

Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

Vol. 2 N° 4, diciembre 2013

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículos de revisión

Obesidad, síndrome metabólico e hipertensión arterial

Comentado por sus autores

Transmisión noradrenérgica asimétrica aumentada
en el bulbo olfatorio de ratas hipertensas DOCA-sal

Consideraciones sobre trabajos recomendados

Análisis del contenido de sodio y grasas *trans*
de los alimentos industrializados en Argentina
Estenosis carotídea asintomática
Descubrimiento y caracterización de la alamandina:
un nuevo componente del sistema renina-angiotensina
Antihipertensivos antiinflamatorios e insuficiencia
renal aguda

Selección de los editores

Medición, análisis y manejo de la adhesión
a los fármacos en la hipertensión resistente



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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

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

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



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica
Dr. Martín Salazar

Dirección Ejecutiva
Dra. Mariela Gironacci

Consejo Editorial
Luis Juncos
María de los Ángeles Costa
Alejandro Aiello
Gabriel Waisman
Alejo Grosse
Roberto Miatello
Horacio Carbajal
Judith Zilberman
Roberto Ingaramo
Mario Bendersky

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Dr. Felipe Inserra
Presidente
Dr. Daniel Piskorz
Presidente Anterior
Dr. Fernando Filippini
Vicepresidente 1°
Dra. María Peral de Bruno
Vicepresidenta 2°
Dra. Judith Zilberman
Secretaria
Dr. Gustavo Blanco
Prosecretario
Dr. Marcos Marín
Tesorero
Dr. Roberto Ingaramo
Protesorero

Vocales
Dr. Mario Bendersky
Dr. Dennis Bueno
Dra. María de los Ángeles
Costa
Dra. Paula Cuffaro
Dra. Mariela Gironacci
Dr. Claudio Majul
Dr. Diego Nannini
Dr. Marcelo Orías
Dr. José Aníbal Pizzorno
Dr. Nicolás Renna
Dr. Pablo Rodríguez
Dr. Martín Salazar

Obesidad, síndrome metabólico e hipertensión arterial

Autor: Dr. Fernando Filippini

Institución: Médico, Profesor Adjunto de Clínica Médica y Terapéutica, Universidad Nacional de Rosario; Profesor Titular de Fisiopatología Adultos, Universidad Abierta Interamericana; Vice Presidente 1°, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Argentina

“Los obesos mueren súbitamente con mucha más frecuencia que quienes no lo son.”

Hipócrates, Siglo V AC

El concepto de síndrome metabólico (SM) emerge hace varios años para reunir una serie de factores de riesgo que se asocian con frecuencia, generando una mayor posibilidad de riesgo cardiovascular. Desde entonces han surgido distintos criterios para definirlo, de acuerdo con la jerarquía de sus componentes, pero prácticamente todos convergen en los siguientes: perímetro de cintura aumentado (cintura algérgica), tolerancia alterada a la glucosa, hipertrigliceridemia, niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajos e hipertensión arterial.

Para algunos autores, el SM no constituye realmente un síndrome sino una asociación de distintos factores, cuyo riesgo individual no supera al riesgo de la suma de los componentes que participan.

Sin embargo, de acuerdo con los criterios diagnósticos, puede plantearse que en distintas poblaciones puede detectarse este cuadro clínico con una prevalencia cercana al 35% entre sus habitantes. Este hecho obliga a considerar que, sea o no un síndrome, representa al menos un indicador de riesgo que no puede ser ignorado.

Otro de los cuestionamientos que se han formulado al SM es que no tiene un tratamiento unificador, ya que su abordaje depende de las medidas farmacológicas de cada uno de los factores de riesgo intervinientes. En cambio, sí hay acuerdo en la utilidad de los cambios de estilo de vida, tendientes a la mayor actividad física, una dieta adecuada y la consecuente pérdida de peso.

Desde 1988, luego de la célebre conferencia de Gerald Reaven, se acepta a la insulinoresistencia (IR) como común denominador de este cuadro. Sin embargo, este autor únicamente se refirió, en el

entonces denominado síndrome X, a la tolerancia alterada a la glucosa, la hipertensión arterial, el aumento de los niveles de triglicéridos y el descenso de HDLc. Actualmente se han incorporado a este síndrome distintos procesos o criterios, como la obesidad central, la presencia de ovario poliquístico, el aumento de PAI 1, la hiperuricemia, la poliglobulia, etcétera.

El concepto que hoy predomina surge de considerar a la obesidad central como la fuente de todos los cambios observados en este síndrome. Se produce un acúmulo anormal de grasa a nivel visceral, hepático y muscular, caracterizado por un tejido adiposo inflamado, capaz de producir más de 120 sustancias denominadas adipocitoquinas o adipoquinas, que confieren condición de órgano endocrino expandido a este tejido graso. En los últimos años se incorporaron la grasa pericárdica y periarterial a este proceso.

En este artículo enfocaremos exclusivamente aquellos cambios vinculados con la hipertensión arterial, así como el tratamiento exclusivo de este factor de riesgo, sin ignorar la trascendencia que tiene el abordaje integral y simultáneo de todas las alteraciones metabólicas. Si bien el paciente obeso no tiene exactamente las mismas características que las del SM (se conoce una forma de obesidad metabólicamente sana) puede generalizarse la vinculación obesidad-hipertensión como común a todos los obesos con perímetro de cintura alterado.

El tejido adiposo ha sido considerado tradicionalmente como un reservorio energético. Sin embargo, desde la descripción de Jean Vague, en 1942, pudo definirse la existencia de dos tipos de tejido adiposo, originalmente denominados grasa parda y

grasa blanca. Hoy se les asigna el nombre de grasa subcutánea y visceral, respectivamente. Hay claras diferencias en las características de uno y otro tejido adiposo. En los últimos años se ha descrito una tercera variedad, localizada en la región del cuello, que ha recibido el nombre de adipocitos *brite* (combinación de *brown* [pardo] y *white* [blanco]), por tener características compartidas entre ambos tipos. En la Figura 1 se resumen las similitudes y diferencias.

El aspecto realmente trascendente del tejido adiposo visceral lo constituye su enorme producción de adipocitoquinas, muchas de las cuales guardan relación directa o indirecta con la hipertensión arterial. De todas estas sustancias, merece destacarse el papel de la leptina, la adiponectina, la resistina, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleuquina 6, así como la producción en este tejido de angiotensinógeno y angiotensina.

En el SM es siempre destacable la importancia que se asigna a la IR, entendiendo esta denominación como la condición en la cual la insulina es menos eficiente para ejercer en forma normal su acción sobre sus células blanco. Cuando se establece la IR, se produce no sólo un aumento de los niveles de insulina en un intento de mantener la glucemia en valores normales, sino también una modificación de las acciones fisiológicas de ésta. La lipólisis aumentada libera ácidos grasos libres también desde la grasa visceral. Este fenómeno también participa en la elevación de la presión arterial.

Se ha planteado la hipótesis que la acumulación anormal de grasa visceral fue un recurso que evolutivamente adoptó el primitivo *Homo sapiens*, gene-

rando el mecanismo de IR para lograr un reservorio energético que le permitiera enfrentar períodos de adversidad. Esta hipótesis, conocida como del gen ahorrativo, no ha podido ser confirmada con el estudio del genoma humano. Hoy se prefiere considerar la hipótesis inflamatoria, en la que, por acción de adipocitoquinas, en especial el TNF- α , se produce una fosforilación anormal del sustrato del receptor de insulina. Esto genera la falta de adecuación de la insulina y una alteración de su señal intracelular. A partir de este defecto, se altera la función fisiológica insulínica, que genera un aumento de la lipólisis y liberación de ácidos grasos.

Se describen varios caminos fisiopatológicos que vinculan la hipertensión arterial con la obesidad:

1) Hemodinámicos:

- Incremento del gasto cardíaco con resistencia periférica inadecuadamente normal.
- Incremento del volumen intravascular (sanguíneo y plasmático).
- Modificación del ritmo circadiano, sin descenso nocturno.

2) Hormonales:

- Incremento de la función suprarrenal.
- Activación de sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

3) Factores ambientales:

- Inactividad física, con reducido gasto de energía y mayor sobrepeso.
- Mayor ingesta de alimentos y de sodio.

4) Factores genéticos:

- Antecedente familiar de obesidad e hipertensión arterial.

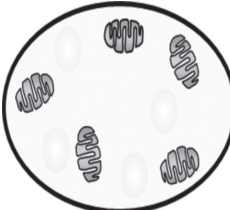

<p>Adipocito pardo subcutáneo</p>	<p>Adipocito multilocular Capacidad de almacenamiento lipídico (++) Mitocondrias (+++) Menor actividad metabólica Menor producción de adipoquinas</p>	
<p>Adipocito blanco o visceral</p>	<p>Adipocito unilocular Capacidad de almacenamiento lipídico (+++) Escasas mitocondrias (+) Gran producción de adipoquinas Rápido intercambio metabólico</p>	

Figura 1. Similitudes y diferencias de los adipocitos blancos y pardos.

La IR puede influir en las cifras tensionales por distintos caminos (Figura 2). A nivel celular, se activan o inhiben numerosos mecanismos vinculados con el aumento de los valores de ácidos grasos no esterificados (AGNE) (Figuras 3 y 4).

También se describen mecanismos de adaptación a nivel de vasos y corazón. En situación fisiológica, la insulina tiene acción vasodilatadora, mediada por el descenso del calcio intracelular, con la consecuente disminución de la resistencia vascular periférica. Obviamente, cuando hay IR en presencia de obesidad se invierte este efecto, con aumento de la resistencia vascular.

A nivel cardíaco, la existencia de obesidad e hipertensión arterial puede generar un remodelado mixto concéntrico-excéntrico, por mayor trabajo sistólico ventricular debido a la mayor poscarga. Debe considerarse que estos pacientes también presentan aumento de precarga, lo que justifica el remodelado mixto (Figura 5). En este proceso participan la leptina, el péptido natriurético atrial, la retención de sodio a nivel renal, etcétera.

En los pacientes con SM se ha verificado disfunción endotelial, aumento de la concentración de dimetil arginina asimétrica, un inhibidor de la óxido nítrico sintasa, y niveles elevados de endotelina, un potente agente vasoconstrictor. Todos estos fenómenos influirían en la hipertensión arterial del obeso.

Asimismo, se adjudica un papel decisivo a la leptina. Los altos niveles circulantes sugieren una eventual resistencia a ésta. En investigaciones realizadas en ratones se observó que niveles elevados de esta adipocitina ejercen una acción excitatoria del sistema simpático renal, lo que condiciona una respuesta hipertensora, así como proliferación de músculo liso vascular, acciones protrombóticas y prooxidantes.

HIPERTENSIÓN E INSULINORRESISTENCIA

- Actividad simpática
- Liberación de catecolaminas
- Reabsorción y retención renal de sodio
- Bomba Na-K ATPasa en músculo liso (> contractilidad)
- Hiperplasia de las células del músculo liso arterial
- Mayor respuesta a angiotensina II
- Mayor acumulación de calcio intracelular

Figura 2.

- Activación α 1-adrenérgica
- Disminución de la producción de NO y vasodilatación dependiente del endotelio
- Disminución de PI3K y vasodilatación mediada por el endotelio
- Mayor estrés oxidativo
- Mayor proliferación de células musculares lisas. Hiperplasia de las células de las paredes vasculares
- Sobreestimulación del SRAA. Aumento de respuesta a la angiotensina II

NO: óxido nítrico; PI3K: fosfoinositol 3-quinasas; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos posiblemente vinculantes entre AGNE e hipertensión arterial

En contraposición con lo antedicho, en los sujetos con SM se verifica una muy escasa o nula producción de adiponectina, adipocitina con acciones opuestas a las anteriores, capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina en condiciones de normopeso. La angiotensina II disminuye los niveles plasmáticos de adiponectina. El uso de antagonistas de los

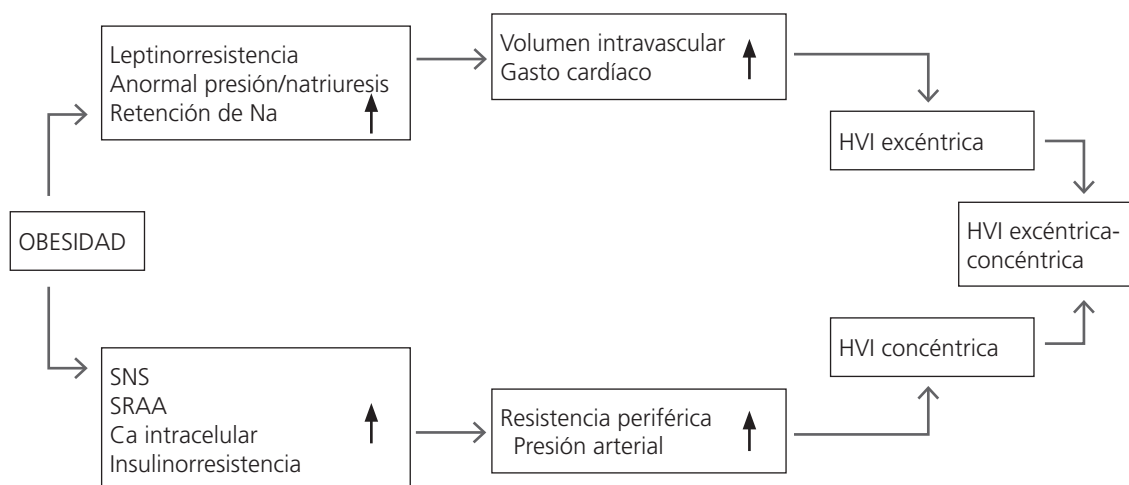


Figura 4. Ca: calcio; Na: sodio; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo.

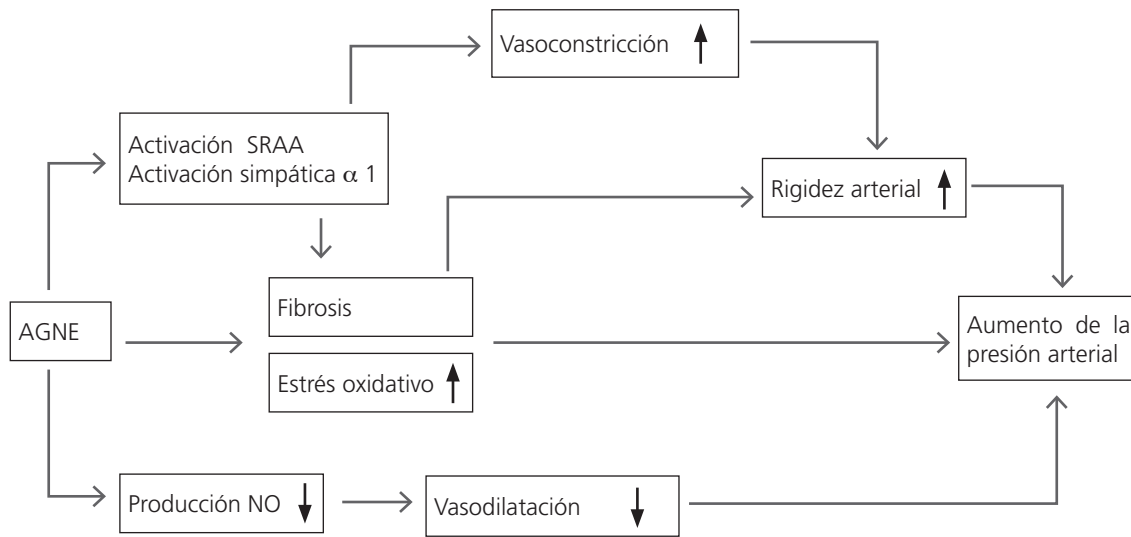


Figura 5. AGNE: ácidos grasos no esterificados; NO: óxido nítrico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

receptores de angiotensina II (ARA II), o sartanes, revierte este fenómeno.

Si bien es importante la función que se otorga al TNF- α en el mecanismo de IR, es menos conocida la participación de otras adipoquinas.

Tratamiento de la hipertensión en el paciente obeso o con SM

En general, todos los fármacos antihipertensivos pueden emplearse en el tratamiento de la hipertensión arterial en el obeso; se debe tener especial precaución con las dosis altas de diuréticos o beta bloqueantes clásicos, ya que en cantidades elevadas pueden generar una eventual IR y modificar la tolerancia a la glucosa. Para la recientemente publicada Guía de Hipertensión 2013 de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología, es recomendable utilizar aquellos agentes antihipertensivos que mejoran parcialmente o al menos no deterioran la sensibilidad a la insulina, en especial los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA o los ARA II y los antagonistas del calcio. Pueden emplearse también beta bloqueantes vasodilatadores (carvedilol, bisoprolol y nebivolol) (Tabla 1). En todos los casos son de especial importancia los cambios en el estilo de vida,

mediante una dieta hipocalórica y la restricción de sodio, la actividad física y, fundamentalmente, la pérdida de peso.

Tabla 1. Efecto de los antihipertensivos sobre la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.

Fármacos	Sensibilidad a la insulina	Tolerancia a la glucosa
Diuréticos	↓	↓
• beta bloqueantes • beta bloqueantes vasodilatadores	↓ →	↓ →
• Antagonistas del calcio	→	→
• IECA	↑	↑
• AT 1	→	→
• Bloqueantes alfa	↑	↑

Bibliografía recomendada

1. Del Río A, Ferreira I, Casasnovas J, et al. El Síndrome Metabólico. Rev Esp Cardiol Supl 5:13A-23A, 2005.
2. Grima A, León M, Ordoñez B. El Síndrome Metabólico como factor de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol Supl 5:16D-20D, 2005.
3. Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa M. A novel component of the Metabolic Syndrome: The oxidative stress. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 20(1):72-77, 2009.
4. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and Cardiovascular disorders. Circulation Research 101:27, 2007.
5. Kim J, Montagni M, Kon Kok K, Quon M. Reciprocal Relationships between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. Circulation 113:1888-1904, 2006.
6. Laclaustra M, Bergua C, Calleja I, Casasnovas J. Síndrome Metabólico. Concepto y Fisiopatología. Rev Esp Cardiol Supl 5:3D-10D, 2005.
7. Martínez G, Alonso R, Novik V. Síndrome Metabólico. Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. Rev Med Chile 137:685-694, 2009.
8. Pérez A. Biología de la pared vascular y Síndrome Metabólico. Nutr Hosp XX(1):5-17, 2005.
9. Prasad A, Quyyumi A. Renin Angiotensin System and Angiotensin Receptor Blockers in the Metabolic Syndrome. Circulation 110:1507, 2004.
10. Steimberg J, Daniels S, Eckel R et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Circulation 119:628-647, 2009.
11. Zhang R, Reisin E. Obesidad-Hipertensión: efecto sobre los sistemas cardiovascular y renal. AJH (Ed. Esp.) 3:150-156, 2001.

Transmisión noradrenérgica asimétrica aumentada en el bulbo olfatorio de ratas hipertensas DOCA-sal

Autor: Dr. Marcelo Vatta.

Institución: Bioquímico, Profesor, Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Investigador Principal del CONICET, IQUIMEFA-CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Marcelo Vatta describe para SIIC su artículo **Enhanced asymmetrical noradrenergic transmission in the olfactory bulb of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats**. Abramoff T, Guil MJ, Morales VP, Hope SI, Soria C, Bianciotti LG, Vatta MS, editado en *Neurochemical Research* 38(10):2063-2071, Oct 2013. La colección en papel de *Neurochemical Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2013. Indizada por Academic OneFile, Academic Search, ASFA, Biological Abstracts, BIOSIS,

CAB Abstracts, CAB International, Chemical Abstracts Service (CAS), ChemWeb, CSA, CSA Environmental Sciences, Current Contents/ Life Sciences, EBSCO, Elsevier Biobase, EMBASE, EMBiology, Gale, Global Health, Google Scholar, INIS Atomindex, International Bibliography of Book Reviews (IBR), International Bibliography of Periodical Literature (IBZ), Journal Citation Reports/Science Edition, OCLC, PubMed/Medline, Science Citation Index, Science Citation Index Expanded (SciSearch), SCImago, Scopus y **SIIC Data Bases**.

Diversos estudios focalizaron el papel del sistema nervioso central (SNC) en el desarrollo o el mantenimiento de la hipertensión arterial. Durante muchos años se consideró que el SNC tenía un papel esencial en la regulación a corto plazo de la presión arterial; sin embargo, nuevos datos sugieren que también contribuye a su control a largo plazo. Diversas regiones y áreas del SNC se han relacionado clásicamente con la regulación de la actividad cardiovascular, entre ellas la médula rostral ventrolateral, el núcleo del tracto solitario, el *locus coeruleus*, la amígdala y el hipotálamo, entre otras. Sin embargo, poco se conoce acerca del papel del bulbo olfatorio (BO). Esta región es una extensión rostral del telencéfalo que se comunica con diferentes áreas y núcleos del SNC, íntimamente relacionados con la regulación de la función cardiovascular como el cerebro anterior, el diencéfalo y el tronco encefálico. Distintos estudios muestran que la integridad del BO es necesaria para que el SNC genere una respuesta simpatoexcitatoria normal en respuesta a diversos estímulos fisiológicos. Asimismo, la bulbectomía bilateral, un modelo experimental de depresión, induce modificaciones en la neuroquímica

de distintos neurotransmisores como la noradrenalina (NA), la serotonina, la acetilcolina, el glutamato y el GABA. Además, la ablación de los BO produce un incremento en los niveles de NA en el tronco encefálico. Así, se observó que la remoción del BO en ratas genera cambios en la función endocrina, la regulación en la temperatura corporal, el comportamiento exploratorio y sexual, la respuesta inmune y la función cardiovascular. Diversos estudios sugieren que la depresión se relaciona con la patogénesis de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, ya que pacientes con depresión muestran desequilibrios en la regulación autonómica que conducen a hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedades coronarias. Así, varias investigaciones señalan que los pacientes con depresión presentan incremento de la frecuencia cardíaca y la actividad simpática. Estos antecedentes sustentan una estrecha relación entre el BO y la regulación de la función cardiovascular; no obstante, los mecanismos subyacentes son aún desconocidos.

En virtud de las consideraciones precedentes, en el presente trabajo se determinó que en un modelo de hipertensión arterial experimental dependiente

de la sal (DOCA-sal), la actividad noradrenérgica se encuentra claramente incrementada en comparación con los controles normotensos. Sin embargo, no se puede aún establecer si esta alteración estaría involucrada en el origen o el mantenimiento de la hipertensión arterial. Lo que sí está claro es que el aumento de la actividad nerviosa simpática juega un papel importante en la hipertensión DOCA-sal. Otro aspecto importante y original del presente trabajo es la observación de una asimetría en la actividad noradrenérgica en el BO. Así, se determinó que el BO derecho presentó modificaciones en la neurotransmisión noradrenérgica, y este mecanismo fue exacerbado por las endotelinas con respecto a la hemiporción izquierda. Aún se desconoce el significado fisiopatológico de esta asimetría en este modelo, si bien algunos autores postulan que la hemiporción

derecha de otras regiones del SNC, como el hipotálamo, tiene mayor incidencia sobre la regulación de la función cardiovascular.

En resumen, está bien documentada la asociación entre el BO y las alteraciones del estado de ánimo (*mood diseases*), así como una relación bidireccional entre depresión y enfermedad cardiovascular. Asimismo, existe una estrecha conexión entre el BO y el sistema límbico y las áreas relacionadas con el control de la función cardiovascular. El presente trabajo, en el contexto de la literatura actual sobre el tema, aporta una base racional que permite asegurar la existencia de una interacción entre los cambios asimétricos en la transmisión noradrenérgica del BO y el sistema cardiovascular, y su eventual asociación con alteraciones del estado de ánimo, como la depresión.

Análisis del contenido de sodio y grasas *trans* de los alimentos industrializados en Argentina

Autor: Dra. Jorgelina Presta

Institución: Especialista en Clínica Médica, Presidente Asociación de Hipertensión Arterial Rosario, Rosario, Argentina

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), constituyen la primera causa de muerte prematura y discapacidad en todo el mundo. En Argentina, la enfermedad coronaria representa la primera causa de muerte.

Éste es un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal, cuyo objetivo fue evaluar la composición nutricional de los alimentos industrializados en Argentina, con énfasis en su contenido de sodio y grasas *trans*.

En lo referente al sodio, la mayoría de los productos analizados (panes, carnes, quesos, sopas) tienen cantidades por encima de los límites admitidos, habida cuenta que la OMS recomienda un consumo diario de 2 000 mg, que equivalen a 5 g de sal por día. De todos los grupos, las sopas y los caldos fueron los que mayor contenido de sodio presentaron.

Para el caso de las grasas *trans*, los alimentos que tuvieron mayor contenido (más de 1 g por cada 100 g de alimento) fueron las mantecas y las margarinas.

El Ministerio de Salud ha establecido un acuerdo voluntario con la industria alimentaria para reducir el contenido de sodio en las comidas procesadas. También, la Campaña Argentina Libre de Grasas *Trans* 2014 es parte de la iniciativa de la Organización Panamericana de la Salud para eliminar el contenido de grasas *trans* de los alimentos procesados.

La difusión del presente estudio es esencial para contribuir a concientizar a decisores políticos y a la población general, con el fin de monitorizar el contenido nutricional en el tiempo y corroborar la efectiva implementación de las políticas sanitarias dirigidas a reducir la prevalencia de ECNT en Argentina.

Comentario realizado por la **Dra. Jorgelina Presta** sobre la base del artículo *Analysis of sodium and trans fat content of industrialized foods in Argentina*, de las autoras Allemandi L, Garipe L, Schoj V, Pizarro M, Tambussi A, integrantes de la Fundación InterAmericana del Corazón Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

El artículo original fue editado por *Revista Argentina de Salud Pública* 4(15):14-19, Jun 2013.

Estenosis carotídea asintomática

Autor: Dr. Hernán Pérez

Institución: Médico especialista en Medicina Interna, Director Médico de Blossom DMO, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Este artículo es una actualización para médicos clínicos, publicada por quien hoy es reconocido como el padre de la determinación del área de placa total (TPA, *total plaque area*), que desde hace más de 15 años se encuentra investigando y publicando información médica relacionada con el riesgo cardiovascular y el tratamiento médico intensivo, basado principalmente en la evolución de la TPA.

Este estudio resume la información actual relacionada con la estenosis carotídea asintomática. En él destaca la falta de consideración que debería tenerse sobre los últimos resultados de ensayos clínicos, especialmente de estudio CREST, por no haber tenido una rama de tratamiento médico, así como tomar determinaciones sobre la indicación actual en estenosis carotídeas, sobre la base de los resultados de la terapia clínica de estudios cuyos hallazgos no son representativos de la época actual (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* [ACAS]/*Asymptomatic Carotid Surgery Trial* [ACST]). Puntualmente enfatiza que, al momento actual, en las personas con estenosis carotídeas críticas con estudio Doppler transcraneal continuo negativo para microembolia cerebral, situación que se produce en el 90% de las personas con este cuadro, las complicaciones a los 30 días con el tratamiento intervencionista son superiores a las complicaciones relacionadas con el tratamiento médico conservador. Con esta técnica negativa, la posibilidad de que una persona con tratamiento médico intensivo presente un accidente cerebrovascular es del 0.5% anual, en comparación con el 1.4% de riesgo a los 30 días con endarterectomía y del 2.5% de riesgo a los 30 días con la colocación de *stent*, según los resultados de Spence. Éste cita lo siguiente: “en contraste con la estenosis carotídea sintomática, en la estenosis asintomática, la gravedad de la estenosis no predice riesgo”.

Posiblemente, el estudio CREST-2 aclare esta importante duda científica.

Comentario realizado por el **Dr. Hernán Pérez** sobre la base del artículo *Asymptomatic carotid stenosis*, del autor Spence D, integrante del Stroke Prevention & Atherosclerosis Research Centre, Ontario, Canadá.

El artículo original fue editado por *Circulation* 127:739-742, Nov 2013.

Descubrimiento y caracterización de la alamandina: un nuevo componente del sistema renina-angiotensina

Autor: Bioquímico Bruno Diego Cerrato

Institución: IQUIFIB-CONICET, Dpto. de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El sistema renina-angiotensina (SRA) presenta 2 ejes diferentes y opuestos entre sí. El clásico eje presor, representado por la angiotensina (Ang) II, la enzima convertidora (ECA) y el receptor AT1, responsable de la aparición de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, y el eje protector y antihipertensivo, representado por la Ang-(1-7), la ECA2 y el receptor Mas, a través del que actúa la Ang-(1-7).

La mayoría de los componentes de este eje o brazo protector son muy recientes y fueron caracterizados en la última década, por lo que aún resta mucho por conocer acerca de ellos. Sin embargo, este sistema no deja de sorprendernos. Recientemente, el Dr. Robson Santos y cols., de Brasil, descubrieron un nuevo péptido de este cada vez más complejo sistema. Este nuevo péptido fue bautizado con el nombre de alamandina. Se trata de un heptapéptido que puede ser originado por 2 vías: a) a partir de la Ang-(1-7), la cual sufre una descarboxilación en su primer aminoácido (ácido aspártico) y da origen a la alamandina, mediante un paso enzimático aún desconocido; b) a partir de la Ang A (un metabolito activo derivado de la Ang II), por medio de la ECA2, originando así alamandina. Esta última vía se propone como la principal ruta metabólica para generar el nuevo heptapéptido.

Los autores informan que la acción fisiológica de este péptido resultó ser muy similar a la de la Ang-(1-7), es decir, produce vasodilatación cuando es inyectada a nivel central, modifica la presión arterial e inhibe el crecimiento celular. La administración oral de alamandina (la cual estaba incluida en ciclodextrina para evitar la degradación y posibilitar su absorción) produjo un efecto antihipertensivo y antifibrótico.

Sin embargo, éste no fue el único descubrimiento de este grupo de investigadores, ya que encontraron el receptor a través del cual este péptido ejerce sus funciones, el MrgD (*Mas related G protein coupled receptor*), un receptor huérfano de la familia del receptor Mas.

El descubrimiento de estos nuevos componentes del SRA, alamandina y su receptor, provee nuevas bases en la comprensión del papel fisiológico y fisiopatológico del SRA y ayudaría a crear nuevas estrategias para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y otros trastornos relacionados.

Comentario realizado por el **Bioq. Bruno Diego Cerrato** sobre la base del artículo *Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system*, de los autores Lautner RQ, Vilella DC, Fraga-Silva RA, y col., integrantes del Department of Physiology and Biophysics, National Institute of Science and Technology in Nanobiopharmaceutics, UFMG, Minas Gerais, Brasil.

El artículo original fue editado por *Circulation Research* 112(8):1104-1111, Abr 2013.

Antihipertensivos antiinflamatorios e insuficiencia renal aguda

Autor: Dr. Carlos E. March

Institución: Médico, Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario Interzonal General San Martín; Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

La polimedicación, hecho frecuente en la actualidad, y particularmente en el anciano, puede ocasionar efectos no deseados de consideración tales como insuficiencia renal aguda (IRA). Los medicamentos aportan un porcentaje cada vez mayor de pacientes con IRA, tanto que las internaciones debido a nefropatía por drogas se duplicó entre 1999 y 2009.¹

Entre los fármacos relacionados con IRA se encuentran los diuréticos, los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) y los antiinflamatorios no esteroides (AINE). Los diuréticos inducirían IRA al producir hipovolemia, los bloqueantes del SRA al alterar la hemodinamia en el glomérulo renal por disminuir la vasoconstricción eferente, y los AINE por disminuir el nivel de prostaglandinas a nivel renal, que constituye el principal vasodilatador de la arteriola aferente.^{2,3}

El estudio⁴ que aquí comentamos, evaluó si la doble combinación de un diurético o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina 2 (ARA2) más un AINE y la triple combinación de dos antihipertensivos –diurético más IECA o ARA2– más un AINE, se asociaban con un incremento del riesgo de IRA. Se trata de un estudio de casos y controles que analizó un total de 487 372 pacientes con tratamiento antihipertensivo, obtenidos de una base de datos de atención primaria del Reino Unido. Los casos se definieron como el primer ingreso hospitalario por IRA.

Tras 5.9 años, se registraron 2 215 casos de IRA (incidencia global de 7/10 000 personas-año). El riesgo de IRA no aumentó con la doble combinación, mientras que se incrementó un 31% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.12 a 1.53) en los pacientes expuestos a la triple combinación. Secundariamente se observó que el riesgo difería en función de la duración de la triple terapia, al existir un mayor riesgo en los primeros treinta días (riesgo relativo [RR] 1.82), que luego descendió progresivamente (en el segundo y el tercer mes el RR fue de 1.63 y 1.56, respectivamente). Pasados los 90 días, no se observa incremento del riesgo de IRA. No hubo diferencias en relación con un mayor o menor tiempo de vida media del AINE utilizado.

El estudio, si bien fue de diseño observacional, presenta varios puntos fuertes entre los que se destacan haber involucrado casi 500 000 pacientes y el sometimiento a múltiples análisis de sensibilidad de los resultados, hecho que, aunque no permite descartar la influencia de algún factor confundidor no contemplado, sí permite aseverar que, de existir confusión residual, ésta sería mínima.

Finalmente, este trabajo nos provee información respecto a un hecho frecuente en la práctica clínica como es la administración conjunta de antihipertensivos y AINE. Si bien en términos absolutos los datos no son alarmantes, debemos tener presente la nefrotoxicidad y prescribir AINE sólo ante una indicación obligada, más aún teniendo en cuenta la toxicidad cardiovascular de los AINE, la cual no es patrimonio exclusivo de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa.⁵ En el caso de utilizarlos, escoger el más seguro y realizar una monitorización estrecha de la función renal, más aún en los primeros treinta días.

Comentario realizado por el **Dr. Carlos March** sobre la base del artículo *Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study*, de los autores Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S, integrantes del Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Québec, Canadá.

El artículo original fue editado por *BMJ* 346:e8525, 2013.

Bibliografía

1. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med* 103:239-250, 2010.
2. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 11:555-565, 2005.
3. Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, Sato T. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on anti-hypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol* 18:119-124, 2008.
4. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 346:e8525, 2013.
5. COXIB and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 382(99894):769-779, 2013.

Medición, análisis y manejo de la adhesión a los fármacos en la hipertensión resistente

Autor: Dr. Horacio Carbajal

Institución: Prof. Titular de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

Un tema central cuando el tratamiento no logra su objetivo, como ocurre en la hipertensión resistente, es considerar la adhesión a los fármacos; obviar este importante paso puede tener ahora nuevas consecuencias, dado que se proponen terapéuticas novedosas y complejas, como la desnervación renal o la estimulación barorreceptora, como solución a estos enfermos.

Los autores de esta revisión consideran que la adhesión a los fármacos no puede ser definida por un único número; así, los valores de corte arbitrarios, por ejemplo del 80%, se pueden lograr de diversas maneras y con impactos clínicos muy diferentes (p. ej.: omitió una dosis cada 5 días frente a omitió todas las dosis de una semana cada 5 semanas). Además, es poco lo que se conoce acerca del nivel de adhesión suficiente para obtener el máximo beneficio, dado la escasa investigación que se hizo sobre los fármacos en este aspecto; no obstante, en la hipertensión resistente se informó aumento de la presión arterial (PA) cuando el cumplimiento terapéutico fue menor del 90%. Asimismo, omisiones de dosis por corto plazo en el uso de fármacos de acción prolongada pueden tener menor impacto en los parámetros clínicos y los eventos cardiovasculares. Por medio de la vigilancia electrónica de la adhesión, en 4 783 pacientes hipertensos que participaron en diferentes estudios se observaron tres tipos de desvíos: a) el 4% nunca inició el tratamiento; b) el 50% lo abandonó durante el primer año (persistencia breve); c) entre el 8% y el 10% de los pacientes olvida alguna dosis cada día.

Esta tasa de abandono elevada explicaría, según los autores, por qué la mayoría de los hipertensos resistentes son en realidad no adherentes cuando se los evalúa cuidadosamente. La hipertensión resistente, por lo tanto, brinda una oportunidad para reconsiderar e investigar adecuadamente la adhesión a los fármacos.

Cualquier medida que vigile la adhesión aumenta el cumplimiento. De hecho, quienes olvidan dosis, habitualmente suelen tomar los medicamentos puntualmente durante los días previos a una consulta de control. Los autores observaron que vigilar la adherencia durante 2 meses, sin modificar el tratamiento, permite estimar cuánto se reduciría la PA si la medicación se tomara debidamente. En ese estudio, alrededor de un tercio de los supuestos hipertensos resistentes normalizó su PA cuando se vigiló su adhesión. Entre los pacientes que no normalizaron su PA, algunos eran no adherentes pero otros eran adherentes y no recibían el tratamiento adecuado o tenían hipertensión secundaria. En una evaluación reciente, la intensificación del tratamiento también proporcionó un mejor control de la PA al año, en una gran proporción de sujetos hipertensos resistentes, lo que sugiere que también debe considerarse el tratamiento insuficiente.

Intuitivamente, una buena adhesión debería, además de mejorar el control de la PA, reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares. Así, estudios retrospectivos han mostrado que una mejor adhesión, estimada por un alto nivel de reposición del medicamento, se asocia con un riesgo menor de accidente cerebrovascular, mortalidad y eventos cardiovasculares. Sin embargo, en un ensayo español más reciente, una intervención multifactorial que fue eficaz para mejorar la adhesión y el control de la PA, no modificó la incidencia de eventos cardiovasculares en 877 pacientes hipertensos seguidos durante una mediana de 39 meses. Curiosamente, una buena adhesión al placebo también se asoció con menor mortalidad, lo que implicaría que aquellos que adhieren a las indicaciones tienen un comportamiento general más sano que lleva a un mejor pronóstico cardiovascular.

Los autores resaltan que, aunque el problema más importante es el abandono rápido de la medicación (y no comenzar el tratamiento), paradójicamente los mayores esfuerzos se han puesto en evitar el olvido de dosis para mejorar la adhesión. Este aspecto del día a día podría ser mejorado por diversas medidas: recordatorios, organizadores de comprimidos, autocontrol de la PA en el domicilio, participación familiar, simplificación del

esquema de tratamiento, etcétera. Pero mejorar la persistencia a largo plazo es mucho más difícil porque en este aspecto influyen también la eficacia del medicamento, sus efectos secundarios y la aparición con el tiempo de complicaciones, otras enfermedades, miedos y creencias. Es importante brindar al paciente información correcta sobre los riesgos y los beneficios del tratamiento y sobre los objetivos a alcanzar, además de identificar factores de riesgo para una baja adhesión. En este sentido, se comprobó que los hipertensos resistentes fueron más frecuentemente de raza negra, varones, con un nivel educativo inferior al secundario, de ingresos bajos y con síntomas depresivos. Curiosamente, este perfil es muy similar al de aquellos con mala adhesión.

La adhesión debe abordarse en cada visita de control con preguntas específicas que hagan hincapié en la importancia de la persistencia a largo plazo. Se ha demostrado que la falta de persistencia es significativamente mayor en los hipertensos que recién iniciaron el tratamiento, por lo que este grupo merece especial atención; en esta etapa, la persistencia se puede mejorar con visitas más frecuentes. Se debe destacar que el impacto de la simplificación del tratamiento (combinaciones de drogas en un solo preparado) sobre la persistencia es sólo modesto (10% al 20% de mejora al año).

Como vemos, el diagnóstico y el control de la adhesión pueden resultar complejos en la práctica clínica. Probablemente, una conjunción de las medidas mencionadas pueda contribuir a mejorar la adhesión y la persistencia a largo plazo. No obstante, el cumplimiento terapéutico y la persistencia en una enfermedad crónica y asintomática también requiere, en parte, de un gran poder de previsión y de abstracción en los enfermos, aptitudes que pueden escasear en Argentina donde, según el Censo 2010, sólo el 20% de la población mayor de 20 años ha completado el nivel de educación secundario.¹

Comentario realizado por el **Dr. Horacio Carbajal** sobre la base del artículo *Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension*, de los autores Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J, integrantes del Service of Nephrology and Hypertension, Lausana, Suiza.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 62(2):218-225, Ago 2013.

1. www.indec.mecon.gov.ar. Educación y ciencia. Nivel de educación alcanzado. Consultado el 30-09-2013.

Línea Cardiometabolismo



nODIS
ROSUVASTATINA
Reversión 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