el sujeto no informa espontáneamente, ya sea porque está muy habituado a consumirlas y olvida mencionarlas o porque directamente no las considera fármacos. Ejemplos típicos son los antiinflamatorios, las gotas nasales (muchas de las cuales contienen agonistas alfa) y los anticonceptivos orales. Se impone, en estos casos, el interrogatorio dirigido para no pasar por alto esta influencia sobre las cifras de PA del paciente. El listado también abarca:⁶

- Antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina
- Anticonceptivos orales
- Gotas nasales descongestivas con agonistas alfa
- Antidepresivos (especialmente los tricíclicos)
- Corticoides
- Ciclosporina
- Eritropoyetina (¡Atención atletas de alto rendimiento!)
- Cafeína
- Alcohol
- Cocaína
- Anfetaminas

Es importante remarcar que la eritropoyetina no solo se emplea con fines terapéuticos, sino que también es utilizada por deportistas de alto rendimiento para incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos (*doping*). Probablemente, este uso no se informe espontáneamente y deba pesquisarse frente a la sospecha.

¿Estoy indicando una combinación de antihipertensivos adecuada?

Hace varios años que se sabe que la combinación de dos o más antihipertensivos que actúen por medio de diferentes mecanismos de acción es mucho más eficaz que el aumento de dosis de una monodroga. En el año 2009, por ejemplo, se publicó un metanálisis que incluía a 11 000 pacientes provenientes de 42 ensayos clínicos, en los que se observó que la reducción de la PA lograda al combinar dos clases diferentes de antihipertensivos era 5 veces mayor que la obtenida al duplicar la dosis de un único antihipertensivo.⁷ A su vez, no toda combinación de antihipertensivos es igual de eficaz, ya que existen algunas que son especialmente recomendadas sobre otras (Tabla 2).

Tabla 2. Combinaciones de antihipertensivos.

Tipo de combinaciones	Fármacos
Especialmente recomendadas	Diurético + IECA o ARA2 Diurético + antagonista cálcico Antagonista cálcico + IECA o ARA2
Posibles	Betabloqueante + IECA o ARA2
No recomendadas	IECA + ARA2

IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA2, antagonista de los receptores de angiotensina 2.

Tal es el caso de la combinaciones diurético-inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diurético-antagonista de los receptores de angiotensina 2 (ARA2), diurético-antagonista cálcico, IECA-antagonista cálcico y ARA2-antagonista cálcico por sobre otras combinaciones, como IECA-betabloqueante, de no tan probada eficacia antihipertensiva dado su efecto redundante.⁵ Más aún, otras combinaciones, como la de IECA-ARA2, son actualmente desaconsejadas por sus efectos deletéreos sobre eventos renales y cerebrovasculares, como se observó en los estudios ONTARGET⁸ y ALTITUDE.⁹

¿Estoy descartando la presencia del fenómeno de guardapolvo blanco?

El fenómeno de guardapolvo blanco (inadecuado control de la PA dentro del consultorio con adecuado control fuera de este) en los hipertensos bajo tra-

tamiento es muy frecuente, aún más que la HTA de guardapolvo blanco, que es el nombre que recibe la entidad cuando se trata de sujetos no medicados. El Registro Español de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), por ejemplo, incluyó 70 688 sujetos hipertensos medicados.¹⁰ De los que se encontraban hipertensos en el consultorio, el 27.2% tenía adecuado control de la PA por MAPA, tanto de 24 horas como en los períodos diurno y nocturno. Tomando como criterio de buen control solo el período diurno, el porcentaje de pacientes con fenómeno de guardapolvo blanco ascendía al 45.8%.

Esto no es un dato menor: en uno de los análisis de la base IDACO (*International Database in Relation to Cardiovascular Outcome*), por ejemplo, uno de los registros de MAPA de mayor envergadura a nivel mundial, no se encontraron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares graves de los sujetos con fenómeno de guardapolvo blanco respecto de aquellos totalmente normotensados (dentro del consultorio y fuera de él).¹¹ Si bien otros estudios muestran resultados controvertidos, no está del todo claro que estos pacientes requieran una modificación de la conducta terapéutica.

¿Estoy confiando en un paciente que no es adherente al tratamiento?

Ya 4 siglos antes de Cristo, Hipócrates decía: “Hay que vigilar a los pacientes, quienes mienten con frecuencia sobre haber tomado las cosas prescritas. Por haberse negado a tomar bebidas desagradables, purgantes u otras, a veces mueren. Jamás confiesan lo que han hecho y la culpa se le atribuye al médico.” Lo cierto es que la falta de adhesión al tratamiento continúa siendo una realidad en nuestros días. Con respecto a la falta de adhesión a los antihipertensivos, la verdadera prevalencia es desconocida, ya que se han descrito en diferentes estudios cifras tan disímiles como 3% a 65%.¹² Esto probablemente esté dado por la heterogeneidad en los distintos trabajos para determinar falta de cumplimiento. Un estudio relativamente reciente que utilizó cromatografía líquida de alto rendimiento y espectrometría de masa –una de las metodologías más objetivas y avaladas actualmente– para determinar más de 40 antihipertensivos en la orina, encontró que la falta de adhesión llegaba al 25%, y se observó una relación lineal entre la PA y la diferencia entre droga detectada y droga prescrita.¹³ La metodología descrita en este estudio se incluye entre los “métodos directos” para detectar falta de adhesión; el otro método clásicamente descrito es la terapia observada en forma directa (DOT, *directly observed therapy*). Entre los métodos indirectos de

que disponemos para establecer el cumplimiento, se encuentran diversos cuestionarios –como la escala de Morisky–, el recuento de píldoras, los marcadores fisiológicos (como por ejemplo la presencia de hiponatremia como indicador de que el paciente está consumiendo el diurético prescrito) y la tasa de renovación de la medicación en la farmacia (cuando se trata de un sistema cerrado) (Tabla 3).¹²

Tabla 3. Métodos para detectar falta de adhesión al tratamiento.

Métodos indirectos	Cuestionarios (por ejemplo, escala de Morisky)
	Recuento de píldoras
	Marcadores fisiológicos (por ejemplo, hiponatremia, hipopotasemia)
	Tasa de renovación en farmacia
Métodos directos	DOT (<i>directly observed therapy</i>)
	Determinación de antihipertensivos o sus metabolitos en sangre u orina

Por otra parte, el abordaje de la falta de adhesión dependerá de si esta es intencional o no. En el primer caso, puede ayudar incrementar la frecuencia de visitas al consultorio, utilizar esquemas de dosificación simplificados (combinaciones a dosis fijas para reducir el número de píldoras), utilizar recordatorios electrónicos e involucrar activamente a la familia en el manejo de la medicación. El segundo caso es mucho más complejo, y en él puede ser de utilidad la psicoterapia, el interrogatorio dirigido para identificar y desmitificar prejuicios puntuales respecto de la terapia antihipertensiva (como la aparición de disfunción sexual); en algunos casos, puede plantearse el uso de dispositivos o intervenciones como la denervación renal, si se llega a la conclusión de que el paciente persistirá en la negativa de tomar la medicación.¹²

El caso particular del hipertenso resistente

Si bien la definición de hipertensión resistente ha ido variando a lo largo de los años, llegando a incluir pacientes con PA controlada, la más operativa continúa siendo la de una “PA por encima de las metas a pesar del tratamiento con al menos 3 antihipertensivos a dosis óptimas, incluyendo un diurético”.¹⁴ Dadas las distintas definiciones utilizadas y la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la prevalencia de la hipertensión resistente descrita en la literatura es muy variable, y puede llegar hasta un 30%.¹⁵

Entre estos pacientes es particularmente frecuente el fenómeno de guardapolvo blanco, que alcanza

al 37.4%.¹⁶ Estos pacientes, denominados “falsos resistentes”, tienen un perfil de riesgo más benigno que los verdaderos resistentes.

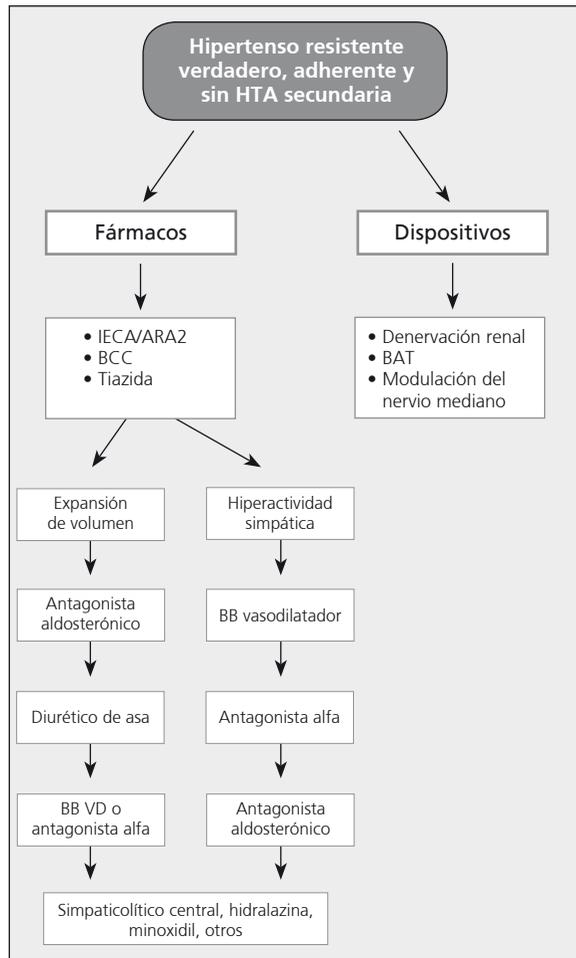
También en estos individuos es especialmente frecuente la falta de adhesión al tratamiento, que puede llegar a más del 50%, lo cual subraya más que nunca la necesidad de simplificar el esquema terapéutico con combinaciones a dosis fijas en estos sujetos.¹²

Muchas veces, la falta de detección de la no adhesión conduce a la búsqueda de causas secundarias de HTA, que son de muy baja frecuencia y que implican someter al paciente a determinaciones costosas y, en algunos casos, a estudios invasivos. Una revisión interesante sobre falta de adhesión, del año 2015, se plantea la pregunta: “¿Qué debería venir primero: el estudio de la hipertensión secundaria o la evaluación de la no adhesión?” Las probabilidades claramente se inclinan a favor de la segunda.¹²

Si nuestro paciente cumple con el tratamiento y la sospecha clínica nos guía al estudio de una causa secundaria de HTA, debemos tener en cuenta que dentro del largo listado de estas, las prevalencias son muy diferentes: en primera instancia deberíamos pensar en apnea obstructiva del sueño, hiperaldosteronismo primario, enfermedad del parénquima renal y estenosis renovascular, y, en forma muy alejada en cuanto a frecuencia, en otras afecciones como síndrome de Liddle, coartación aórtica o feocromocitoma.¹⁷

Finalmente, ¿qué hacer si el paciente cumple criterios de hipertensión resistente, no tiene fenómeno de guardapolvo blanco ni hipertensión secundaria y es adherente al tratamiento? En este caso, podemos seguir uno de dos caminos (o combinación de ambos): el camino de las drogas antihipertensivas o el camino de los dispositivos/intervenciones (Figura 1).^{18,19} En el primer caso, se recomienda que el triple esquema inicial conste de un IECA o ARA2 más un antagonista cálcico más un diurético tiazídico (A+C+D) y, antes del agregado de una cuarta droga, determinar si el paciente se encuentra expandido de volumen (mediante cardiografía por impedancia o determinación de la actividad de renina plasmática, por ejemplo). Si lo está, se recomienda que la cuarta droga sea un antagonista aldosterónico, seguido de un diurético de asa y, posteriormente, de un betabloqueante con acción vasodilatadora o de un antagonista alfa, llegando finalmente al agregado de simpaticolíticos centrales, hidralazina o minoxidil. Si, por el contrario, no está expandido de volumen y presenta hiperactividad simpática (determinada por aumento de la frecuencia cardíaca basal, por ejemplo), se recomienda que la cuarta droga sea un betabloqueante con acción vasodilatadora, seguido

Figura 1. El hipertenso verdaderamente resistente: alternativa farmacológica vs. dispositivos.



IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA2, antagonista de los receptores de angiotensina 2; BCC, bloqueante de los canales de calcio; BAT, terapia de activación de barorreceptores; BB, betabloqueante; VD, vasodilatador.

de un antagonista alfa y de un antagonista aldosterónico, desembocando finalmente en la vía común del agregado de simpatolíticos centrales, hidralazina o minoxidil.¹⁸

Si el camino elegido es el de los dispositivos, contamos con la denervación renal, que en un principio sumó muchos seguidores y luego fue apagándose el entusiasmo inicial frente a los resultados del estudio

SIMPLICITY 3,²⁰ que no logró mostrar diferencias entre el grupo en tratamiento activo frente al grupo aleatorizado a procedimiento simulado. Actualmente, se intenta determinar qué población seleccionada obtendría el mayor beneficio de esta técnica y cuáles son sus riesgos a largo plazo.

Otras técnicas innovadoras son la terapia de activación de barorreceptores (*Baroreceptor Activation Therapy* [BAT]) y la inhibición simpática por medio de moduladores del nervio mediano. La primera técnica consiste en implantar quirúrgicamente generadores de pulso unilateralmente o bilateralmente a nivel de los bulbos carotídeos, con el objeto de modular la actividad simpática.²¹⁻²³ La segunda se basa en la colocación subcutánea de un dispositivo que produce una estimulación intermitente y de baja frecuencia sobre el nervio mediano, que causa un efecto inhibitorio simpático.²⁴ Ambas técnicas se encuentran en pleno desarrollo, por lo que los estudios a su favor aún son escasos y de pequeña magnitud.¹⁹

Conclusiones

El hipertenso tratado y mal controlado fue, es y será una situación cotidiana en nuestra práctica clínica. Nuestro esfuerzo como médicos tratantes debe centrarse en identificar escenarios que pueden estar contribuyendo a este hallazgo, algunos de los cuales son de fácil abordaje y otros no tanto. Los puntos a tener en cuenta frente a un hipertenso medicado y mal controlado:

- Uso del brazalete apropiado
- Condiciones de medición de PA adecuadas
- Consumo de sal oculta
- Otros cambios en el estilo de vida
- Utilización de drogas presoras/alcohol
- Combinación de antihipertensivos adecuada
- Fenómeno de guardapolvo blanco
- Adhesión al tratamiento
- Abordaje adecuado del hipertenso resistente

La falta de adhesión al tratamiento en afecciones crónicas está siendo cada vez más reconocido como un factor determinante y su presencia debería pesquisarse tempranamente para evitar intervenciones costosas y, en algunos casos, invasivas.

Bibliografía

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 360:1347-1360, 2002.
2. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res* 116:925-936, 2015.
3. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J-M, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 21:821-848, 2003.
4. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 45:142-161, 2005.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31:1925-1938, 2013.
6. Aronow WS. Drug-induced causes of secondary hypertension. *Ann Transl Med* 5:349, 2017.
7. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 122:290-300, 2009.
8. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1547-1559, 2008.
9. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 367:2204-2213, 2012.
10. de la Sierra A, Vinyoles E, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of white-coat hypertension based on different definition criteria in untreated and treated patients. *J Hypertens* doi:10.1097/HJH.0000000000001493, 2017.
11. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertension* 62:982-987, 2013.
12. Ruzicka M, Hiremath S. Can drugs work in patients who do not take them? The problem of non-adherence in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 17:579, 2015.
13. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 100:855-861, 2014.
14. Calhoun DA. Refractory and Resistant Hypertension: Antihypertensive Treatment Failure versus Treatment Resistance. *Korean Circ J* 46:593-600, 2016.
15. Cai A, Calhoun DA. Resistant Hypertension: An Update of Experimental and Clinical Findings. *Hypertension* 70:5-9, 2017.
16. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 57:898-902, 2011.
17. Wang L, Li N, Yao X, Chang G, Zhang D, Heizhati M, et al. Detection of Secondary Causes and Coexisting Diseases in Hypertensive Patients: OSA and PA Are the Common Causes Associated with Hypertension. *Biomed Res Int* 2017:8295010, 2017.
18. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep* 19:56, 2017.
19. Tankut SS, Yoruk A, Bisognano JD. Device-Directed Therapy for Resistant Hypertension. *Cardiol Clin* 35:255-260, 2017.
20. Bhatt DL, Bakris GL. Renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 371:184, 2014.
21. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 58:765-773, 2011.
22. Yoruk A, Bisognano JD, Gassler JP. Baroreceptor Stimulation for Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 29:1319-1324, 2016.
23. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 6:152-158, 2012.
24. Li P, Tjen-A-Looi SC, Cheng L, Liu D, Painovich J, Vinjamury S, et al. CME Article: Long-Lasting Reduction of Blood Pressure by Electroacupuncture in Patients with Hypertension: Randomized Controlled Trial. *Medical Acupuncture* 27:253-266, 2015.

Últimos desarrollos de la nanomedicina aplicados a la enfermedad cardiovascular

Autores: Dra. Virna M. Martín Giménez, Doctora en Farmacia; Dr. Walter Manucha, Doctor en Farmacia, Investigador Independiente, Director del Laboratorio de Farmacología Experimental, Básica y Traslacional

Institución: Área de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo; Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo, Unidad Ejecutora de CONICET, CCT-Mendoza, Argentina



Martín Giménez describe para SIIC su artículo *Nanomedicine applied to cardiovascular diseases: latest developments*. Martín Giménez VM, Kassuha DE, Manucha W, editado en *Therapeutics Advances in Cardiovascular Disease* 11(4):133-142, 2017.

La colección en papel de *Therapeutics Advances in Cardiovascular Disease* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2018. Indizada por Index Medicus, MEDLINE y **SIIC Data Bases**.

En nuestro artículo señalamos que el uso de fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares (ECV) provoca –en muchos casos– falta de adhesión por aparición de efectos adversos. Por ello, existe un creciente interés en la búsqueda de alternativas terapéuticas más seguras como el uso de nanomateriales.¹ De especial interés, los materiales en la nanoescala (1×10^{-9} metros) nos brindan una inédita oportunidad de estudio y aplicaciones debido a que presentan propiedades físicas, químicas y biológicas útiles para fines tecnológicos y médicos. Así, la nanofarmacología proporciona herramientas más seguras y eficaces para el suministro controlado de fármacos adecuados para tratar dislipidemias, inflamación y angiogénesis, entre otros trastornos.²

Con especial atención sobre los principios activos utilizados para tratar la hipertensión arterial (HTA), estos presentan frecuentemente baja biodisponibilidad, vida media relativamente corta y efectos secundarios/adversos. Para mejorar su eficacia y seguridad terapéutica, se requieren sistemas de administración que puedan proporcionar baja frecuencia de dosificación, mayor biodisponibilidad/selectividad y efectos indeseables reducidos. En este sentido, se ha logrado mayor biodisponibilidad para carvedilol, nitrendipina, candesartán, nifedipina y nebivolol utilizando diferentes nanosistemas tales como nanopartículas lipídicas y poliméricas, nanotubos de carbono,

micelas poliméricas, nanocristales y liposomas.^{3,4-6} De interés, el telmisartán cargado en nanopartículas ha demostrado ser más eficaz como antihipertensivo por su mayor biodisponibilidad oral (hasta 10 veces respecto de la droga pura) como resultado de su mayor solubilidad.

Por su parte, para el caso de sistemas de suministro de óxido nítrico (NO) se diseñó una plataforma nanoparticulada con quitosano y polietilenglicol que retiene NO o sus precursores (nitritos) en forma estable cuando está seca. Cuando se expone a humedad, estas nanopartículas liberan NO lentamente, de forma controlada y sostenida (durante varias horas), proporcionando concentraciones terapéuticas de NO y logrando reducción de la presión arterial en forma dependiente de la dosis.

Sobre avances nanofarmacológicos en aterosclerosis e hiperlipidemia, existen nanovehículos que pueden usarse como dispositivos de administración de fármacos para la reducción de la aterogénesis. Así, se diseñó una nanoemulsión cargada con 17beta-estradiol (estrógeno que interfiere con la progresión de la aterosclerosis coronaria), que es rápidamente internalizada por las células vasculares. Luego, se incluyó un péptido de anclaje a la nanoemulsión con selectividad de unión para placas ateroscleróticas. Esta formulación redujo la oclusión luminal, los niveles de lípidos, los marcadores proinflamatorios, la toxicidad renal y la hepatotoxicidad a dosis terapéuticamente efecti-

vas. Además, ante la necesidad de reducir el tamaño de la placa aterosclerótica aórtica, también se ha sugerido el uso de fármacos antiproliferativos que manifiestan toxicidad significativa, la cual puede reducirse mediante el empleo de sistemas de liberación optimizados. A modo de ejemplo, una nanoemulsión rica en colesterol que imita la composición lipídica de las lipoproteínas de baja densidad, permite que el paclitaxel se concentre en las lesiones ateroscleróticas reduciendo el tamaño de estas y la toxicidad de la droga, con dosis lo suficientemente bajas como para permitir su uso en pacientes con ECV. Otro caso anecdótico son las estatinas y la reducción de su toxicidad hepática y muscular por implementación de nanoandamios.

Respecto a nanotecnología aplicada al tratamiento del infarto agudo de miocardio, las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro pueden usarse para la orientación y el control de células madre dirigidas a su tratamiento, debido a sus excelentes propiedades magnéticas y de biocompati-

bilidad. También, en la lesión por isquemia-reperusión miocárdica, se ha creado una formulación de nanopartículas bioabsorbibles con irbesartán más eficiente que la convencional.

Finalmente, los ejemplos citados precedentemente sobre posibles usos de la nanotecnología al servicio de la terapéutica, nos permiten concluir que la profundización del conocimiento y el creciente uso de los nanomateriales como herramienta para el tratamiento de la ECV permitirán al equipo médico lograr objetivos que, hasta hace poco, parecían inalcanzables. Esta perspectiva convierte a la nanomedicina –junto con sus avances y aplicaciones– en una nueva luz al final del túnel, lo que brinda una nueva alternativa para la recuperación de pacientes que presentan enfermedades como HTA y aterosclerosis, o que han sufrido secuelas incapacitantes tales como infarto de miocardio o apoplejía. Estos novedosos desarrollos representan el comienzo de un gran crecimiento en el campo de la salud pública.

Bibliografía

1. Rachmawati H, Soraya IS, Kurniati NF, Rahma A. In Vitro Study on Antihypertensive and Antihypercholesterolemic Effects of a Curcumin Nanoemulsion. *Sci Pharm* 84(1):131-140, 2016.
2. Rhee JW, Wu JC. Advances in nanotechnology for the management of coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med* 23(2):39-45, 2013.
3. Sharma M, Sharma R, Jain DK. Nanotechnology Based Approaches for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Water Soluble Antihypertensive Drugs. *Scientifica (Cairo)* 2016:8525679, 2016.
4. Jiang XC, Gao JQ. Exosomes as novel bio-carriers for gene and drug delivery. *Int J Pharm* 335(1-2):167-175, 2007.
5. Gautam SP, Verma A. PAMAM dendrimers: novel polymeric nanoarchitectures for solubility enhancement of candesartan cilexetil. *Pharm Sci* 1:1-4, 2012.
6. Thadkala K, Sailu C, Aukunuru J. Formulation, optimization and evaluation of oral nanosuspension tablets of nebivolol hydrochloride for enhancement of dissolution rate. *Der Pharmacia Lettre* 7(3):71-84, 2015.

Tráfico intracelular del receptor Mas, un receptor asociado con respuestas antihipertensivas y cardioprotectoras

Autora: Dra. Flavia Micaela Cerniello

Institución: Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Instituto de Química y Físicoquímica Biológica (IQUIFIB-UBA-CONICET), Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Cerniello describe para SIIC su artículo *MAS1 Receptor Trafficking Involves ERK1/2 Activation Through a β -Arrestin2-Dependent Pathway*. Cerniello FM, Carretero OA, Longo Carbajosa NA, Cerrato BD, Santos RA, Grecco HE, Gironacci MM, editado en *Hypertension* 70(5):982-989, Nov 2017.

La colección en papel de *Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2018. Indizada por Index Medicus, MEDLINE, PubMed y **SIIC Data Bases**.

La angiotensina-(1-7) (Ang-[1-7]), un componente clave del eje depresor y protector del sistema renina-angiotensina, ejerce sus efectos por medio del receptor (R) Mas, un R acoplado con proteína G (RAPG) involucrado en respuestas antihipertensivas, cardioprotectoras, renoprotectoras y cerebroprotectoras.¹ La unión de un agonista a un RAPG no solo provoca su activación, sino que también desencadena su desensibilización, con la consecuente endocitosis del R.² La internalización y tráfico de los R es crítica en la regulación temporal y espacial de la señalización mediada por un R. El mecanismo de endocitosis de un R no es universal para todos los RAPG, lo que demuestra la complejidad de la señalización, desensibilización e internalización de los R.

Los RAPG pueden ser internalizados por vesículas con cubierta de clatrina, por caveolas o por otros mecanismos menos conocidos.² La internalización de los R por vesículas con cubierta de clatrina comienza con la fosforilación del R y su consecuente unión a beta-arrestinas. Las beta-arrestinas (1, 2 o 3) básicamente impiden la unión del R a la proteína G y facilitan la unión de este a proteínas implicadas en la internalización y el posterior tráfico intracelular del R, tales como la proteína adaptadora 2 y la clatrina.^{2,3} La unión de las beta-arrestinas a los RAPG no solo conduce a la desensibilización y a la endocitosis, sino que también reclutan diversos

señalizadores que actúan como “plataformas” de la señalización endosómica. La vía de la quinasa de regulación extracelular (ERK, *extracelular regulated kinase*) es la vía de señalización dependiente de beta-arrestina mejor caracterizada.

Sin embargo, algunos RAPG se internalizan preferentemente a través de caveolas, invaginaciones de la membrana plasmática ricas en esfingolípidos y colesterol, cubiertas de proteínas asociadas con las caveolas, caveolinas de tipo 1, 2 o 3.⁴

Una vez internalizado, el RAPG puede: ser resensibilizado y reciclado a la membrana plasmática; ser dirigido a los lisosomas donde es degradado; desencadenar señales intracelulares independientemente de la proteína G, o ser translocado al núcleo celular.^{2,5,6} Estos diferentes destinos que puede sufrir un RAPG luego de ser internalizado es lo que se conoce como tráfico de un R.

El objetivo de nuestro trabajo fue esclarecer las vías involucradas en la internalización del R Mas y su tráfico una vez endocitado en células embrionarias humanas de riñón. Aunque durante mucho tiempo se pensó en el sistema endosómico como un sistema para conducir los R desde la superficie celular a la degradación o al reciclado, el sistema endosómico es también un sitio esencial para la transducción de señales.⁷ Por lo tanto, nos propusimos estudiar si el R, una vez internalizado, activa vías de señalización desde los endosomas tempranos

nos, y analizar el papel de la beta-arrestina2 en la señalización intracelular del R Mas.

Demostramos que el R Mas es internalizado tanto por vesículas con cubierta de clatrina como por caveolas. Una vez endocitado, el R Mas induce la activación de ERK1/2 y de Akt desde los endosomas tempranos; la activación de ERK1/2 es dependiente de la beta-arrestina2. Luego el R es reciclado lentamente a la membrana sin ser dirigido a los lisosomas ni al núcleo celular.

La internalización y el tráfico de los RAPG debe ser estrictamente regulada por la célula ya que determina la señalización inducida por ese R y, por ende, la respuesta celular. El estudio de la internalización y el tráfico de los RAPG, así como de proteínas reguladoras, como las beta-arrestinas, y la mejor comprensión de la señalización intracelular de estos R, expandirá el panorama terapéutico en afecciones con alta prevalencia, como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial.

Bibliografía

1. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension* 63:1138-1147, 2014.
2. West C, Hanyaloglu AC. Minireview: Spatial Programming of G Protein-Coupled Receptor Activity: Decoding Signaling in Health and Disease. *Mol Endocrinol* 29(8):1095-1106, 2015.
3. Tian X, Kang DS, Benovic JL. β -arrestins and G protein-coupled receptor trafficking. *Handb. Exp Pharmacol* 219:173-186, 2014.
4. Busija AR, Patel HH, Insel PA. Caveolins and cavins in the trafficking, maturation, and degradation of caveolae: implications for cell physiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 312(4):459-477, 2017.
5. Klumperman J, Raposo G. The complex ultrastructure of the endolysosomal system. *Cold Spring Harb. Perspect Biol* 6:a016857, 2014.
6. Bkaily G, Sleiman S, Stephan J, Asselin C, Choufani S, Kamal M, et al. Angiotensin II AT1 receptor internalization, translocation and de novo synthesis modulate cytosolic and nuclear calcium in human vascular smooth muscle cells. *Can J Physiol Pharmacol* 81:274-287, 2003.
7. Ranjan R, Gupta P, Shukla AK. GPCR Signaling: β -arrestins Kiss and Remember. *Curr Biol* 26(7):285-288, 2016.

Variabilidad de la presión arterial domiciliar e incidencia de eventos cardiovasculares en la práctica clínica

Autora: Dra. Daniela Cianfagna, Médica de Planta
Institución: Servicio de Clínica Médica, Hospital Juan A. Fernández, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Los niveles de presión arterial (PA) domiciliar han sido asociados con la incidencia de eventos cardiovasculares (CV), independientemente de los niveles de PA en consultorio (PAC).¹ Además, la variabilidad de la PA día a día también ha sido relacionada en diversos estudios poblacionales, pero se desconoce si esto se repite en la práctica clínica.² También se ha visto una mayor variabilidad de la PA asociada con daño de órgano blanco cardiovascular,³ sin poder determinar si la mayor variabilidad de la PA está vinculada con la incidencia de eventos CV, independientemente del daño de órgano blanco CV.

Para responder a estos dos interrogantes fue diseñado, en Japón, el estudio J-HOP⁴ Se evaluaron 4231 pacientes con factores de riesgo CV. Se realizó una monitorización domiciliar de la PA, con controles de PA matutinos y vespertinos durante 14 días mediante tensiómetro automático. Se tomaron 3 mediciones separadas por 15 segundos en ambos momentos del día. El primer día fue excluido del análisis. El promedio diario de las 6 mediciones fue utilizado para calcular la variabilidad de la PA día a día.

En el seguimiento a 4 años, 148 pacientes tuvieron eventos CV, 76 eventos coronarios y 72 accidentes cerebrovasculares. La mayor variabilidad día a día se asoció con mayor riesgo de sufrir even-

tos CV, de manera independiente del nivel de PA domiciliar, del péptido natriurético cerebral tipo B y de la relación albuminuria/creatininuria. Con esto se concluye que la variabilidad día a día de la PA domiciliar puede ser útil en la práctica clínica para distinguir entre pacientes de alto o bajo riesgo de sufrir eventos CV.

Sin embargo, el 80% de los pacientes incorporados estaba bajo tratamiento antihipertensivo, y algunas clases de fármacos antihipertensivos, como por ejemplo los betabloqueantes o los antagonistas cálcicos, pueden afectar la variabilidad. Se trata de un estudio observacional, lo cual no permite determinar la causalidad de los hallazgos: por su parte, se llevó a cabo en una población japonesa, por lo que estos hallazgos no son generalizables a otros grupos raciales o étnicos.

Como conclusión, el uso clínico de la medición de la variabilidad de la PA permanece incierto.

Son necesarias más investigaciones para evaluar si la medición de la variabilidad de la PA es útil para identificar a pacientes con alto riesgo CV de eventos y para definir si una reducción de la variabilidad de la PA domiciliar produce un beneficio adicional al tratamiento de los niveles de PA; asimismo, queda por conocer la utilidad de este enfoque para optimizar las estrategias terapéuticas.

Bibliografía

1. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 55(6):1346-1351, 2010.
2. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 52(6):1045-1050, 2008.
3. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension* 57(6):1087-1093, 2011.
4. Hoshida S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K. Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). *Hypertension* 71(1):177-184, 2018.

Comentario realizado por la **Dra. Daniela Cianfagna** sobre la base del artículo *Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure)*, de los autores Hoshide S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K, integrantes de Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Tochigi, Japón.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 71(1):177-184, 2018.

Hemodinamia ambulatoria en hombres y mujeres con presión arterial elevada

Autora: Dra. Rocío Martínez, Médica.

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

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es una herramienta útil para evaluar la gravedad de la hipertensión arterial (HTA) a lo largo de 24 horas, especialmente para detectar HTA nocturna, y patrones circadianos anormales, como el *non-dipping*, asociado con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.¹

Por otro lado, la cardiografía por impedancia mide la descarga sistólica latido a latido de modo comparable a los métodos invasivos,² lo que permitió definir el perfil hemodinámico en hipertensos, individualizando la terapéutica con mayor precisión.³

En el trabajo aquí comentado,⁴ se combinan ambos métodos de manera simultánea durante 24 horas en una muestra birracial estadounidense (afroamericanos vs. caucásicos) con presión arterial (PA) elevada no tratada, comparando la población *dipper* con la *non-dipper*. El objetivo primario fue evaluar los determinantes hemodinámicos de las diferencias individuales en la regulación circadiana de la PA.

Se reclutaron 140 participantes de entre 40 y 60 años, 89 hombres (63 afroamericanos), con PA sistólica (PAS) de consultorio de 130-159 mm Hg o PA diastólica (PAD) de 85-99 mm Hg, los cuales realizaron simultáneamente MAPA y cardiografía ambulatoria.

Los pacientes *non-dippers* (n = 51) tenían mayor PAD de consultorio, y mostraban en la MAPA

y el estudio de hemodinamia PAS, PAD e índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) significativamente mayores durante la noche.

En la población total, el descenso nocturno de la PA fue de 17.7 ± 6.8 mm Hg para la PAS y 15.1 ± 5.1 mm Hg para la PAD. Se observó un leve aumento en el índice cardíaco (IC), de 0.11 ± 0.44 l/min/m² y una disminución en el IRVS de 442 ± 516 dinas.seg.cm-5.m². En los *non-dippers*, el descenso del IRVS día/noche fue menor (7.8% vs. 16.1%, p < 0.001). En comparación con los sujetos caucásicos, los afroamericanos tuvieron menor *dipping* de la PAS (10.9% vs. 14.6%, p < 0.001) y un descenso nocturno atenuado del IRVS (10.8 vs. 15.6%, p < 0.001).

En conclusión, una atenuada caída nocturna en el IRVS caracterizaría al perfil *non-dipper*, el cual es más frecuente en afroamericanos. Si bien el dispositivo utilizado en este trabajo para impedancia ambulatoria no está validado y es discutible el método estadístico para realizar el promedio de las mediciones, es un trabajo que nos muestra de manera interesante la variación circadiana de la hemodinamia de manera concomitante con los valores de PA obtenidos por MAPA, para comprender aún más el valor fisiopatológico que esto conlleva y pensar las repercusiones futuras en la terapéutica de la HTA, a partir de futuros estudios con mejores diseños.

Bibliografía

1. Stergiou GS, Palatini P, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Head G, et al. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability Teaching Course Proceedings. *Blood Press Monit* 23(1):1-8, 2018.
2. Waisman G. Current status of noninvasive hemodynamics in hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc* 51889-1837(17)30090-9, 2017.
3. Nazário Leão R, Silva PMD, Pocinho RM, Alves M, Virella D, Palma Reis R. Good agreement between echocardiography and impedance cardiography in the assessment of left ventricular performance in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 1-7, 2017.
4. Sherwood A, Hill LK, Blumenthal JA, Hinderliter AL. Circadian hemodynamics in men and women with high blood pressure: dipper vs. nondipper and racial differences. *J Hypertens* 2017.

Comentario realizado por la **Dra. Rocío Martínez** sobre la base del artículo *Circadian hemodynamics in men and women with high blood pressure: dipper vs. nondipper and racial differences*, de los autores Sherwood A, Hill LK, Blumenthal JA, Hinderliter AL, integrantes de Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, Carolina del Norte, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Journal of Hypertension* Sep 2017.

Asociación entre descenso de la presión arterial, enfermedad cardiovascular y mortalidad

Autor: Dr. Rodrigo Sabio, Médico, Especialista en Medicina Interna
Institución: Hospital SAMIC de Alta Complejidad El Calafate, Santa Cruz, Argentina

El valor de presión arterial (PA) a partir del cual iniciar tratamiento en pacientes con hipertensión arterial (HTA) es actualmente objeto de discusión. En los últimos 2 años, a la luz del ensayo SPRINT, muchos autores han argumentado efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo por debajo de los objetivos hasta ahora recomendados, a pesar de que los métodos de medición de PA usados en dicho estudio presentan diferencias con los métodos de medición habituales.

Recientemente, Brunström y Carlberg publicaron en la revista JAMA una revisión sistemática y metanálisis en el que evaluaron la asociación entre disminución de los valores de PA y aparición de eventos cardiovasculares graves y mortalidad, según los diferentes niveles de PA sistólica (PAS) basales.

Los autores incluyeron 74 ensayos clínicos que representaron 306 273 pacientes (39.9% mujeres y 60.1% hombres), con una media de edad de 63.6 años. En prevención primaria, ante una PAS inicial mayor de 160 mm Hg, el tratamiento se asoció con reducción del riesgo de mortalidad (*risk ratio* [RR]: 0.93; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.87 a 1) y reducción sustancial de eventos cardiovasculares graves (RR: 0.78; IC 95%: 0.7 a 0.87). Cuando la PAS se encontraba entre 140 y 149 mm Hg, la relación entre reducción de la PA y mortalidad fue similar (RR: 0.87; IC 95%: 0.75 a 1),

pero la asociación con los eventos cardiovasculares graves fue menos pronunciada (RR: 0.88; IC 95%: 0.80 a 0.96). Para valores de PAS por debajo de 140 mm Hg, el tratamiento no se asoció con reducción de la mortalidad (RR: 0.97; IC 95%: 0.90 a 1.04) ni tampoco con disminución de eventos cardiovasculares graves (RR: 0.97; IC 95%: 0.90 a 1.04). En ensayos que incluyeron pacientes con enfermedad coronaria previa y PAS basal promedio de 138 mm Hg, el tratamiento se asoció con reducción del riesgo de eventos cardiovasculares graves (RR: 0.90; IC 95%: 0.84 a 0.97), pero no se correlacionó con cambios en la supervivencia (RR: 0.98; IC 95%: 0.89 a 1.07).

Los autores concluyeron que, en prevención primaria, el descenso de la PA se relacionó con una reducción del riesgo de mortalidad y enfermedad cardiovascular si la PAS al inicio del tratamiento es de 140 mm Hg o mayor. En el caso de niveles de PAS menores, el descenso de dichas cifras no se asoció con ningún beneficio en prevención primaria, pero podría ofrecer algún beneficio adicional en pacientes con enfermedad coronaria previa.

El trabajo comentado se presenta en el contexto de las recientes recomendaciones de *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC), en las que se han puesto de manifiesto diferentes límites de PA, lo que generó controversias al respecto.

Comentario realizado por el **Dr. Rodrigo Sabio** sobre la base del artículo *Association of Blood Pressure Lowering with Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis*, de los autores Brunström M, Carlberg B, integrantes de Department Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Suecia.

El artículo original fue editado por *JAMA Internal Medicine* 178(1):28-36, 2018.



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

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

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



NICORVAS

Valsartán 80/160 mg

**UN BUEN ANTIHIPERTENSIVO
NO DEBERÍA PERMITIR
QUE SE DETERIOREN
NI CORAZÓN... NI VASOS**



NICORVAS DEMOSTRÓ SER SUPERIOR A AMLODIPINA en la reducción de la H.V.I. y de la albuminuria.



MAYOR AFINIDAD QUE LOSARTAN por el receptor tipo 1 de la angiotensina II y en una toma diaria.



NICORVAS SUPERA A AMLODIPINA en la prevención del A.C.V. en pacientes con patología previa.



CRECIENTE Y PREDECIBLE EFECTO ANTIHIPERTENSIVO con el incremento de la dosis.

**UNA
TOMA
DIARIA**




TEMISLOSTALO



Nicorvas 80 y 160:
PAMI 60%



Nicorvas A y Diur:
PAMI 50%

nodis[®] 40 MG

ROSUVASTATINA

MAYOR POTENCIA



Eficaz reducción del **LDL-C** hasta un **55%**.¹



Mayor eficacia que atorvastatina 80 mg en la reducción del **LDL-C** y aumento del **HDL-C**.²



Reduce la progresión de la enfermedad aterosclerótica.³



25% de reducción adicional de riesgo relativo de mortalidad en pacientes de alto riesgo utilizando esquemas de alta intensidad.³



Probada tolerabilidad y seguridad.⁴



- 5 mg x 30 y 60 comp. rec.
- 10 mg x 30 y 60 comp. rec.
- 20 mg x 30 y 60 comp. rec.
- **AHORA 40 mg por 30 comp. rec.**

Referencias: 1. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 21;11. 2. Pitt B et al. Am J Cardiol. 2012;109:1239-46. 3. Vasc Health Risk Manag. 2007 Oct; 3(5): 615-627. 4. Am J Cardiol 2003; 93: 152-160.

IOMA

PAMI



TEMIS LOSTALO

