

# Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina  
de Hipertensión Arterial

Vol. 2 N° 1, abril 2013

---

## Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

---

### Artículo de revisión

Guías en hipertensión arterial: objetivos, importancia y limitaciones. Análisis de las Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

---

### Comentado por sus autores

La metformina reduce la producción vascular de prostanoïdes vasoconstrictores en ratas con sobrecarga oral de fructosa  
Utilidad del cociente triglicéridos/HDLc para calcular el riesgo cardiovascular

---

### Consideraciones sobre trabajos recomendados

Angiotensina-(1-7) para prevenir el síndrome metabólico en un modelo en ratas con sobrecarga de fructosa  
Sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial: ¿un problema únicamente de volumen, o también de resistencias periféricas?  
Beneficios del ejercicio aeróbico en pacientes con hipertensión resistente  
Tratamiento clínico de la hipertensión arterial en el embarazo y riesgo cardiovascular posterior  
Comparan la evolución de pacientes hipertensos que reciben monoterapia o tratamiento combinado

---





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. Felipe Inserra

**Dirección Ejecutiva**  
Dra. Cristina Arranz

**Consejo Editorial**

Luis Juncos  
María de los Angeles 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. Daniel Piskorz  
Presidente  
Dr. Hernán Gómez Llambí  
Presidente Anterior  
Dr. Felipe Inserra  
Vicepresidente 1°  
Dra. Cristina Arranz  
Vicepresidenta 2°  
Dr. Fernando Filippini  
Secretario  
Dra. Ana María Balaszczuk  
Prosecretaria  
Dr. Roberto Coloccini  
Tesorero  
Dra. Judith Zilberman  
Protesorera

Vocales  
Dr. Gustavo Blanco  
Dra. Irene Ennis  
Dr. Néstor García  
Dra. Silvia García  
Dra. Mariela Gironacci  
Dr. Roberto Miatello  
Dra. Margarita Morales  
Dra. Silvia Nanfara  
Dr. Marcelo Orías  
Dra. María Peral de Bruno  
Dr. José Aníbal Pizzorno  
Dr. Martín Salazar

# Guías en hipertensión arterial: objetivos, importancia y limitaciones. Análisis de las Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Autor: Dr. Roberto A. Ingaramo

Institución: Certificado en Hipertensión Arterial, Academia Nacional de Medicina; Especialista y Fellow de la American Society of Hypertension (EE.UU.); Coordinador General de Guías SAHA 2011, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) afecta a casi un tercio de la población mundial y es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular.<sup>1</sup> Los esfuerzos llevados a cabo para controlarla no han dado los resultados esperados, ya que las diferentes estadísticas presentadas muestran un amplio rango de control de la presión arterial (PA), que van del 5% hasta el 34%.<sup>2</sup>

La heterogeneidad de los mecanismos involucrados en la etiología de la HTA, sus interrelaciones y el compromiso funcional y estructural de numerosos sistemas y órganos muchas veces complican su diagnóstico y tratamiento.

Como una forma de contribuir a homogeneizar la sistemática del estudio del paciente hipertenso, tratando de mostrar las mejores evidencias científicas disponibles y sugerir las acciones más efectivas con el fin de lograr un mejor y más eficaz control de la HTA, la mayoría de las sociedades del mundo han propuesto a su población médica guías para el diagnóstico, el estudio, el tratamiento y el seguimiento de la HTA.<sup>3-5</sup>

## Normativas en el mundo

Desde la década de 1970, las sociedades de HTA de todo el mundo vienen presentando sus guías. El pionero fue, en 1976, el *Joint National Committee I* (JNC) de los Estados Unidos; posteriormente se presentaron las Guías de la Sociedad Europea,<sup>6</sup> las británicas<sup>7</sup> y las de diferentes naciones,<sup>8-10</sup> todas las cuales se han caracterizado por la aparición periódica de sus puestas al día.

Es interesante comparar los conceptos vertidos en cada una de ellas porque nos permite analizar los

cambios que hubo en los diferentes criterios sugeridos a través del tiempo, y a medida que se adquirían mayores y más certeros conocimientos sobre la fisiopatología de la HTA y la necesidad de lograr metas más exigentes para controlar la PA y bajar en forma efectiva el riesgo cardiovascular. Baste para ello observar la disímil clasificación propuesta para la HTA y el algoritmo de tratamiento basado exclusivamente en la PA diastólica que mostraban las primeras normativas en presentarse.<sup>11</sup>

La observación de las guías también nos permite valorar la introducción permanente de nuevos términos y conceptos, como fue en su momento, por ejemplo, el de HTA sistólica aislada y, últimamente, el de riesgo global o de prehipertensión.<sup>3,6</sup> Si analizamos los diferentes JNC, es interesante ver cómo ha cambiado el consenso logrado sobre las cifras de PA consideradas como normales o los valores para tener en cuenta, tanto para iniciar el tratamiento o en las metas de descenso a lograr con los diferentes esquemas de tratamiento farmacológico. Por ejemplo, el JNCIII<sup>11</sup> sugería iniciar tratamiento farmacológico cuando la PA diastólica (PAD) era  $\geq 105$  mm Hg y considerarlo con PAD de entre 90 y 104 mm Hg, mientras que el último, JNCVII, sugiere un valor de inicio del tratamiento con fármacos frente a valores de PA  $\geq 140$  o 90 mm Hg.<sup>3</sup>

La actualización que conllevan y la continuidad en el tiempo hacen que en las guías el médico encuentre una sugerencia de normalización del abordaje global del paciente hipertenso, basado tanto en información sólida demostrada en estudios bien diseñados, aleatorizados y controlados como en la opinión de expertos calificados. Teniendo en cuenta que en la inmensa mayoría de los casos los hiper-

tenso serán valorados por médicos generales o de atención primaria de la salud, muchos de los cuales realizan su tarea en soledad, sin asesoramiento especializado o alejados de centros de complejidad, las guías intentan ser una respuesta científica efectiva y práctica para el profesional que las emplee. Lamentablemente, la práctica nos indica que son subutilizadas.

### Dificultades de las guías

Como se mencionó, y a pesar de ser un instrumento científico válido y en general práctico, todas las guías del mundo adolecen de algo en común: el escaso traslado de sus recomendaciones a la práctica médica diaria.<sup>12</sup> Un grupo de investigadores de Maryland (EE.UU.), un año después de presentado el JNC III, mostraron que el 81% de los médicos entrevistados conocían el documento pero sólo el 17% lo había empleado.<sup>13</sup> En la actualidad, estos porcentajes no se han mejorado significativamente. Un estudio reciente de Carter y col. muestra, sobre la base de los diferentes JNC, cómo los médicos estadounidenses, con el tiempo, mejoraron el conocimiento sobre la existencia de estas directrices, pero sin un aumento paralelo en su aplicación<sup>14</sup> (Figura 1). Esta actitud por parte de los profesionales no es nueva, ya en 1999, datos aparecidos en la bibliografía advertían de la falta de implementación de las normativas y mostraban una serie de causas posibles para su escasa utilización.<sup>15</sup> Entre ellas, el gran volumen de información que recibe el médico, incluidas las diferentes recomendaciones, puestas al día y conocimientos casuales, muchos de ellos inclusive con conceptos contrapuestos, como por ejemplo los objetivos de descensos tensionales diferentes, provocarían desorientación en los profesionales quienes no se decidirían por la aplicación efectiva de alguna de estas guías. A su vez, se pudo comprobar una falta de motivación para aplicarlas y una escasa expectativa sobre los resultados por obtener con su implementación. Por otro lado, se advertía sobre las

Guías	Aplicación (%)
JNC I	20
JNC III	17
JNC V	27
JNC VI	43

**Figura 1.** Aplicación en la práctica por parte de los profesionales estadounidenses de los diferentes JNC.\*

\*Carter B y col. *J Clin Hypertens* 8:481-486, 2006.

propias limitaciones de las guías, escritas algunas de ellas de manera cuestionable, con ambigüedades e incongruencias en las recomendaciones.

Es por ello que, tratando de mejorar la llegada a los médicos y alentar la aplicación de estas recomendaciones de manera de uniformar el lenguaje al hacerlas más “amigables” e interesantes utilizando nuevas formas de presentación y homogenización de los contenidos, comenzaron a aparecer las “Guías para las Guías”, es decir, las sugerencias de los expertos en diseño y metodología de cómo deben confeccionarse éstas para lograr los objetivos planteados.

Así, aparece el *GuideLine Implementability Appraisal* (GLIA), surgido del trabajo de un grupo de investigadores de la Universidad de Yale (EE.UU.), con el objetivo de desarrollar y validar un instrumento que permita evaluar en qué circunstancias aplicar determinadas intervenciones y cómo identificar los marcadores para monitorizar los efectos de la aplicación.<sup>16</sup> Más recientemente, los *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE y AGREE II) proponen específicamente cómo evaluar y mejorar la calidad de las guías.<sup>17</sup> Entes oficiales de los EE.UU., como el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI),<sup>18</sup> hacen también una propuesta de cómo deben confeccionarse, cuáles deben ser los contenidos y las formas de implementar las normativas, poniendo énfasis en la simplicidad, la valoración e incorporación del riesgo cardiovascular y la adhesión al tratamiento, y en mejorar la traslación, la distribución y la implementación de estas normativas, sugiriendo incluso un cambio de las políticas de salud (Figura 2).

Entonces, ante la existencia de una serie de dificultades, muchas de ellas inherentes a las mismas guías,

- Simplicidad
- Mejorar la integración de los conocimientos clínicos con las recomendaciones
- Integrar las guías al mundo real (medicina basada en la evidencia)
- Valorar e integrar el riesgo cardiovascular
- Unificar las recomendaciones de cambio de estilo de vida
- Enfatizar en la adhesión al tratamiento
- Mejorar la traducción, distribución e implementación
- Cambiar políticas en salud
- Integrar riesgo cardiovascular en pediatría

**Figura 2.** Aplicación en la práctica por parte de los profesionales estadounidenses de los diferentes JNC.\*

\*NHLBI Guidelines Users and Developers Meeting 2006.

que atentan contra su seguimiento y aplicación, los expertos que las confeccionen en el futuro, tendrán el desafío de elaborar un instrumento actualizado y práctico, a la vez de proporcionar mecanismos efectivos para su difusión, aplicación y evaluación posterior del resultado de estas recomendaciones.

### Importancia de la aplicación práctica de las guías

Probablemente, una de las consideraciones más importante a tener en cuenta ante la escasa utilización de las guías, es el hecho de que existe muy poca documentación que demuestre que con la aplicación efectiva de las recomendaciones sugeridas se logra un mejor control de la PA y, por ende, la disminución del riesgo y la morbimortalidad cardiovascular.

Salvo escasas comunicaciones breves aparecidas en la bibliografía, hasta hace muy poco tiempo no se contaba con algún estudio lo suficientemente importante, en términos de seguimiento y número de pacientes, que pudiese esclarecer acerca del beneficio de la aplicación de las normativas. Recientemente, un grupo de investigadores de California (EE.UU.) encabezados por el Dr. M. Jaffe, presentaron el *Kaiser Permanente Southern California Hypertension Project 2001-2009*.<sup>19</sup>

Tomando como base de datos la de sus propios pacientes hipertensos, elaboraron unas guías propias de diagnóstico, control, seguimiento y tratamiento basados en las evidencias clínicas. Se seleccionó e instruyó al cuerpo médico participante del proyecto en el conocimiento y aplicación sistemática de las guías, se realizó una actualización de los contenidos cada dos años y se mantuvo una estricta monitorización sobre su utilización por los profesionales intervinientes durante los ocho años que duró el estudio, con el fin de asegurar la permanente y correcta aplicación de éstas. Al finalizar el proyecto, los resultados observados mostraron un control de la PA de casi el 80% en relación con el 40% de control registrado al inicio.

Este trabajo es el primero de magnitud en mostrar que la aplicación eficaz de alguna guía mejora el control de la PA.

### Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

#### ¿Por qué las guías?

La Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) consideró hace pocos años, como entidad idónea del país en la materia y sobre la base del constante crecimiento institucional alcanzado y su potencial influencia regional, que era necesario expresar su posición de cómo los expertos

argentinos sugerían manejar la HTA en nuestro territorio. El desafío era conformar un documento que, por su contenido, pudiese ser de utilidad tanto al médico de atención primaria de la salud como al especialista.

### Metodología aplicada

Tomando como base principal las Guías Europeas de HTA<sup>5</sup> y el JNCVII,<sup>3</sup> un grupo de expertos se puso en la tarea de elaborar las propias con la mente puesta, sin dejar de lado las obvias e imprescindibles referencias de los estudios extranjeros, en utilizar todo aquel material nacional que tuviese relevancia científica, con el fin de lograr recomendaciones con impronta nacional que expresasen el pensamiento genuino de los especialistas en hipertensión del país en cada uno de los temas.

Un calificado número de miembros de la SAHA, 54 en total, divididos en Comité Ejecutivo, de Redacción y de Revisión, consensuaron un manuscrito compuesto por 9 capítulos y 79 temas. Estos últimos fueron acompañados por sus respectivas citas bibliográficas y los niveles de evidencia que justificasen los conceptos vertidos. Se tardó casi dos años en finalizar el documento, que fue presentado oficialmente en 2011 durante el XVIII Congreso de Hipertensión en Mar del Plata.<sup>20</sup>

Se imprimieron dos versiones, una con el desarrollo completo (*full*) y otra en una versión “de bolsillo”, donde se resume en pocas páginas el núcleo de cada tema. A su vez, fueron y permanecen publicadas en un enlace especial en la página web de la Sociedad.

### Contenido

Las Guías SAHA<sup>20</sup> se componen de un amplio espectro de temas que van desde la epidemiología hasta la aplicación práctica, pasando por el diagnóstico y estudio, el tratamiento, el daño de órgano blanco, las situaciones clínicas especiales, de emergencias, en poblaciones especiales y seguimiento. Todo ello expresado en un documento de 77 páginas, con 667 citas bibliográficas. A modo de comparación con las guías usadas como referencias, el JNCVII<sup>3</sup> consta de 104 páginas y 386 citas, mientras que las de la Sociedad Europea<sup>5</sup> presentan 92 y 818, respectivamente.

El contenido del material, si bien coincide en varios aspectos con las guías elaboradas por otras sociedades, aporta elementos diferenciales, como la presentación de datos originados en estudios realizados en nuestro país, en especial en lo referente a epidemiología, y la incorporación de algunos capítulos, ausentes en otras, y que pareció importante que fueran desarrollados.<sup>20</sup>

### *Diferencias con otras guías*

Como se mencionó, las Guías SAHA<sup>20</sup> tienen su cuota de originalidad que la distingue de las demás existentes.

Por ejemplo, hay temas que sólo son abordados o mencionados por las nuestras: enfermedades malignas, enfermedades inflamatorias crónicas, HTA en el deportista, HTA sistólica juvenil y nuevos métodos terapéuticos, como la deservación simpática renal. Sin embargo, y como muestra del extenso tratamiento que se efectuó sobre los diversos temas relacionados con la HTA, existen otros que figuran en las Guías SAHA<sup>20</sup> y que son compartidos con algunas de las otras sociedades. Así, por ejemplo, se comparte el desarrollo de la HTA oculta con la Sociedad Europea<sup>5</sup> pero no con el JNCVII<sup>3</sup>. Por otro lado, SAHA<sup>20</sup> y el JNCVII<sup>3</sup> incluyen en sus guías la disfunción eréctil, la HTA en pediatría, la HTA en obstrucciones urinarias, la HTA perioperatoria y la hipotensión ortostática, que no son tratadas en las normativas europeas.<sup>5</sup>

Por el contrario, existen temas no abordados por nuestras guías y que figuran en las otras como lo son, dentro de la HTA secundaria, la coartación de aorta y la enfermedad de Cushing, la disfunción tiroidea, la HTA y los ojos, la genética, la ergometría y los estudios que provocan estrés mental, las arritmias, la prevención y las minorías étnicas.<sup>20</sup>

En cuanto a las diferencias en conceptos, la SAHA<sup>20</sup> clasifica a la HTA en forma diferente a la de las otras dos sociedades. Si bien se estuvo de acuerdo en utilizar como base la última clasificación propuesta por el JNCVII,<sup>3</sup> entre otras cosas por su practicidad, se decidió cambiar el término prehipertensión por el de PA limítrofe por considerárselo más adecuado. A su vez, nuestras guías basan el tratamiento farmacológico en relación no sólo con las cifras tensionales sino también con el riesgo cardiovascular individual que presente el paciente, algo similar a lo que hacen las normativas europeas.

Otro aspecto distintivo es que, en las situaciones clínicas de emergencias, acordamos utilizar la clasificación propuesta por el estudio argentino REHASE.<sup>21</sup>

Por último, existen además algunas diferencias con las otras guías en cuanto a la utilización de los métodos complementarios para el estudio y el diagnóstico.

### *Conceptos*

Las Guías SAHA sugieren conceptos prácticos. Por ejemplo, se orienta al médico sobre cómo debe estudiar la HTA y qué métodos de diagnóstico utilizar para optimizar los recursos. Sugiere fuertemente determinar el riesgo cardiovascular global del

paciente, de gran importancia pronóstica y, como se mencionó anteriormente, en la decisión del futuro tratamiento farmacológico. Aconseja la forma correcta de tomar la PA y analiza los pros y los contras de los diferentes métodos para valorarla, haciendo además un análisis crítico y sugerencias de utilización de los diferentes tipos de aparatos para su medición.

Asimismo, desarrolla las alteraciones provocadas por los diferentes impactos orgánicos de la HTA, sugiere la conducta por emplear en situaciones clínicas consideradas especiales, como las del paciente con insuficiencia renal, en diálisis, obeso, dislipidémico, etc. También analiza la HTA en diferentes grupos poblacionales, como niños y adolescentes, ancianos, embarazadas, deportistas, entre otros, y propone un algoritmo práctico para el seguimiento del paciente una vez diagnosticada su HTA.

Con respecto al tratamiento, las Guías SAHA mantienen las cinco clases principales de fármacos de primera elección, reconoce otros de utilidad y sugiere cómo y cuándo emplear las diferentes combinaciones de drogas.

### *Análisis general de las guías*

Haciendo un análisis global, se podría resumir diciendo que la SAHA ha creado una recomendación actualizada. Es simple en su construcción y fácil de comprender para toda la comunidad médica en general. Tiene una extensión adecuada, es diferente en algunos aspectos y original en otros, en relación con las demás guías existentes, es práctica y toma posición en casi todos los temas desarrollados.

### *Futuro*

La SAHA ha decidido mantener actualizaciones permanentes de sus guías. De hecho, ya ha comenzado a trabajar el Comité Ejecutivo de las Guías 2014, con el fin de revisar la actual y actualizar esta nueva edición, que se espera presentar en 2014 en el marco del XXI Congreso Argentino de Hipertensión Arterial, en Buenos Aires.

Una asignatura pendiente es la publicación de estas normativas en una revista científica indexada, algo que ya ha sido concretado por las autoridades de la actual Comisión Directiva.

Por otro lado, se ha elaborado y aprobado un plan de difusión, distribución y medición del impacto de las nuevas guías.

### *Conclusiones*

La complejidad de la HTA ha hecho que sea considerada una subespecialidad médica en la mayoría de los países del mundo.

La diversidad de los mecanismos involucrados en su fisiopatología, tanto en la esencial como en la secundaria, y la cuantiosa información sobre los nuevos conceptos que permanentemente aparecen en la bibliografía hacen que el médico, especialista o no, deba forzosamente poner un orden esta avalancha de conocimientos.

Las guías están para cumplir con ese cometido. La normalización de los procedimientos y las sugerencias de los expertos basados en el exhaustivo y desinteresado análisis y tamizado de la información proveniente de estudios serios controlados, es un intento de orientar al médico y sugerir cuáles son los métodos y procedimientos de diagnóstico, tratamiento y prevención que se les aconseja utilizar para obtener un mejor control de la PA, optimizando incluso los gastos. Lamentablemente, por los diversos motivos expuestos arriba, las guías en general no son utilizadas en la medida que deberían ser y, en especial, por aquellos que, en principio, serían los que más se beneficiarían con la aplicación de dichas recomendaciones.

Las sociedades científicas, junto a las instituciones de salud pública, deberían aunar esfuerzos para que, una vez cumplidas las reglamentaciones

y aceptada y consensuada la documentación científica, ésta pudiese alcanzar y ser empleada por la mayoría de los profesionales.

De todas formas, y es importante recordar a los médicos que las utilicen, se debe tener en cuenta que estas guías son sólo recomendaciones que no pueden reemplazar al juicio clínico e individualizado hecho por el profesional para aplicar las medidas que crea conveniente, más allá de lo expresado en las normativas.

La medición del impacto que estas guías tienen en demostrar fehacientemente un mejor control de la PA y la disminución de la morbimortalidad cardiovascular, es una asignatura pendiente de dicho documento.

La Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial tiene sus Guías, realizadas con el esfuerzo desinteresado de un grupo importante de expertos del país. Creemos, al analizar las actuales recomendaciones sugeridas por los organismos e instituciones que intentan normalizar la confección de las guías, que se ha elaborado un documento bien diseñado y científicamente sólido, que ayudará a los colegas que lo utilicen a tomar decisiones acertadas que faciliten un mejor y mayor control de la HTA.

## Bibliografía

1. Lawes CMM, Vander Horn S, Rodgers A, for the International Society of Hypertension. Global burden of blood pressure-related disease 2001. *Lancet* 371:1513-1518, 2008.
2. Burt V, Cutler J, Higgins M. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the Adult US Population: Data From the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 26:60-69, 1995.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 288:2560-2572, 2003.
4. Bryan Williams B, Williams H, Northedge J et al. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>
5. Mancia G, Backer G, Dominick A, et al. 2007 Guidelines for the management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 25:1105-1187, 2007.
6. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterialhypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 21:1011-1053, 2003.
7. Sever P, Beevers G, Bulpitt, C et al. Management guidelines in essential hypertension:Report of the Second Working Party of the British Hypertension Society. *BMJ* 306:983-987, 1993.
8. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension(ISH). Statement on management of hypertension. *J Hypertens* 21:1983-1992, 2003.
9. Carruthers G, Larochelle P, Haynes B, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference. *Can Med Assoc J* 149:289-292,409-418,575-584, 1993.
10. Sanchez R, Ayala M, Baglivo H, et al. Latin American guidelines on hypertension. *J Hypertens* 27:905-922, 2009.
11. The 1984 Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 144:1045-1057, 1984.
12. Swales J. Critical Assessment of Hypertension Guidelines. *Hypertension. A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Chapter 39. W.B Saunders Company; 2000. Pp. 375-382.
13. Hill MN, Levine DM, Whelton PK. Awareness, use and impact of the 1984 Joint National Committee Consensus report on high blood pressure. *Am J Public Health* 78:1190-1194, 1988.
14. Carter B, Hartz A, Bergus G, et al. Relationship between physician knowledge on hypertension and blood pressure control. *J Clin Hypertens* 8:481-486, 2006.

15. Cabana M, Rand C, Powe N, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. *JAMA*. 282(15):1458-1465, 1999.
16. Schiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. GLIA. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 5:23, 2005.
17. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23 doi:10.1136/qhc.12.1.18
18. Overview, Approach, and Background for Cardiovascular Risk Reduction Clinical Practice Guidelines. NHLBI Guidelines Users and Developers Meeting 2006.
19. Jaffe M, Young J. The Permanente Medical Group, Oakland, CA, US. The Kaiser Permanente Northern California Hypertension Project 2001-2009: How an Integrated Care Delivery System Increased Blood Pressure Control Rates from 44% to 80% in 8 Years. ASH Meeting. New York; 2011.
20. Ingaramo R, Alfie J, Bellido C, y col. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. XVIII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial. Mar del Plata, Abril 2011.
21. Kotliar C, Rodríguez P, O'flaherty M, y col. Estudio REHASE (Relevamiento de Hipertensión Arterial Severa en Servicios de Emergencia): características de la población y respuesta a una estrategia de manejo. *Rev Argent Cardiol* 74(3), 2006.



# La metformina reduce la producción vascular de prostanoïdes vasoconstrictores en ratas con sobrecarga oral de fructosa

Autor: Dra. Ana María Puyó

Institución: Profesora Titular de Anatomía e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Ana María Puyó describe para SIIC su artículo **Metformin reduces vascular production of vasoconstrictor prostanoids in fructose overloaded rats**. Puyó AM, Borroni JS, Boudou S, Santander Y, Carranza A, Donoso AS, Peredo HA, editado en **Autonomic and Autacoid Pharmacology**. 32:9-14, Abril 2012. La colección en línea de *Autonomic and Autacoid Pharmacology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2013.

Indizada por Academic Search, Academic Search Elite, Academic Search Premier, Current Awareness in Biological Sciences, Biological Abstracts, BIOSIS Previews, CSA Biological Sciences Database, Embase, Health Source Nursing/Academic, IBIDIS, Index Medicus/MEDLINE, Neurosciences Abstracts, Research Alert y **SIIC Data Bases**.

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular, cuyas principales características incluyen resistencia a la insulina, hipertensión arterial y alteraciones lipídicas. La sobrecarga oral de fructosa en ratas constituye un modelo animal asimilable al síndrome metabólico humano debido a que presenta varias de las mencionadas alteraciones.

La metformina, un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, actúa como hipoglucemiante oral disminuyendo la producción hepática de glucosa, estimulando la acción de la insulina sobre su recaptación en el tejido adiposo y el músculo esquelético, además de disminuir la absorción intestinal de glucosa. A pesar de que el mecanismo de acción de la metformina no es bien conocido aún, se sabe que está relacionado con la activación de la AMP quinasa, una enzima implicada en la regulación del metabolismo energético de las células.

Los prostanoïdes, metabolitos del ácido araquidónico por la vía de las ciclooxigenasas, incluyen sustancias vasoactivas sintetizadas en la pared vascular. Se han encontrado alteraciones en su producción en el lecho mesentérico de animales dia-

béticos. Asimismo, en nuestro laboratorio hallamos modificaciones similares en el modelo de ratas con sobrecarga de fructosa.

En este trabajo analizamos los efectos del tratamiento con metformina sobre la presión arterial, los parámetros metabólicos y la liberación de prostanoïdes en aorta y lecho mesentérico de animales con sobrecarga de fructosa y de los controles correspondientes.

Se utilizaron para este estudio ratas macho Sprague-Dawley a las que se dividió en 4 grupos: control, con sobrecarga de fructosa (10% p/v en el agua de bebida), con metformina (50 mg/kg/día) y con ambos tratamientos, durante 9 semanas. La presión arterial sistólica se midió por método indirecto en la cola del animal. Al finalizar el tratamiento, las ratas fueron sacrificadas. Se determinaron glucemia, trigliceridemia, insulinemia, colesterolemia total y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

La aorta torácica y el lecho mesentérico fueron incubados y se midieron los prostanoïdes liberados a ese medio por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés), previa extracción de estas sustancias.

No se encontraron diferencias en el peso, el índice de hipertrofia cardíaca (calculado como la relación entre el peso del ventrículo izquierdo y el peso corporal) y los niveles de HDLc entre los grupos estudiados. La sobrecarga de fructosa produjo un aumento significativo en los valores de presión arterial sistólica, glucemia, trigliceridemia, colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) e insulinemia. El tratamiento con metformina previno todas estas alteraciones, excepto la hiperinsulinemia.

En cuanto a la producción de prostanoideos, en la aorta la fructosa produjo una disminución en la prostaglandina 6-ceto F<sub>2</sub>alfa (metabolito estable de la prostaciclina, de potente efecto vasodilatador). En el lecho mesentérico se observó el mismo efecto y una acción similar sobre la prostaglandina E<sub>2</sub>, también vasodilatadora.

La liberación de tromboxano B<sub>2</sub> (metabolito estable del tromboxano A<sub>2</sub>) y de prostaglandina F<sub>2</sub>alfa, ambos vasoconstrictores, no fue alterada por la fructosa.

La metformina no modificó los prostanoideos vasodilatadores en ninguno de los grupos estudiados, pero disminuyó los vasoconstrictores en aorta y lecho mesentérico correspondientes a las ratas que recibieron fructosa, así como la prostaglandina F<sub>2</sub>alfa en lechos mesentéricos de los animales control.

Asimismo, la relación entre la liberación de prostaciclina y tromboxano, un indicador de disfunción endotelial, se vio disminuida por efecto de la sobrecarga de fructosa en ambas preparaciones. La metformina previno esta alteración solamente en el lecho mesentérico.

Los resultados de este trabajo muestran que uno de los posibles mecanismos por los que la metformina reduce la presión arterial en este modelo de síndrome metabólico experimental podría ser la reducción de la liberación vascular de prostanoideos vasoconstrictores, con la consecuente reducción en la resistencia periférica, así como la mejora de la relación prostaciclina/tromboxano en el lecho mesentérico.

### ***Bibliografía recomendada***

- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetes Med* 23:469-480, 2006.
- Anurag P, Anhurada CV. Metformin improves lipid metabolism and attenuates lipid peroxidation in high fructose-fed rats. *Diabetes Obes Med* 4:36-42, 2002.
- Matsumoto T, Noguchi E, Ishida K, Kobayashi T, Yamada N, Kamata K. Metformin normalizes endothelial function by suppressing vasoconstrictor prostanoideos in mesenteric arteries from OLETF rats, a model of type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295:H1165-H1176, 2008.
- Puyó AM, Mayer MA, Cavallero S, Donoso AS, Peredo HA. Fructose overload modifies vascular morphology and prostaglandin production in rats. *Auton Autacoid Pharmacol* 24:29-35, 2004.
- Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 332:145-159, 2009.
- Zou MH, Kirkpatrick SS, Davis BJ, Nelson JS, Wiles WG 4th, Schlattner U, Neumann D, Brownlee M, Freeman MB, Goldman MH. Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo. Role of mitochondrial reactive nitrogen species. *J Biol Chem* 279:43940-43951, 2004.

# Utilidad del cociente triglicéridos/HDLc para calcular el riesgo cardiovascular

Autor: Dr. Martín Salazar

Institución: Médico, Jefe del Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario General San Martín, La Plata, Argentina



Martín Salazar describe para SIIC su artículo **Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria**. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, March CE, Balbín E, Stavile RN, Reaven GM, editado en *Journal of Internal Medicine*. doi:10.1111/joim.12036 Enero 2013

[Epub ahead of print]. La colección en papel de *Journal of Internal Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada por Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Current Awareness Biological Sciences, Current Contents Clinical Medicine, Current Contents Life Sciences, Embase, Index Medicus, Research Alert Science Citation Index, SciSearch, Social Sciences Citation Index y **SIIC Data Bases**.

El diagnóstico de síndrome metabólico (SM) ha sido propuesto para identificar a un grupo de individuos con mayor riesgo de presentar diabetes y enfermedad cardiovascular debido, principalmente, a la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensadora. Si bien se han propuesto varios modelos diagnósticos de SM, los más ampliamente aceptados son aquellos que incluyen 3 de los siguientes 5 criterios: obesidad central (perímetro de la cintura), glucemia alterada en ayunas, niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajo, de triglicéridos (TG) altos y presión sanguínea (PA), en comparación con el umbral normal, alta. Aunque todavía es tema de debate, dos metanálisis han mostrado que el diagnóstico de SM<sup>1,2</sup> confiere alrededor del doble de riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular.

Una relación TG/HDLc elevada ha sido propuesta como una herramienta útil para identificar insulinoresistencia y, por lo tanto, el riesgo cardiometabólico asociada con ésta.<sup>3,4</sup> Se han propuesto umbrales de la relación TG/HDLc  $> 3.5$  y  $> 3.0$ , independientemente del sexo, aunque como contrapartida los valores de corte utilizados como criterios de SM son diferentes para varones y mujeres. Recientemente, nuestro grupo demostró, en un estudio transversal, que el umbral de la relación TG/HDLc

más adecuado para identificar insulinoresistencia varía de acuerdo con el sexo, proponiendo 2.5 para mujeres y 3.5 para varones.<sup>5</sup> El trabajo aquí comentado pretende validar estos umbrales en un estudio longitudinal, por medio de la determinación del riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y revascularización miocárdica), y comparar este riesgo con el conferido por el diagnóstico de SM.

Para ello, en una muestra poblacional aleatoria proveniente de la ciudad de Rauch (provincia de Buenos Aires, Argentina), 796 individuos con todos los datos necesarios para el diagnóstico de SM (edad  $51 \pm 16$  años; 66% mujeres) fueron clasificados dicotómicamente en alto riesgo y bajo riesgo, de dos maneras diferentes: utilizando los valores de corte específicos para el sexo propuestos para la relación TG/HDLc, y mediante el diagnóstico de SM. El número de individuos considerados como de alto riesgo fue similar al utilizar ambas clasificaciones. Los individuos identificados como de alto riesgo según los criterios para SM fueron alrededor de 5 años mayores, más obesos y tuvieron valores de PA más altos que los identificados por tener una relación TG/HDLc alta. Sin embargo, los indicadores de insulinoresistencia (insulina plasmática y HOMA-IR) fueron prácticamente idénticos, lo que

señala, probablemente, la misma capacidad para identificar esta afección.

Los riesgos relativos de sufrir eventos fueron estimados como *hazard ratio* (HR), utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox, no ajustados y ajustados por sexo, edad y factores de riesgo no asociados con insulinoresistencia ni con el diagnóstico de SM. Luego de 8 años de seguimiento (~ 6 400 sujetos/año), ambos criterios de alto riesgo se vincularon con mayor incidencia de eventos cardiovasculares. El riesgo relativo no ajustado de sufrir eventos fue tres veces mayor cuando el criterio de alto riesgo usado fue el SM, y dos veces mayor cuando el criterio considerado fue la relación TG/HDLc elevada. No obstante, luego del ajuste por sexo y edad, ambos enfoques tuvieron un riesgo

casi idéntico, alrededor de 2 veces mayor, similar al descrito en los metanálisis mencionados. La modificación del riesgo, luego del ajuste por edad, podría estar en relación con el hecho de que el SM identifica individuos más añosos. Los valores de corte específicos para el sexo identificaron mejor el riesgo que el umbral > 3.0 previamente propuesto, mientras que el umbral de 3.5 identificó menos individuos, sin mejorar sustancialmente el HR.

Aunque nuestros resultados no son necesariamente válidos para otras poblaciones o grupos étnicos, sugieren que, usando valores de corte adecuados para cada sexo, la relación TG/HDLc puede ser una herramienta útil, accesible y de bajo costo para identificar insulinoresistencia y el riesgo de padecer eventos cardiovasculares asociado con ella.

### Bibliografía

1. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 49:403-14, 2007.
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56:1113-32, 2010.
3. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139:802-9, 2003.
4. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 96:399-404, 2005.
5. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 109:1749-53, 2012.

# Angiotensina-(1-7) para prevenir el síndrome metabólico en un modelo en ratas con sobrecarga de fructosa

Autor: Dra. Mariela Gironacci

Institución: Profesora Adjunta Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Investigadora Independiente, CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El sistema renina-angiotensina (SRA) es fundamental en la regulación de la fisiología cardiovascular, ya que controla la presión arterial y la homeostasis salina e hídrica. La desregulación de este sistema conlleva a enfermedades graves como diabetes, hipertensión, arritmias e insuficiencia cardíaca, entre otras. La importancia del SRA se demuestra claramente en el amplio uso de fármacos en la práctica clínica que actúan sobre este sistema. Diversos estudios proteómicos y genéticos han demostrado que el SRA consta de 2 ejes diferentes.<sup>1,2</sup> Por una parte, el clásico eje presor, representado por la angiotensina (Ang) II, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que cataliza la generación de Ang II y el receptor AT<sub>1</sub>. Este eje es el responsable de los efectos vasoconstrictor, proliferativo, hipertensivo y fibrótico del SRA, cuya sobreactivación está asociada con la aparición de hipertensión y enfermedades cardiovasculares. El otro eje del SRA está representado por la Ang-(1-7), la ECA 2, que cataliza la generación de Ang-(1-7) a partir de Ang II, y el receptor Mas, a través del cual actúa la Ang-(1-7). Este eje induce efectos vasoprotectores, antiproliferativos y antihipertensivos, regulando así al eje presor del SRA.<sup>1,2</sup>

El síndrome metabólico incluye determinantes de riesgo cardiometabólico tales como obesidad visceral, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hígado graso e hipertensión.<sup>3</sup> La acumulación ectópica de grasa en hígado, músculo y páncreas estimula la liberación de adipocitoquinas, las cuales disminuyen la sensibilidad a la insulina y promueven inflamación.<sup>4</sup> Es bien sabido que la Ang II produce resistencia a la insulina interfiriendo con la señalización de la insulina, independientemente de sus efectos vasculares. De hecho, los inhibidores de la generación de Ang II así como los bloqueantes del receptor AT1 son utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

En este trabajo, los autores investigaron el efecto de la Ang-(1-7), componente clave del brazo depresor y protector del SRA, sobre el síndrome metabólico. Para inducir dicho estado, se alimentaron ratas con una dieta rica en fructosa y baja en magnesio durante 24 semanas. Dos semanas después de iniciada la dieta, a un grupo de ratas se les implantó una minibomba osmótica cargada con Ang-(1-7), de manera tal que estos animales recibieron durante 22 semanas Ang-(1-7) (576 mg/kg/día). Como control se utilizaron ratas que recibían solución salina a través de estas minibombas. Después de 6 meses, los animales tratados con Ang-(1-7) tenían menor peso corporal, masa grasa total y triglicéridos, mejor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. Efectos similares fueron observados en animales alimentados con esta dieta alta en fructosa durante 5 meses y luego sometidos a un tratamiento corto de 4 semanas con Ang-(1-7). La administración de Ang-(1-7) durante 6 meses produjo menor actividad de la renina plasmática y la aldosterona sérica, disminución de la hepatoesteatosis y una reducción en el volumen de los adipocitos epididimales. Asimismo, se observó una atenuación notoria en la infiltración glomerular en el tejido adiposo blanco, acompañada de niveles reducidos de la proteína pP65, lo que sugiere una menor activación de la vía del factor nuclear- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) en los animales tratados con Ang-(1-7). El tejido adiposo blanco de estos animales mostró una disminución en la producción de superóxido, mediada por la NADPH oxidasa. Las miofibrillas musculares aisladas de ratas alimentadas con fructosa presentaron un 20% menos de células miógenas que aquellas que recibieron Ang-(1-7). Se observaron adipocitos completamente desarrollados en casi todas las miofibrillas, pero estuvieron ausentes en aquellas aisladas de animales tratados con Ang-(1-7).

Estos resultados demuestran que el tratamiento crónico con Ang-(1-7) produce un mejoramiento en la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia, el hígado graso, la obesidad, la adipositis, y diferenciación miógena y adipógena en el tejido muscular de ratas con síndrome metabólico. Todo ello sugiere que la Ang-(1-7) tendría un papel potencial en el tratamiento del síndrome metabólico. No sólo deberíamos pensar en bloquear el brazo presor, sino favorecer el brazo depresor del SRA. El desarrollo de activadores del brazo depresor y protector del SRA sería de fundamental importancia terapéutica.

---

### **Bibliografía**

1. Ferreira AJ, Santos RAS, Bradford CN, Mecca CN, Sumners C, Katovich MJ, Raizada MK. Therapeutic implications of the vaso-protective axis of the renin-angiotensin system in cardiovascular diseases. *Hypertension* 55:207-213, 2010.
2. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/Ang-(1-7)/Mas pathway in the brain: the Axis of Good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300:R804-17, 2011.
3. Bays H, Rodbard HW, Schorr AB, González-Campoy JM. Adiposopathy: treating pathogenic adipose tissue to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 9:259-271, 2007.
4. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 580:2917-2921, 2006.

---

Comentario realizado por la **Dra. Mariela Gironacci** sobre la base del artículo *Angiotensin-(1-7) as Means to Prevent the Metabolic Syndrome Lessons from the Fructose-Fed Rat Model*, de los autores Marcus Y, Shefer G, Sasson K, Kohen F, Limor R, Pappo O, Nevo N, Biton I, Bach M, Berkutzki T, Fridkin M, Benayahu D, Shechter Y, Stern N, integrantes del Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. El artículo original fue editado por *Diabetes* 62(4):1121-30, 2013.

# Sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial: ¿un problema únicamente de volumen, o también de resistencias periféricas?

---

Autor: Dr. Sergio González

Institución: Médico, Centro de Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina

Existe optimismo acerca de los resultados promisorios de la ablación de los nervios simpáticos renales en el control de la presión arterial (PA); sin embargo, los mecanismos antihipertensivos involucrados en dicha técnica aún no han sido completamente aclarados. En este estudio, Foss y col. evaluaron el efecto de la desnervación selectiva del simpático abdominal (ablación del ganglio celíaco), de renal, o de ambos sobre las cifras de PA, la respuesta cardiovascular y el equilibrio hidrosalino, en un modelo con animales de sensibilidad a la sal.

Podemos mencionar numerosos aspectos destacables en este estudio. Tanto la inhibición del simpático abdominal como del simpático renal redujeron significativamente la PA, mostrando además un efecto sinérgico entre ambas. Mientras que la ablación selectiva del simpático abdominal indujo un descenso de la PA por medio de un probable fenómeno redistributivo –relacionado con un aumento de la capacitancia del compartimento venoso abdominal–, la supresión del simpático renal redujo la PA sin producir modificaciones en el equilibrio hidrosalino. Este dato resulta sumamente interesante, dado que el efecto antihipertensivo de la desnervación renal a menudo se atribuye a un incremento en la natriuresis, con reducción del volumen plasmático. De esta manera, es probable que la interrupción de las aferencias renales, a través de una reducción de la estimulación de los núcleos simpáticos centrales y de una caída en las resistencias vasculares, expliquen –al menos en parte– dicho descenso en la PA. Este hallazgo había sido sugerido previamente por Schmidlin y col.,<sup>1</sup> quienes demostraron una incapacidad en la acomodación de las resistencias periféricas ante una sobrecarga de sodio como causa de incremento de la PA en normotensos sensibles a la sal, sin cambios apreciables en el volumen plasmático. Finalmente, la resección combinada celíaco-renal en este estudio también redujo en forma altamente significativa los niveles de PA, aun en un contexto de expansión volumétrica, lo que indicaría que el aumento en la complacencia vascular sería el mecanismo antihipertensivo preponderante de la inhibición simpática en este modelo animal de sensibilidad a la sal.

---

## Bibliografía

1. Schmidlin O, Sebastian A, Morris R Jr. What initiates the pressor effect of salt in salt-sensitive humans? Observations in normotensive blacks. *Hypertension* 49(5):1032-9, 2007.

---

Comentario realizado por el **Dr. Sergio González** sobre la base del artículo *Reversal of Genetic Salt-Sensitive Hypertension by Targeted Sympathetic Ablation*, de los autores Foss JD, Fink GD, Osborn JW, integrantes de la University of Minnesota, Minneapolis, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 61(4):806-11, 2013.

# Beneficios del ejercicio aeróbico en pacientes con hipertensión resistente

---

Autor: Dra. Margarita Morales

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

Numerosos estudios han mostrado el efecto del ejercicio aeróbico sobre los niveles de presión arterial (PA) en pacientes hipertensos. Recientes metanálisis han concluido que el promedio del descenso de la PA es similar al obtenido con monoterapia en los ensayos clínicos. Además, el ejercicio brinda una serie de beneficios adicionales sobre otros aspectos, más allá de las cifras de PA, incluso varias investigaciones recientes han mostrado que tanto entre los pacientes hipertensos como entre los normotensos, aquellos que tienen mayor aptitud física presentan menor mortalidad.

El presente trabajo es de interés especial porque investiga el efecto del ejercicio aeróbico en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial resistente (PA  $\geq$  140/90 mm Hg), a pesar de recibir 3 medicamentos antihipertensivos, incluido un diurético, o que logran el control de su hipertensión arterial con 4 medicamentos. Este grupo de pacientes no ha sido estudiado en el contexto de un plan de entrenamiento.

Cincuenta pacientes hipertensos fueron asignados aleatoriamente al grupo de entrenamiento o al grupo control (sin entrenamiento). La capacidad de trabajo físico de cada paciente fue evaluada mediante un protocolo de Bruce modificado en cinta ergométrica, con la determinación del consumo de oxígeno máximo (VO<sub>2</sub>) y el nivel de lactato en sangre. El programa de entrenamiento consistió en caminar en una cinta deslizante 3 veces por semana por un lapso de 8 a 12 semanas; la intensidad para cada paciente correspondió a un nivel de lactato en sangre de  $2.1 \pm 0.5$  mmol/l (llamado umbral aeróbico, que corresponde aproximadamente del 51% al 75% del VO<sub>2</sub> y del 60% al 80 % de la frecuencia cardíaca máxima). Todos los pacientes realizaron un monitoreo ambulatorio de PA de 24 h (MAPA), tanto al comienzo como al final del período de entrenamiento.

Al cabo de las 12 semanas, el grupo de entrenamiento presentó un descenso significativo de los valores de PA sistólica y PA diastólica diurna y de 24 h, en comparación con las cifras iniciales, lo cual estableció una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

El descenso logrado fue similar al obtenido en pacientes hipertensos no resistentes; esto ubica al ejercicio como una herramienta útil en el tratamiento de un grupo de escasa respuesta a la medicación, como lo son los pacientes con hipertensión arterial resistente. En la práctica, un entrenamiento más prolongado permitiría acceder a mayor intensidad de trabajo físico (en el estudio comentado, la media de la frecuencia cardíaca de entrenamiento fue 100 latidos/minuto) y a la utilización de otras modalidades de entrenamiento, lo cual podría conducir a un mayor descenso de las cifras de PA. Además, el ejercicio regular permitiría que los pacientes obtengan los beneficios metabólicos, cardiovasculares y renales que éste brinda.

---

Comentario realizado por la **Dra. Margarita Morales** sobre la base del artículo *Aerobic Exercise Reduces Blood Pressure in Resistant Hypertension*, de los autores Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH, integrantes del Charité-Campus Benjamin Franklin, Berlín, Alemania. El artículo original fue editado por *Hypertension* 60:653-658, 2012.



# Tratamiento clínico de la hipertensión arterial en el embarazo y riesgo cardiovascular posterior

---

Autor: Dra. Olga Páez

Institución: Médica cardióloga, Especialista en hipertensión arterial, Servicio de Cardiología, Hospital Santojanni; Centro de Atención Barrio Norte, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El interés por la enfermedad cardiovascular (ECV) en la mujer es de notorio crecimiento en la comunidad científica. En este sentido, las consecuencias en el riesgo de ECV futura que implican haber padecido hipertensión (HTA) durante la gestación, sobre todo en sus formas de presentación más graves, ocupan un lugar importante. La determinación precisa del riesgo y la conducta por seguir posterior a la HTA en el embarazo aún no son claras; sin embargo, la revisión realizada por Spaan y col. aporta datos interesantes para analizar.

La preeclampsia (PE) se presenta en un 3% a un 5% de los embarazos y duplica el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), cardiopatía isquémica y trombosis venosa, triplica el riesgo de diabetes mellitus y cuadruplica el riesgo de HTA sostenida a los 10 a 20 años posteriores.

Si bien la población joven con PE previa presenta, durante un tiempo breve posterior al parto, normotensión en consultorio o en monitoreo ambulatorio y niveles normales de lípidos, glucemia y otros marcadores de riesgo de ECV, como proteína C-reactiva, estos valores, en comparación con los de mujeres sin antecedente de PE, resultan casi siempre superiores.

La consulta obstétrica representa la mayoría de las veces la primera visita al médico de estas pacientes, por lo cual se convierte en una oportunidad única para la derivación a un clínico o un cardiólogo para implementar medidas de prevención posteriores al parto.

El cálculo del riesgo de ECV por métodos tradicionales tiene como característica favorecer el diagnóstico de pacientes de alto riesgo (incluye variables de peso como edad y presencia de diabetes) que necesitan tratamiento inmediato, pero quizás no sea aplicable a esta población joven, ya que subestiman su riesgo de ECV.

Los autores proponen un seguimiento posterior al parto (Tabla 1) con la finalidad de disminuir la morbimortalidad por ECV en esta población.

Si bien el seguimiento clínico de estas pacientes aún no está establecido en normativas o consensos, después del parto es cuando la mayoría presentan normotensión pero mayor riesgo de ECV a mediano plazo, por lo cual la propuesta de los autores de implementar en forma precoz medidas de prevención y seguimiento resulta una opción interesante.

---

Comentario realizado por la **Dra. Olga Páez** sobre la base del artículo *Cardiovascular Risk Management After a Hypertensive Disorder of Pregnancy*, de los autores Spaan J, Peeters L, Spaanderman M, Brown M, integrantes del Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 60:1368-1373, 2012.

**Tabla 1.** Seguimiento clínico y evaluación del riesgo cardiovascular posterior a la hipertensión en el embarazo.

Control por consultorio	Especialidad a consultar	Mediciones a efectuar	Medidas a implementar
6 semanas posparto	Obstetricia	Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asesorar sobre riesgo CV.</li> <li>- Rastreo 3 a 6 meses después del parto.</li> </ul>
3-6 meses posparto	Equipo multidisciplinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión arterial, preferentemente incluir MAPA o presión domiciliaria.</li> <li>- Rastreo para anomalías metabólicas: IMC, glucemia, perfil lipídico.</li> <li>- Tira radiactiva para albuminuria y proteinuria.</li> <li>- Presunción de HTA secundaria.</li> <li>- Albuminuria persistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimación del riesgo CV por: antecedentes obstétricos (HTA gestacional, DBT gestacional, PE, nacimiento pretérmino, restricción crecimiento fetal).</li> <li>- FR concomitantes: tabaquismo, antecedentes familiares, HTA.</li> <li>- Asesorar individualmente sobre cambios en el estilo de vida.</li> <li>- Tratamiento farmacológico de HTA sostenida y DBT2.</li> <li>- Rastreo para HTA secundaria.</li> <li>- Rastreo para enfermedad renal.</li> </ul>
Seguimiento clínico	Derivación al especialista	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Control de peso anual y de PA.</li> <li>- Control anual de glucemia y colesterol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Control de peso.</li> <li>- Detección de HTA crónica, DBT2 o dislipidemia.</li> </ul>
	Médico general		

CV: cardiovascular; DBT: diabetes; FR: factores de riesgo; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas; PA: presión arterial; PE: preeclampsia.

# Comparan la evolución de pacientes hipertensos que reciben monoterapia o tratamiento combinado

Autor: Dr. Luis María Pupi

Institución: Médico, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Numerosos estudios han demostrado que reducir las cifras de presión arterial se asocia con una disminución de eventos coronarios, accidente cerebrovascular (especialmente) y mortalidad. Sólo en hasta el 50% de los pacientes (en el mejor de los casos y con adecuado cumplimiento de las medidas no farmacológicas) se controla la presión arterial con un solo fármaco.

Los pacientes de más alto riesgo son los que más se benefician con el tratamiento combinado debido a la mayor premura en disminuir los valores de presión arterial. Se verificó en el estudio VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation*) en enfermos de alto riesgo cardiovascular, en el que se comparó un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II, valsartán) con un antagonista de los canales de calcio (amlodipina), que la rapidez con que se alcanzó la meta terapéutica se tradujo en mejor evolución de los pacientes, independientemente de si estos recibían valsartan o amlodipina.

Los individuos de alto riesgo, incluidos aquellos que presentan lesión de órgano blanco, diabetes, enfermedad renal y antecedentes de enfermedad cardiovascular, y en los de raza negra, debido a la mayor prevalencia de lesión de órgano blanco, se beneficiarían más con el tratamiento combinado.

Asimismo, existe información de que la prevención y la regresión del daño de órgano blanco con el tratamiento antihipertensivo mejoran el pronóstico de los pacientes. En el estudio LIFE con losartán, los pacientes que presentaron regresión ecocardiográfica de la hipertrofia ventricular izquierda o retraso del incremento de la masa ventricular izquierda tuvieron menos eventos cardiovasculares.

El presente artículo de Weber, es un análisis *post hoc* del mencionado VALUE, analizado desde un punto de vista diferente y en el que se observa que aquellos pacientes que alcanzan la meta terapéutica con un solo fármaco, independientemente de si éste es amlodipina o valsartán, presentan mejor evolución que aquellos que requieren más de una droga para lograr el objetivo. Además, la evolución de los pacientes que requieren más de una droga es leve y no significativamente mejor que la de aquellos que no logran controlar su presión arterial.

Este concepto debe continuar siendo investigado en futuros estudios prospectivos que planteen esta hipótesis como criterio principal de valoración, dada la importancia terapéutica que implica, teniendo en cuenta además que las distintas normativas internacionales alientan la utilización de combinaciones fijas de fármacos en pacientes con hipertensión arterial.

## Bibliografía recomendada

- Mancia G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25:1105-1187, 2007.
- Havranek EP, et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 121:870-875, 2008.
- Li Z, et al. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *J Hypertens* 26:1244-1249, 2008.
- Dahlöf B, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359:995-1003, 2002.
- Mancia G, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27:2121-2158, 2009.
- ChobanianA, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003.

Bendersky M, Inserra F, Juncos L, Kotliar C, Piskorz D, Rodriguez P, Uceda G, Waisman G, y col. Posición de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial sobre combinaciones de fármacos antihipertensivos.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.

Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362:1527-1535, 2003.

Julius S, Kjeldsen SE, Weber MA, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al., for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 363:2022-2031, 2004.

Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial. Outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 48:385-391, 2006.

---

Comentario realizado por el **Dr. Luis María Pupi** sobre la base del artículo *Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy*, de los autores Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, Hua TA, McInnes GT, Schork A, Mancia G, Zanchetti A, integrantes del Downstate College of Medicine, Brooklyn, Nueva York, EE.UU. El artículo original fue editado por *Journal of Hypertension* 30:2213-2222, 2012.