

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Toma de posición

- Ingesta de sodio como componente de las aguas naturales. Repercusiones sobre la presión arterial. Actualización y consideraciones adicionales

Comentado por sus autores

- Identificación del riesgo de los pacientes insulinoresistentes, ¿triglicéridos/HDLc o triglicéridos por glucosa?
- Contractilidad ventricular izquierda longitudinal en pacientes jóvenes con hipertensión sistólica aislada

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Disfunción cardíaca en asociación con incremento de marcadores inflamatorios en el aldosteronismo primario
- Análisis de orina para la medición de la falta de adhesión al tratamiento en pacientes con hipertensión arterial no controlada



NICORVAS

valsartan 80/160 mg

MÁXIMA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR

Un buen antihipertensivo no debería permitir que se deterioren

Ni corazón, Ni vasos

- ♥ NICORVAS REDUCE EFICAZMENTE la presión Arterial elevada.
- ♥ NICORVAS MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE la H.V.I.
- ♥ NICORVAS FAVORECE LA PRODUCCIÓN DE OXIDO NITRICO protegiendo la pared de la arteria.
- ♥ NICORVAS EVIDENCIA MENOR INCIDENCIA de Accidente Cerebro Vascular.
- ♥ NICORVAS FAVORECE LA ADHERENCIA del paciente al tratamiento.
- ♥ NICORVAS BRINDA UNA DOSIS FLEXIBLE adaptable a cada paciente.



UNA
TOMA
DIARIA



Nicorvas A y Diur:

PAMI 50%

Nicorvas 80 y 160:

PAMI 60%



Línea Cardiometabolismo



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica

Dr. Martín Salazar

Dirección Ejecutiva

Dra. Mariela Gironacci

Consejo Editorial

Luis Juncos
Gustavo Blanco
Alejandro Aiello
Gabriel Waisman
Alejo Grosse
Irene Ennis

Nicolás Renna
Horacio Carbajal
Judith Zilberman
Roberto Ingaramo
Mario Bendersky
Lucas Aparicio



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dr. Fernando Filippini

Presidente anterior

Dr. Felipe Inserra

Vicepresidenta 1º

Dra. Judith Zilberman

Vicepresidenta 2º

Dra. Irene Ennis

Pro-Secretario

Dr. Marcos Marín

Tesorero

Dr. Gustavo Lavenia

Pro-Tesorera

Dra. Mariela Gironacci

Vocales

Dr. Lucas Aparicio
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dr. Mario Bendersky
Córdoba
Dr. Jorge Irusta
Neuquén
Dr. Claudio Joo Turoni
Tucumán
Dr. Marcelo Orías
Córdoba
Dr. José Pizzorno
Corrientes

Dr. Luis Pompozzi
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dr. Pablo Rodríguez
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dr. Martín Salazar
La Plata
Dr. Joaquín Serra
Entre Ríos
Dra. Analía Tomat
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dr. Sergio Vissani
San Luis

Revisores de cuentas

Dr. Roberto Coloccini

Dra. María Peral de Bruno

Dra. Ana Puyó



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC *Art Data Bases*:
Jaime Gallardo, «Desde la parte inferior del corazón», detalle, técnica mixta sobre madera.

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

Actualización y consideraciones adicionales

Coordinador general: Dr. Felipe Inserra

Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial 2013-2015, Coordinador del Comité de Hipertensión Arterial y Daño Vascular de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Revisores externos

Martín Salazar (La Plata)
Marcelo Orías (Córdoba)
Judith Zilberman (CABA)

Pregunta 1

Responsable de contenidos: Daniel Piskorz (Rosario)
Diego Stisman (Tucumán)
Eva Fernández (Corrientes)
Diego Martínez (Córdoba)

Pregunta 3

Responsable de contenidos: Walter Espeche (La Plata)
Carlos March (La Plata)
Betty Leiva Sisniegues (La Plata)
Nicolás Stavile (La Plata)

Pregunta 2

Responsable de contenidos: Felipe Inserra (CABA)
Carlos Castellaro (Buenos Aires)
Gustavo Lavenia (Rosario)

Pregunta 4

Responsable de contenidos: Fernando Filippini (Rosario)
Mario Groberman (Rosario)
Felipe Inserra (CABA)
Sergio Vissani (San Luis)

Introducción

En esta nueva Toma de Posición elaborada por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), sobre temas de opinión y controversias, nuestra Sociedad ha querido agregar nuevos aspectos y conocimientos a un tema sobre el que hicimos un documento previo publicado en el año 2014: *Ingesta de sodio como componente de las aguas naturales. Repercusiones sobre la presión arterial* (www.saha.org.ar).

Queremos resaltar que en este nuevo documento de la SAHA no han sido reconsiderados los aspectos desarrollados en la Toma de Posición del año 2014 porque no ha surgido nueva información que nos lleve a modificar la Posición en los temas tratados hace 3 años, los que reafirmamos en su totalidad. Lo que hicimos fue actualizar el documento con aspectos complementarios que nos parecieron de interés para ser agregados, dada su novedad y escasa difusión en el ámbito médico.

Utilizamos para ello la misma metodología de la Toma de Posición previa: se analizó y sintetizó la mayor parte de la bibliografía disponible luego de una minuciosa búsqueda sobre estos nuevos aspectos. Como en otras oportunidades, ésta ha sido una tarea que la SAHA ha llevado a cabo con la participación de varios de sus miembros a quienes se les ha delegado la responsabilidad de escribir el documento. Luego de hacer una revisión crítica del manuscrito, por parte de sus responsables de contenidos, éste fue sometido a una revisión final antes de su aprobación,

por tres prestigiosos referentes de nuestra Sociedad, quienes no formaron parte de la escritura original del documento. Creemos que este procedimiento le otorga a la Toma de Posición una fortaleza adicional.

Esperamos que todos los lectores puedan aprovechar sus contenidos y disfruten de este renovado desafío asumido por nuestra Sociedad.

1.- ¿Cuál es la mejor manera de evaluar el consumo de sal?

Diferentes métodos han sido evaluados para caracterizar el contenido nutricional de sodio; entre ellos se pueden mencionar la historia clínica alimentaria, el recordatorio alimentario de 24 horas o el semanal, la excreción urinaria de sodio de 24 horas o en una muestra aislada de orina, entre otros; sin embargo, todos ellos tienen limitaciones que se analizarán en los próximos párrafos. Es probable que ninguno de los métodos desarrollados hasta la actualidad pueda estimar con precisión la ingesta de sodio, ya que, en la mayoría de los casos, se utilizan procedimientos indirectos, no exentos de sesgos metodológicos. A ello se suma el reconocimiento reciente de que ciertos aspectos de la fisiopatología de la excreción urinaria de sodio podrían influenciar su determinación, tales como la variabilidad día a día, observable aun en situaciones de ingestas estables. Así, el ritmo de excreción de sodio puede variar como consecuencia de influencias que son independientes de la cantidad de sal ingerida.¹

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de Norteamérica analiza el contenido de sodio en la ingesta a partir de la información alimentaria obtenida con una metodología sistematizada. Para ello utiliza un recordatorio nutricional personalizado, computarizado, automático e interactivo de 24 horas. El contenido de nutrientes se calcula de acuerdo con la base de datos nutricional del Departamento de Agricultura de ese país, y considerando que el análisis del contenido nutricional de 24 horas no representa la gran variabilidad alimentaria que existe día a día, la carga diaria de sodio, potasio y calorías se estima según la metodología del Instituto Nacional de Cáncer. El fundamento de esta propuesta es que el consumo alimentario de un día es equivalente a la probabilidad promedio de consumo habitual. Entre sus limitaciones se debe remarcar que no considera el contenido de sodio alimentario a partir de su agregado en la mesa; además, presenta fuentes intrínsecas de variabilidad, dependiendo del día de la semana y de la semana del mes en que se realiza, así como de la etnia y la edad de los entrevistados; por ello se recomienda que en alrededor del 8% de los individuos estudiados la encuesta se repita en un segundo día no consecutivo.²

El contenido de sodio en una muestra de orina recolectada en 24 horas ha sido considerado el método de referencia (*gold standard*) para determinar la carga alimentaria de este electrolito. Dicha metodología fue validada en 1986 por Clark y col. en una muestra de niñas adolescentes, las que fueron instruidas para que durante un período de dos semanas, durante cuatro días en la primera y tres días en la segunda, colectaran por duplicado muestras de los alimentos comprados y cocinados con las cuales se calculó, de acuerdo con las tablas referidas previamente, el contenido de sodio diario aportado por dichos alimentos; además, se valoró el sodio agregado en la mesa de manera discrecional. Al mismo tiempo, durante el período establecido, se midió la excreción de sodio en muestras diarias de orina de 24 horas. En todos los sujetos, la ingesta total de sodio medida (en alimentos + discrecional) fue mayor o igual al valor de sodio analizado en orina, que a su vez fue mayor que el calculado por tablas; a su vez, el sodio urinario en la mayoría de las instancias fue menor que la ingesta total de sodio. El uso discrecional de sal, llámese salero en la mesa, fue una de las mayores causas de las diferencias, y osciló, según el caso, entre el 5% y el 30%. La diferencia promedio entre los niveles de sodio analizados y calculados fue 0.666 g/día, y en todos los casos el valor analizado fue mayor que el calculado, en un rango que varió entre 0.3 y 1.1 g/día; por otra parte, la diferencia entre el sodio total, que incluye el alimentario y el discrecional, y el sodio calculado fue 1.038 g/día. Por lo expuesto, los niveles de sodio total medido muestran las mejores correlaciones con el sodio urinario, y cuando la cantidad de ingesta de sodio discrecional se agrega al sodio calculado la correlación

con la excreción urinaria de sodio mejora, pero no equipara, a la correlación con el sodio total. Los autores concluyeron que el sodio en orina de 24 horas es un método efectivo para calcular la ingesta total de sodio, ya que muestra una mejor correlación que otros procedimientos; sin embargo, se debe aceptar que presenta una subestimación del 17.3%, que podría estar dada, entre otras causas, por una mala recolección de las muestras o por las pérdidas excesivas de sodio por vías alternativas como la transpiración.³ En una revisión recientemente publicada, en la que se analizaron 190 publicaciones entre los años 1957 y 2010, que incluyeron más de 69 000 participantes de 45 países, se observó que la ingesta estimada promedio de sodio a partir de la recolección de orina de 24 horas fue 159.4 + 22.3 mmol/día (rango de 114 a 210 mmol/día), equivalente a 3.666 mg/día, (rango entre 2.622 y 4.830 mg/día). Estos datos comprueban que la ingesta de sodio en los seres humanos sigue una distribución normal de los valores, con intervalos estrechos y límites superiores e inferiores de normalidad estrictos, que no se ha modificado durante las cinco décadas del estudio, la cual es comparable a través de todas las muestras poblacionales estudiadas, y no está influenciada por razas, etnias o sexo.⁴

En el año 1993, Kawasaki y col. publicaron una metodología que permitiría estimar la ingesta alimentaria de sodio y potasio en sujetos sanos y no medicados, a partir del contenido de estos electrolitos y la creatinina en una muestra aislada de la segunda micción matinal, tomada dentro de las 4 horas de emitida la primera orina luego del despertar y antes de desayunar; para ello, correlacionaron el contenido de sodio y potasio en estas segundas muestras de orina con los valores obtenidos en colecciones de orina de 24 horas en períodos de 3 a 5 días consecutivos, y construyeron dos fórmulas que permitían calcular la excreción urinaria de sodio y potasio de 24 horas. La correlación detectada entre los valores estimados y los medidos fue de 0.728 ($p < 0.001$) para el sodio y de 0.78 ($p < 0.001$) para el potasio. Para validar esta metodología, los sujetos fueron divididos en dos grupos: aquellos evaluados por una sola muestra de orina, en quienes la correlación fue 0.531 y 0.443, para sodio y potasio respectivamente; y aquellos en los que la validación se realizó en tres días consecutivos, y en los cuales las correlaciones fueron 0.821 y 0.59, en el mismo orden.⁵ En el año 2006, Kawamura y col. evaluaron esta metodología en pacientes hipertensos que podían estar recibiendo medicación antihipertensiva; para ello, compararon la técnica en dos grupos: pacientes hospitalizados sometidos a una dieta fija de cloruro de sodio de 7 g/día y pacientes ambulatorios que registraban un diario alimentario; la ingesta diaria de cloruro de sodio en los pacientes que recibían tratamiento osciló entre los 5 y los 10.6 g, y la correlación con los valores obtenidos a partir de la fórmula de la segunda muestra de orina fue 0.69 ($p < 0.01$), mientras que en los individuos no

medicados la ingesta diaria de cloruro de sodio varió entre 5.2 y 11.1 g, y la correlación con la metodología en evaluación fue 0.66 ($p < 0.01$).

Más recientemente, en una muestra de más de 1000 individuos de la población general de 11 países, se compararon los valores estimados de la excreción urinaria de sodio en una muestra aislada en ayunas con las fórmulas de Kawasaki modificada, Tanaka y la del estudio Intersalt con los obtenidos de muestras de orina de 24 horas; las correlaciones obtenidas fueron: con la fórmula de Kawasaki modificada 0.71 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.65 a 0.76), con la fórmula del estudio Intersalt 0.49 (IC 95%: 0.29 a 0.62) y con la fórmula de Tanaka 0.54 (IC 95%: 0.42 a 0.62); el valor de la desviación absoluta entre los resultados de las fórmulas y los valores obtenidos en las muestras de orina de 24 horas fue, con la fórmula de Kawasaki modificada 313 mg/día (IC 95%: 182 a 444 mg/día), la fórmula del estudio Intersalt -872 mg/día (IC 95%: -728 a -1016 mg/día), y la fórmula de Tanaka -548 mg/día (IC 95%: -408 a -688 mg/día).^{6,7}

En resumen, la precisión de las metodologías en boga en la actualidad para determinar la magnitud

de la ingesta diaria de sodio es muy discutible, ya que en todos los casos se utilizan procedimientos indirectos no exentos de sesgos metodológicos. No obstante, si bien diversos aspectos de la fisiopatología de la excreción urinaria y no urinaria de sodio podrían influenciar su determinación, este grupo de trabajo considera que la medición del contenido de sodio en una muestra de orina recolectada en 24 horas es el método de elección para determinar la carga alimentaria de este electrolito en el paciente individual.

Las limitaciones en la recolección y el análisis de las muestras de orina inherentes a los grandes volúmenes de sujetos a considerar en los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos controlados, es el argumento por el que se recomienda en este contexto estimar la ingesta alimentaria de sodio a partir del contenido de este electrolito y la creatinina en una muestra aislada de orina matinal con la fórmula de Kawasaki modificada. Es necesario el desarrollo de nuevas metodologías que permitan una más precisa y segura determinación de la ingesta diaria de sodio.

Bibliografía

1. Rakova N, Juttner K, Dahlmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na⁺ balance. *Cell Metab* 17:125-131, 2013.
2. Yang Q, Liu T, Kuklina EV, et al. Sodium and Potassium intake and mortality among US adults. Prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 171:1183-1191, 2011.
3. Clark AJ, Mossholder S. Sodium and potassium intake measurements: dietary methodology problems. *Am J Clin Nutr* 43:470-476, 1986.
4. McCarron DA, Kazaks AG, Geerling JC, et al. Normal range of human dietary sodium intake: A perspective based on 24-Hour urinary sodium excretion worldwide. *Am J Hypertens* 26:1218-1223, 2013.
5. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, et al. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 20:7-14, 1993.
6. Kawamura M, Kusano Y, Takahashi T, et al. Effectiveness of a spot urine method in evaluating daily salt intake in hypertensive patients taking oral hypertensive drugs. *Hypertensive Res* 29:397-402, 2006.
7. Mente A, O'Donnell MJ, Dagenais G, et al. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from single morning fasting urine compared to 24-h measures in 11 countries. *J Hypertens* 32:1005-1015, 2014.

2.- ¿Existe regulación extrarenal con trascendencia clínica del cloruro de sodio ingerido?

Durante muchos años de investigación se ha usado como concepto categórico que el cloruro de sodio (NaCl), que ingresa junto con los alimentos y las bebidas, absorbido en el aparato digestivo, en condiciones habituales de vida tiene un balance que depende casi exclusivamente de la regulación renal. A las otras vías consideradas partícipes de ese equilibrio homeostático (piel, aparato digestivo o respiratorio) se les ha asignado una importancia marginal, salvo en condiciones especiales. Éstas son las situaciones climáticas extremas (calor) o de enfermedad (fiebre) por la sudoración por la piel, a nivel del aparato digestivo cuando hay diarreas y vómitos, cuando se exponen las vísceras en el

acto quirúrgico o el aparato respiratorio en condiciones de hiperventilación. A ninguna de estas últimas condiciones se le había asignado un papel clínicamente relevante en la homeostasis habitual del NaCl, es por ello que tanto la concentración de estos electrolitos como la osmolaridad plasmática, que son parámetros prácticamente constantes, se aceptaba que dependían exclusivamente del manejo renal. Las premisas conceptuales resultantes sobre las que se han basado la fisiología, la fisiopatología y la clínica del balance hídrico y salino en el hombre han sido tres:

1. La acumulación de Na⁺ en el cuerpo es casi totalmente extracelular y genera una retención de agua acorde a ello.¹
2. Cualquier variación del Na⁺ será estrictamente controlada por una serie de mecanismos regu-

ladores del equilibrio hidrosalino, que generan un contenido de Na^+ corporal prácticamente constante, que es mantenido dentro de límites estrechos.²

3. Esta fina regulación de los riñones adapta la excreción de sal y agua por una variedad de mecanismos, que comprenden los procesos de filtración, reabsorción y secreción, que ocurren a lo largo de la nefrona.³

Como aprendimos en fisiología, la ingesta de sal se equilibra con sus pérdidas, alcanzando un estado de equilibrio. O sea, que la mayor parte del sodio filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal y el asa de Henle para formar parte del líquido extracelular donde se encuentra el 95% del sodio corporal total. Su presencia en concentraciones estrictamente reguladas es vital, ya que es un potente determinante del potencial de membrana y el transporte activo de moléculas. La regulación final de la reabsorción de sodio en el riñón se produce en el tubo colector.

El estudio del metabolismo de la sal y el agua avanzaron luego hacia una visión “molecularenal”, que se centró en los mecanismos de reabsorción renales de Na^+ (canales iónicos, transportadores y sus reguladores) localizados en las células epiteliales del sistema tubular renal. Estos conceptos fueron revisados posteriormente con enfoques genéticos moleculares, describiéndose desde estudios que identificaron los trastornos monogénicos hasta asociaciones genómicas en la población global.^{4,5} Dichos estudios fueron orientados a dar sustento al vínculo existente entre manejo renal del sodio y la hipertensión arterial primaria y la enfermedad cardiovascular resultante.

Mecanismos que escapan al objetivo de este punto, regulan la reabsorción o eliminación de Na^+ , como angiotensina II, aldosterona, sistema nervioso simpático, péptido natriurético auricular y otros mecanismos intrarrenales de regulación. También se ha descrito recientemente un eje gastrorrenal, en el que mecanismos neurales y varias hormonas intestinales, como la colecistoquinina y la uroguanilina, han sido propuestas como mediadoras de la natriuresis luego de una carga oral de Na^+ . Se propuso que la gastrina producida por células G, interactúa con receptores renales similares a la dopamina D1 para incrementar la excreción renal de Na^+ . La regulación por gastrina puede sumarse a las hormonas natriuréticas. El hipotético sensor de Na^+ en el aparato digestivo no ha sido identificado todavía.⁶

Datos recientes sugieren que las clásicas premisas sobre el metabolismo del Na^+ y del agua han sido una simplificación excesiva, y existe información suficiente provista por estudios de largo plazo sobre balance de Na^+ , en animales y seres humanos, que respaldan la existencia de un almacenamiento considerable, aunque variable, de Na^+ y de Cl^- en algunos tejidos, en condiciones no isosmóticas.

Como consecuencia de la mirada nefrocéntrica sobre la regulación del balance hidroelectrolítico,

se ha considerado durante muchos años que la medición del Na^+ y del Cl^- que aparece en la orina era un buen reflejo del NaCl que se ingería, y que las discrepancias entre ingesta de Na^+ medida y excreción urinaria encontradas, fueron atribuidas a errores de variada índole e, inclusive, se las consideró clínicamente irrelevantes.

Sin embargo, como hemos visto en el desarrollo de la pregunta previa de esta Toma de Posición, existe una considerable variación diaria de la excreción de Na^+ . Esto ha sido informado en adultos y niños hace muchos años, sin tener por ese entonces un claro entendimiento de por qué y cómo sucedía este fenómeno.^{7,8} Esta variabilidad diaria fue confirmada recientemente a partir de los experimentos realizados en astronautas rusos, que estaban en simuladores espaciales de ese país, como también en la población adolescente sana de los Estados Unidos, en quienes las variaciones de la pérdida urinaria de Cl^- y Na^+ era alta a pesar de tener una ingesta estrictamente evaluada y fija de NaCl .^{9,10} Los resultados descritos pusieron en duda que la práctica habitual de medición única y esporádica de la natriuresis de 24 horas sea una medida adecuada para evaluar la ingesta de los días previos, dado que la vinculación entre la cantidad de NaCl eliminado por la orina con la cantidad de sal ingerida no resultó ni tan directa ni tan estrecha.

Al valorar la capacidad que la medición del Na^+ urinario tiene para detectar un cambio en la ingesta de ± 25 mmol (correspondientes a 1150 mg de sodio), es decir cerca de 3 g de NaCl , se observó que era muy baja. Cuando se valoraba la orina de 2 días consecutivos, era posible poner de manifiesto el cambio de consumo sólo en la mitad de los individuos, y que la sensibilidad para detectar el cambio de ingesta mencionada mejoraba al 75% cuando se medían 3 días consecutivos, y alcanzaba el 92% cuando la medición abarcaba una semana.¹¹

Información reciente muestra que el contenido de Na^+ en los animales de experimentación y en el hombre no es constante, no siempre el sodio y el cloro se equilibran fácilmente con el agua y el manejo por parte del riñón de los electrolitos no puede llevar a todos los tejidos a la isosmolaridad.¹²⁻¹⁴ Es así que grandes cantidades de Na^+ y de Cl^- son almacenados en la piel y en el músculo esquelético, este último mucho menos estudiado. Parece, además, existir una diferencia en cuanto al sexo, dado que las mujeres acumularían más en los músculos, mientras que los hombres guardarían más electrolitos en la piel.¹⁵ En sintonía con estos resultados, Herr y col. demostraron que la ingesta fija de sodio por 7 días en voluntarios sanos, no era acompañada por una retención de agua total en igual proporción (se midieron las pérdidas por transpiración y materia fecal). Alrededor de 1600 mmol de sodio no fueron compensados.¹⁶ Paralelamente, otros grupos demostraron pérdida de Na^+ sin una pérdida equivalente del peso.¹⁷

La posibilidad actual de detección cuantitativa no invasiva de los reservorios de Na^+ con resonancia magnética nuclear (RMN) con ^{23}Na sugiere que estos depósitos misteriosos de Na^+ no solamente son una curiosidad animal, sino que también existen en los seres humanos. En estudios clínicos se ha encontrado que los depósitos tisulares de Na^+ están fuertemente asociados con la hipertensión arterial (HTA) esencial. También en animales de experimentación, la modulación del reservorio tisular de Na^+ lleva a cambios predecibles de la presión arterial (PA). La información disponible sugiere que los procesos fisiopatológicos de los depósitos de Na^+ podrían ser de relevancia para la salud y la enfermedad humana.

El incremento de los depósitos de Na^+ en tejidos extrarrenales están asociados, además de con la HTA esencial, con enfermedades autoinmunes e inflamatorias y con la defensa contra infecciones; aumenta con el envejecimiento, lo que sugiere que los depósitos de Na^+ extrarrenales pueden ser relevantes en la salud y la enfermedad.¹⁸

Existe todavía escaso conocimiento sobre el mecanismo preciso de entrada y concentración de Na^+ y Cl^- dentro de la piel y sobre la regulación de su uso o eliminación. Recientemente se ha afirmado que la piel tiene un sistema de contracorriente complejo similar al renal.¹⁹ El sistema de contracorriente de la dermis vascular puede multiplicar el gradiente de concentración de electrolitos, que es presumiblemente iniciado por la capa de queratinocitos. Los capilares linfáticos parecen servir como un sistema de drenaje, que además regula la eliminación de electrolitos, similares a túbulo/uréteres, de las capas de líquidos hipertónicos subepidermales.

El modelo propuesto para el gradiente Na^+ Cl^- en la piel sugiere que el transporte activo de Na^+ está involucrado con los depósitos de Na^+ debajo de la piel; pero, además, el ion Cl^- parece ser primario en la eliminación por vía linfática.^{18,20} Uno de los enigmas son los modelos propuestos para explicar estos gradientes, en especial la existencia de segmentos con relativa impermeabilidad al agua, una especie de barrera hipertónica que no atrae líquidos y, de esta manera, impide perderlos. La acumulación de electrolitos en la piel sin el acompañamiento de agua es paradójica. Parte de la explicación podría estar dada por el hecho que los tejidos y las células son estructuras altamente ordenadas, constituidas por componentes macromoleculares solubles e insolubles como los proteoglicanos, que al estar cargados negativamente contribuyen a mantener la electroneutralidad en el intersticio cutáneo, uniéndose al Na^+ .

En condiciones normales, la radiación solar UV parece participar actuando sobre los queratinocitos y modulando la liberación de óxido nítrico por éstos; de esta manera, se reduce el tono del músculo liso de los vasos cutáneos y tiende a caer la PA. Los

queratinocitos regulan el flujo cutáneo mediante el equilibrio del factor inducido por la hipoxia (HIF) 1α y 2α , y el sodio y el cloro se almacenan en la piel donde los vasos linfáticos cutáneos regulan su salida, mediados por células del sistema inmunitario/inflamatorio cutáneos las que, asimismo, participan de la regulación de la PA.²⁰ Es así que cuando se produce un exceso de ingesta de NaCl las células del sistema macrofágico fagocitario cutáneo aumentan la producción de TonERB^{lox} (*tonicity-responsive enhancer-binding protein*), que estimula la producción de factor C de crecimiento del endotelio vascular (VEGFC) y actúa sobre dos receptores diferenciados, el tipo 2 ubicado en los capilares que estimula la producción de óxido nítrico y el tipo 3 situado en los linfáticos, que estimula el crecimiento de la red linfática cutánea favoreciendo la eliminación por esta vía del exceso de Cl^- junto con el Na^+ . Cuando estos mecanismos son interferidos, se impide la vasodilatación cutánea y la adecuada eliminación de Cl^- y Na^+ . Es así que el Cl^- se acumula en el intersticio dérmico junto al Na^+ . Ambas situaciones descritas (tanto en los capilares como en los linfáticos) producen aumento de la PA.²⁰

Estos resultados dan soporte a que, además de los sistemas que son reconocidos reguladores de la PA, como el renal, los vasos sanguíneos y el sistema neurohormonal, la piel, mediante su capacidad de reservorio hiperosmolar regulado de NaCl , ocupa un lugar importante en la regulación de la PA sistémica de los seres humanos.

El cuerpo parece invertir cantidades significativas de energía para generar y mantener esta capa de líquidos hipertónico/hiperosmolar bajo la piel, que puede primariamente servir para evitar la pérdida de agua a través de una barrera biológica entre el medioambiente externo y el interno. Otro efecto de este mecanismo cutáneo de aumento de la concentración hipertónica de Na^+ y el entorno consecuente, es el aumento de la producción de óxido nítrico, lo que podría formar parte de la barrera de defensa contra las infecciones.²¹

Los depósitos de Na^+ cutáneo funcionan como barrera antimicrobiana en la piel y regulan la activación de los macrófagos en la defensa. Al mismo tiempo, células del sistema inmunitario regulan el medioambiente hipertónico en la piel. Todavía se conoce muy poco sobre las ventajas biológicas del aumento de las concentraciones de Na^+ en la piel. Jantsch y col., utilizando un modelo de infección por leishmania, hallaron que se acumula Na^+ en el sitio de las infecciones bacterianas. El elevado nivel de sal aumenta la actividad de la óxido nítrico sintasa 2 (Nos2) y la producción de óxido nítrico por el sistema inmunitario. Además, el incremento del contenido del Na^+ en la piel, produce activación de los macrófagos y promueve la defensa antimicrobiana cutánea. El ambiente hipertónico, ayuda a resolver la infección bacteriana.²¹

La Figura 1 muestra mecanismos, vías y efectos descritos por la alta ingesta de sal, asociados con la respuesta cutánea.

Se conoce desde hace mucho que existen en el riñón, específicamente en la médula renal, concentraciones elevadas de Na^+ productoras de hipertonicidad tisular, que cumplen funciones esenciales vinculadas con la generación de un medio hipertónico que posibilita una función vital para el organismo: la capacidad de concentrar y diluir la orina. Junto a esta función existen otras, menos conocidas pero no menos importantes, relacionadas con la hipertonicidad de la médula renal, como: modulación de la producción y actividad de los linfocitos y macrófagos renales, respuesta de defensa contra infecciones modulando la respuesta inflamatoria local.²³ A su vez, la actividad linfocítica/macrofágica también contribuye a mantener la hiperosmolaridad medular, aumentando la producción de urea a partir del metabolismo de estas células, y regular la actividad del cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en el túbulo contorneado distal.²⁴ Los mecanismos asociados con la regulación de electrolitos, el reclutamiento y la actividad de los linfocitos, los macrófagos y las células dendríticas así como la modulación de la inflamación, son aparentemente traccionadas por una importante generación de especies reactivas de oxígeno mitocondrial que provoca la alta concentración de Na^+ a este nivel.²⁵ Puede verse que existe similitud entre la piel y el riñón en el funcionamiento de estos mecanismos y vías, y sus efectos sobre la respuesta inmune-inflamatoria.

La detección no invasiva de los depósitos de Na^+ en pacientes mediante RMN Na^+ posibilita que esto pueda tener una rápida transferencia al área clínica. Se han descrito numerosas situaciones clínicas en las que este mecanismo regulador cutáneo está seriamente afectado, como la sensibilidad a la sal, la enfermedad renal, el lupus eritematoso y el envejecimiento.²⁶⁻³⁰ Cada una de estas situaciones clínicas está asociada no sólo con HTA sino con mayor riesgo cardiovascular.

Al contrario de las premisas que consideramos ciertas durante muchos años, el contenido de Na^+ corporal no es constante, no siempre se equilibra rápidamente con agua y no es exclusivamente controlado por los riñones. Las diferentes visiones que aportan estos nuevos conocimientos abren una vía para investigaciones básicas y clínicas de relevancia.

Como resumen de este punto podemos decir que, si bien las enseñanzas convencionales sostienen que solamente el riñón es el responsable de controlar el contenido de Na^+ corporal, recientes hallazgos que muestran el almacenamiento del Na^+ , al menos en piel y músculos, cuestionan este paradigma. A pesar de la descripción que se ha hecho sobre la participación de los mecanismos linfáticos y las estructuras de los capilares sanguíneos, los estudios fisiológicos pormenorizados sobre las repercusiones fisiológica y fisiopatológica de la concentración de electrolitos en la piel no han sido completados aún. Nuevas ideas plantean que el sistema inmunitario actúa como un regulador de la homeostasis de electrolitos del intersticio cutáneo y que la sal pro-

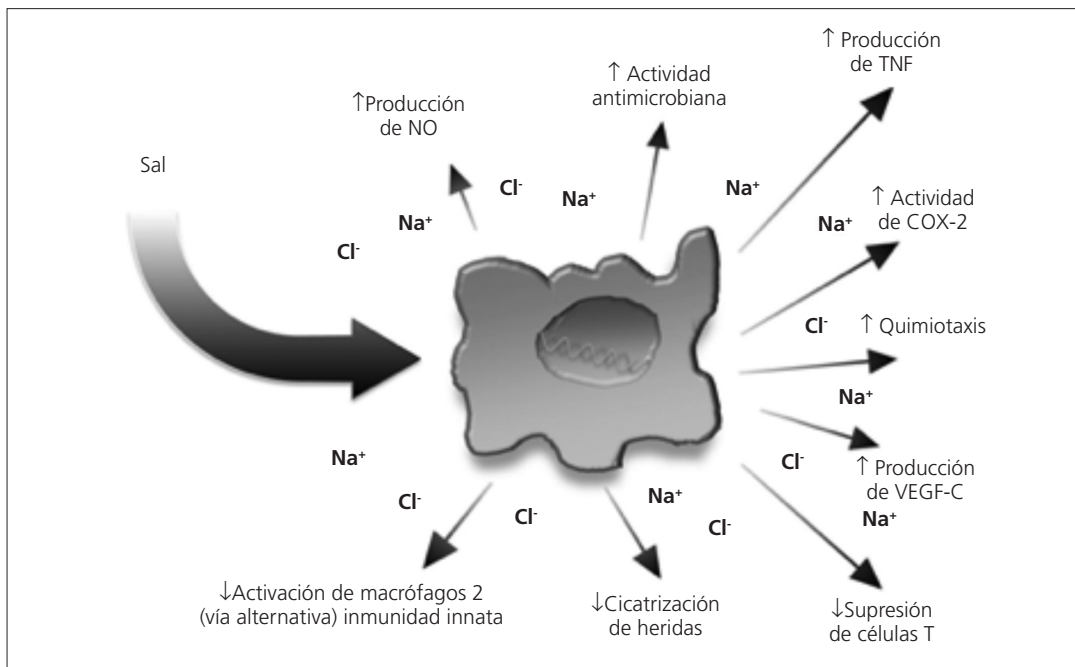


Figura 1. Mecanismos, vías y efectos de la alta ingesta de sal asociados con la respuesta cutánea.

duce activación de células inmunes inflamatorias. Todo ello puede abrir una nueva perspectiva sobre el funcionamiento de la inmunidad, incluida su función de defensa, la regulación de la PA y su papel en la enfermedad cardiovascular y sobre el envejecimiento del organismo.

Bibliografía

- Ludwig C. Veränderlichkeit der Chloridausscheidung mit der Zufuhr. 2nd. Ludwig C, editor. Leipzig & Heidelberg: Wintersche Verlagshandlung; 1861. p. 398-400.
- Cannon, WB. The wisdom of the body. New York: Norton WW; 1932. The constancy of the salt content of the blood; p. 91-97.
- Smith, HW. The story of our internal environment. Boston: Little Brown; 1953. From fish to philosopher. Kahle KT, Ring AM, Lifton RP. Molecular physiology of the WNK kinases. *Ann Rev Physiol* 70:329-355, 2008.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104:545-556, 2001.
- Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association S. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 478:103-109, 2011. [PubMed: 21909115]
- Jose PA, Yang Z, Zeng C, et al. The importance of the gastrosal axis in the control of body sodium homeostasis. *Exp Physiol* 101:465-770, 2016.
- Liu K, Cooper R, McKeever J, et al. Assessment of the association between habitual salt intake and high blood pressure: methodological problems. *Am J Epidemiol* 110:219-226, 1979.
- Liu K, Cooper R, Soltero I, et al. Variability in 24-h urine sodium excretion in children. *Hypertension* 1:631-636, 1979.
- Rakova N, Juttner K, Dahlmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in humans Na(+) balance. *Cell Metab* 17:125-131, 2013.
- Weaver CM, Martin BR, McCabe GP, et al. Individual variation in urinary sodium excretion among adolescent girls on a fixed intake. *J Hypertens* 34:1290-1297, 2016.
- Lerchl K, Rakova N, Dahlmann A, et al. Agreement between 24-hour salt ingestion and sodium excretion in a controlled environment. *Hypertension* 66:850-857, 2015.
- Ivanova LN, Archibasova VK, Shterental I. Sodium-depositing function of the skin in white rats. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova* 64:358-363, 1978.
- Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 61:635-640, 2013.
- Linz P, Santoro D, Renz W, et al. Skin sodium measured with (²³) Na MRI at 7.0 T. *NMR in biomedicine* 28:54-62, 2015.
- Wang P, Deger MS, Kang H, et al. Sex differences in sodium deposition in human muscle and skin. *Magnetic Resonance Imaging* 36:93-97, 2017.
- Heer M, Baisch F, Kropp J, et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 278:F585-F595, 2000.
- Titze J, Maillet A, Lang R, et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study. *Am J Kidney Dis* 40:508-516, 2002.
- Hofmeister LH, Perisic S, Titze J. Tissue sodium storage: evidence for kidney-like extrarenal countercurrent systems? *Pflugers Arch* 467:551-558, 2015.
- Johnson RS, Titze J, Weller R. Cutaneous control of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 25:11-15, 2016.
- Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest* 123:2803-2815, 2013.
- Jantsch J, Schatz V, Friedrich D, et al. Cutaneous Na⁺ Storage Strengthens the Antimicrobial Barrier Function of the Skin and Boosts Macrophage-Driven Host Defense. *Cell Metabolism* 21:493-501, 2015.
- Schatz V, Neubert P, Schröder A, et al. Elementary immunology: Na⁺ as a regulator of immunity. *Pediatr Nephrol* 32:201-210, 2017.
- Chessa F, Mathow D, Wang S, et al. The renal microenvironment modifies dendritic cell phenotype. *Kidney Int* 89:82-94, 2016.
- Zhang MZ, Yao B, Wang Y, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 in hematopoietic cells results in salt-sensitive hypertension. *J Clin Invest* 125:4281-4294, 2015.
- Ip WK, Medzhitov R. Macrophages monitor tissue osmolarity and induce inflammatory response through NLRP3 and NLR4 inflammasome activation. *Nat Commun* 6:6931, 2015.
- Laffer CL, Scott RC, III, Titze JM, et al. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects. *Hypertension* 68:195-203, 2016.
- Dahlmann A, Dörfelt K, Eicher F, et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int* 87:434-441, 2015.
- Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017 Feb 2. pii:
- Barnado A, Oeser A, Zhang Y, et al. Association of estimated sodium and potassium intake with blood pressure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 25:1463-1469, 2016.
- Kopp C, Beyer C, Linz P, et al. Na⁺ deposition in the fibrotic skin of systemic sclerosis patients detected by ²³Na-magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)* 56:556-560, 2017.

3.- La sensibilidad a la sal: qué factores influyen, cómo evaluarla y cuál es su utilidad práctica.

El comportamiento de la PA posterior a una ingesta de sodio es variable, con leves incrementos en algunos individuos (resistentes a la sal), mientras que, en otros, los valores de PA muestran aumentos exagerados (sensibles a la sal). Por otro lado, la disminución del contenido de sal en la dieta genera una reducción de la PA que también es variable de individuo a individuo. Este comportamiento de la PA de acuerdo con la ingesta y la reducción de la sal fue definido inicialmente por Kawasaki como sensibilidad a la sal.¹ Cabe destacar que, si bien este diagnóstico es aplicable cuando se analizan individuos, a nivel poblacional la respuesta de la PA a los cambios en la ingesta de sal se comporta como una variable continua con una distribución normal.²

Se estima que un tercio de la población mundial y alrededor del 50% de los hipertensos son sensibles a la sal. Así, existen mecanismos por los cuales un individuo es sensible a la sal mientras que otro no lo es.³ Estos mecanismos han sido descritos inicialmente por Guyton como una alteración en la eliminación renal a la sobrecarga de sodio ingerida, con una expansión de volumen y la consecuente elevación de la PA. Esta respuesta fisiológica genera un aumento del filtrado glomerular para poder eliminar el exceso de sodio ingerido, descendiendo nuevamente la PA a valores iniciales. Sin embargo, si esta alteración es permanente, se produce elevación de la PA y, en algunos individuos, HTA. Posteriormente, han sido descritas distintas hipótesis sobre los mecanismos que llevan a la sensibilidad a la sal, como trastornos genéticos, disfunción endotelial y alteraciones en los intercambiadores celulares.⁴ Sin embargo, todos estos culminan en la retención hidrosalina y, posteriormente, el aumento de la PA.

Una serie de factores influyen sobre la sensibilidad a la sal, que aumenta a medida que se incrementa la PA, con lo que se observándose que los hipertensos son más sensibles a la sal que los pacientes con PA normal.⁵ En cuanto a la etnia, los afroamericanos tienen mayor sensibilidad a la sal que los individuos de raza blanca, hecho que es independiente de la PA basal.⁶ Asimismo, a mayor edad, mayor es la sensibilidad a la sal, con lo que los ancianos presentan una mayor respuesta a cambios en la modificación en la concentración de sal que los individuos jóvenes.⁷

Con respecto a la dieta, un déficit de potasio (< 30 mmol/día) incrementa el efecto presor de la ingesta de NaCl, mientras que un aporte adecuado de potasio diario neutralizaría, al menos parcialmente, el efecto presor de la ingesta de sal.⁸

Otros predictores que, en menor medida, han sido asociados con la sensibilidad a la sal, son el sexo y el peso corporal, con lo cual los hombres y el sobrepeso son más sensibles a la sal que las mujeres y los individuos de peso normal, respectivamente.^{9,10}

Por otro lado, los individuos con enfermedad renal crónica, diabetes mellitus o ambas afecciones presentan una considerable reducción de la PA con la dieta hiposódica; sin embargo, no hay ensayos controlados que permitan aseverar que estas enfermedades *per se* incrementen la sensibilidad a la sal, en comparación con grupos control.¹¹

Con el objetivo de definir operativamente la sensibilidad a la sal fueron desarrollados diferentes protocolos.⁵ Todos ellos se basan en la realización de una fase de carga salina seguida de una fase de lavado de sodio posterior, definiendo la presencia de sensibilidad a la sal por una elevación exagerada de la PA tras la carga salina o un descenso pronunciado de ésta tras la fase de depleción de sodio. Sin embargo, estos protocolos difieren entre sí respecto de la cantidad de sodio aportado por la carga salina, la duración y el momento de las mediciones de la PA, así como la magnitud del cambio en la PA que se considera exagerado y que, por lo tanto, define si el individuo es sensible o resistente a la sal.

Como mencionamos, el primero en describir esta respuesta de la PA a la sal fue Kawasaki, quien evaluó el comportamiento de la PA en 19 pacientes hipertensos esenciales expuestos a dietas normales de sodio (109 mmol/día), restrictivas (9 mmol/día) y altas (249 mmol/día). Clasificó arbitrariamente en sensible a la sal a aquellos que aumentaron el 10% la PA al pasar de una dieta reducida en sodio a una rica en sodio, y resistentes a la sal a aquellos que no modificaron la PA con el aumento del aporte de sal en la dieta.¹

Posteriormente, Weinberger utilizó un protocolo diferente en 378 voluntarios normotensos y 198 pacientes hipertensos esenciales. A todos se les infundió el primer día de la prueba 2 litros de solución fisiológica en 4 horas, con control de la PA hasta la medianoche. Al día siguiente se indujo una depleción de sodio y volumen con restricción de sodio en la dieta a 10 mmol en el día y la administración de una dosis de furosemida oral de 40 mg cada 8 horas. Se consideró sensibles a la sal a aquellos que redujeron 10 mm Hg o más su PA luego de la fase de depleción de sodio y volumen, y resistentes a la sal a quienes modificaron en 5 mm Hg o menos su PA después del balance hidrosalino negativo. Se consideraron indeterminados a los individuos que modificaron entre 5 y 9 mm Hg su PA luego de la administración de los diuréticos y la restricción de sodio.^{2,12}

Varios protocolos fueron desarrollados posteriormente para facilitar el diagnóstico de sensibilidad a la sal, pero con enfoques diferentes. Así, fue definida mediante una carga oral (200 mmol de sodio diarios durante 5 días y luego una restricción de 15 mmol/día de sodio durante 7 días); de acuerdo con diferentes valores de corte de elevación de la PA (PA media, PA sistólica o PA diastólica) y monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de 24 horas antes de dietas con alto y bajo conteni-

do de sal y después de éstas (200 mmol NaCl por día, 30 mmol NaCl por día, una semana cada dieta). También ha sido propuesta su evaluación, de forma continua, mediante la utilización del índice de sensibilidad al sodio (calculado como la relación entre delta del cambio de PA media, en milímetros de mercurio, y la diferencia entre las tasas de excreción urinaria de sodio con una dieta alta en sodio –200 mmol por día– y una dieta baja en sodio –30 mmol por día–, multiplicada por un factor de 1000 para facilitar la legibilidad de los resultados.^{13,14} Por lo tanto, como se puede apreciar, existe una diversidad de pruebas diagnósticas de sensibilidad a la sal; sin embargo, no hay información acerca de cuál es la mejor forma de determinarla.

En relación con su utilidad práctica, los individuos con PA normal que son sensibles a la sal, presentan un mayor riesgo de manifestar HTA con respecto los que no tienen esta condición.¹⁵ Además, ser sensible a la sal representa un predictor de eventos cardiovasculares (fatales y no fatales), independientemente de la PA.¹⁶ Es importante mencionar que los estudios que demuestran una asociación entre sensibilidad a la sal y morbimortalidad cardiovascular han sido cuestionados por limitaciones metodológicas.⁴

Así, la posibilidad en la práctica clínica de poder determinar la sensibilidad a la sal en un individuo,

y que ésta sea útil en el abordaje y el tratamiento de la población y del paciente hipertenso en particular, es muy limitada. Esto se debe fundamentalmente a que no existe una prueba lo suficientemente sensible, específica, barata y accesible que permita determinar la presencia y magnitud de sensibilidad a la sal de un individuo.

Si bien un marcador de sensibilidad a la sal nos permitiría identificar a aquellos pacientes sensibles a la sal y ser más enfáticos respecto a la restricción de sodio, así como advertir que entraña un potencial mayor riesgo cardiovascular, por el momento, dicha identificación no modificaría sustancialmente el enfoque y tratamiento del paciente con HTA.

En resumen, la sensibilidad a la sal es una entidad frecuente y su conocimiento es fundamental para comprender el comportamiento de la ingesta de sal y la PA. Sin embargo, por el momento en la práctica diaria, conocer si un individuo es sensible a la sal o resistente a ésta es complejo, invasivo y costoso, con pruebas diagnósticas no disponibles y con valores de corte para el diagnóstico arbitrarios. Asimismo, los datos de morbimortalidad cardiovascular han sido cuestionados metodológicamente. Por lo tanto, la sensibilidad a la sal no debe ser utilizada en la práctica médica para el enfoque diario del paciente hipertenso, quedando relegada su utilización a la investigación de los mecanismos fisiopatológicos.

Bibliografía

1. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, et al. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 64:193-198, 1978.
2. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, et al. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 8:Suppl II:127-134, 1986.
3. Galletti F, Strazzullo P. The blood pressure–salt sensitivity paradigm: pathophysiologically sound yet of no practical value. *Nephrol Dial Transplant* 31:1386-1391, 2016.
4. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CAM, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 68:e7-e46, 2016.
5. Luzardo L, Noboa O, Boggia J. Mechanisms of Salt-Sensitive Hypertension. *Curr Hypertens Rev* 11(1):14-21, 2015.
6. Weinberger MH, Luft FC, Bloch R, et al. The blood pressure-raising effects of high dietary sodium intake: racial differences and the role of potassium. *J Am Coll Nutr* 1:139-148, 1982.
7. He J, Gu D, Chen J, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens* 27:48-54, 2009.
8. Morris RC Jr, Sebastian A, Forman A, et al. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 33:18-23, 1999.
9. Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. *Hypertension* 42:459, 2003.
10. Chen J, Gu D, Huang J, et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. *Lancet* 373:829, 2009.
11. Sanghavi S, Vassalotti JA. Dietary sodium: a therapeutic target in the treatment of hypertension and CKD. *J Ren Nutr* 23:223-227, 2013.
12. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 27:481-490, 1996.
13. Castiglioni P, Parati G, Brambilla L, et al. Detecting sodium-sensitivity in hypertensive patients: information from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 57:180-185, 2011.
14. Martillotti G, Ditisheim A, Burnier M, et al. Increased salt sensitivity of ambulatory blood pressure in women with a history of severe preeclampsia. *Hypertension* 62:802-808, 2013.
15. Barba G, Galletti F, Cappuccio FP, et al. Incidence of hypertension in individuals with different blood pressure salt-sensitivity: results of a 15-year follow-up study. *J Hypertens* 25:1465-1471, 2007.
16. Bihorac A, Tezcan H, Ozener C, et al. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 13:864-872, 2000.

4.- ¿Qué dicen las regulaciones internacionales sobre contenido mineral de las aguas naturales?

Es habitual que se considere al agua mineral como una fuente de aporte de sodio (Na^+), lo que ha llevado a muchos profesionales de la salud a indicar restricción del consumo de algunas de las aguas naturales en los pacientes hipertensos.

Sin embargo, se ha demostrado que el agua potable, así como cualquiera de las aguas minerales naturales, sólo aportan una mínima cantidad de Na^+ con su consumo.

El agua potable contiene, según distintas regiones y origen hídrico, unos 20 a 400 mg de sodio por litro, en tanto que las aguas minerales utilizadas para consumo contienen hasta 180 mg/l de Na^+ ; la cantidad máxima de sodio posible de ser ingerida a través de estas aguas es de 360 mg/día, usando el cálculo de consumo de 2 litros diarios.¹⁻³

Para tener una idea comparativa de aportes relativos de minerales, se sabe que 200 g de acelga cruda contienen unos 430 mg de Na^+ ; sin embargo, nadie que indique o desee ingerir menos sal haría ninguna restricción al consumo de acelga. En las aguas minerales naturales existen cantidades variables de Na^+ , hasta el máximo referido, que está unido a diversos cationes, especialmente bicarbonato y sulfato. Al respecto, se sabe hoy que el Na^+ se transforma en nocivo sólo cuando está asociado con el ion cloro (Cl^-). Como las aguas minerales naturales contienen bajas o nulas cantidades de Na^+Cl^- , o sal de mesa, no existen consecuencias nocivas por la ingesta de aguas minerales naturales sobre la salud humana, y tampoco sobre la PA.⁴ Estos hechos han sido refrendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), confirmando que **el aporte de sodio proveniente del agua es poco relevante dentro de una alimentación variada**, y agrega que concentraciones de Na^+ superiores a 200 mg/l comienzan a influir en el sabor de las aguas.⁵

Las sales de sodio existen en prácticamente todos los alimentos en condiciones naturales, incluida el agua potable, pero es el procesamiento de los alimentos la principal fuente de exposición diaria al Na^+Cl^- .

Según normas de la Comunidad Económica Europea, el agua mineral natural se define como “Microbiológicamente sana de un acuífero subterráneo aprovechado a través de uno o más pozos naturales o perforados”.⁶ El único tratamiento permitido antes del embotellado es eliminar componentes inestables tales como hierro y sulfuros e introducir dióxido de carbono. El agua de una fuente natural que contiene pocos minerales se llama agua de manantial.

En un trabajo realizado en nuestro país, se designa la clasificación de las aguas (Capítulo XII del Código Alimentario Argentino [CAA]), que refiere lo siguiente:⁷

a) Agua potable (artículos 982 a 984). De suministro público y consumo domiciliario y sus variantes envasada o potabilizada.

b) Aguas minerales (artículos 985 a 995). Entre las definiciones del CAA, en estos apartados se incluye la clasificación de aguas minerales naturales según su mineralización (en residual, débil, media y fuerte) y según su composición, según la cual aparece mencionado que una de las variedades posibles de agua es “baja” en sodio, cuando tiene menos de 20 mg/l. El articulado de agua mineral también incluye las definiciones de aguas minerales naturales saborizadas y aguas mineralizadas artificialmente.

c) Bebidas analcohólicas (artículos 996 a 1038). En este articulado, el CAA define los atributos de identidad de bebidas listas para consumir, gaseificadas o no y preparadas con jugo, jugo y pulpa, jugos concentrados (de frutas u hortalizas), leche, extractos, infusiones, esencias (naturales o artificiales) entre las principales variedades. También las bebidas que requieren dilución previa para su consumo como los jugos concentrados para preparar refrescos (artículo 1038), los polvos para preparar bebidas (artículo 1009) y las sodas (artículo 1017).⁸

d) Jugos (artículos 1040 a 1065). Definidos como aquellos obtenidos a partir del tratamiento de frutas y hortalizas comestibles por medios mecánicos y que pueden expendirse en su forma natural o como jugos a base de concentrados.

En nuestro país, las normas de rotulación difieren para el caso de bebidas analcohólicas y aguas; estas últimas, ya sean potables o minerales, se rigen según el Capítulo XII del CAA; sin embargo, las bebidas se rigen según el Capítulo V y en nuevo Reglamento Técnico Mercosur sobre Información Nutricional.^{9,10}

Tabla 1. Condiciones para declarar información nutricional complementaria (declaraciones de propiedades nutricionales). Contenido absoluto.

SODIO		
ATRIBUTO	CONDICIONES	
Bajo	No contiene más de 80 mg de sodio	Por porción de 200 ml
Muy bajo	No contiene más de 40 mg de sodio	Por porción de 200 ml
No contiene	No contiene más de 5 mg de sodio	Por porción de 200 ml

Como contrapartida de lo expresado en la tabla anterior, específicamente para las aguas envasadas (artículo 986, Capítulo XII del CAA) existe la condición de ser etiquetadas y promocionadas como “bajas en sodio” cuando su contenido de sodio es inferior a 20 mg por litro.

Como puede observarse, algunos aspectos de las normas vigentes no son totalmente claros. No se en-

tiende, ni hay fundamentos que expliciten por qué otras bebidas se consideran como “bajas en Na⁺” cuando tienen ≤ 80 mg/200 ml, esto es 400 mg/l, mientras que en las aguas se tome un criterio diferente y se consideren “bajas en Na⁺” cuando tienen < 20 mg/l. Es cuanto menos contradictorio. Tampoco se aclara por qué se usa para el agua una concentración por litro mientras que en otras bebidas se refiere a concentraciones por porción. Es posible que esto sea causa de confusión, no solamente para los consumidores sino también para muchos profesionales.

Según el CAA, el Código del Mercosur y el *Codex Alimentarius* los parámetros químicos están indicados por litro. Las etiquetas de las aguas están en mg/l o $\mu\text{g/l}$ y no por porción de 200 ml, como el resto de las bebidas.

La indicación de las aguas está referida a vasos de 200 ml. En la actualidad la industria de la cristalería rara vez fabrica vasos de ese volumen, encontrándonos con vasos mucho más grandes (350 o 440 ml). Esto suele traer problemas adicionales de interpretación del consumo de agua y de sus minerales.^{11,12}

Las Guías Alimentarias para la Población Argentina recomiendan una serie de medidas para adoptar con respecto a la ingesta de agua:¹³

- Tomar a diario 8 vasos de agua segura.
- A lo largo del día beber al menos 2 litros de líquidos, sin azúcar, preferentemente agua.
- No esperar a tener sed para hidratarse.
- Para lavar los alimentos y cocinar, el agua debe ser segura.

En este caso, y donde se recomienda una ingesta diaria de dos litros de agua, se supone que para alcanzar los 2 l/día el vaso considerado es de 250 ml. Nuevo factor de confusión. En otros países, como en Chile, la normativa de cantidades de sodio se expresa en mg/l.¹⁴ Algunas referencias sacadas de dichas directrices se transcriben a continuación:

“Artículo 487 C. Las aguas envasadas sólo podrán expendirse cuando contengan electrolitos y deberán contener como mínimo 10 mg/l de sólidos totales.”

“Artículo 487 E. La rotulación de las aguas envasadas deberá incluir la composición y concentración de las sales minerales o electrolitos, según corresponda a su definición, la que será adicional a los requisitos de rotulación establecidos en el Título II Párrafo II del presente Reglamento”, que es el que regula el Etiquetado de los productos.

El Reglamento de aguas minerales de Chile dice en su TÍTULO V. De las aguas minerales destinadas al consumo o expendio:¹⁵

“Artículo 32°. Las aguas minerales envasadas destinadas al consumo o expendio deberán provenir de

fuentes naturales, oficialmente reconocidas, cumplir las condiciones bacteriológicas exigibles al agua potable, tener un grado de mineralización inferior a un gramo y medio por litro y no sobrepasar los límites que para las siguientes sustancias se indica:” Sigue un listado de minerales con sus límites, donde no figuran el sodio, ni el potasio, el calcio o el magnesio, como tampoco el cloro ni el bicarbonato.

“En las etiquetas de las aguas deben incluir las concentraciones de todos los minerales que las integran y con un rótulo bien visible que diga ‘natural’ o ‘gasificada’, según corresponda a que se les haya incluido o no gas carbónico a presión.” Nada dicen sobre los contenidos relativos de Na⁺ u otros minerales.

Similar criterio se usa en la legislación de Brasil y España.^{16,17} La legislación de Brasil estipula que las aguas son sódicas cuando la concentración de sodio es ≥ 200 mg/l, sin que se haga ninguna referencia a límites inferiores ni a contenidos bajos de sodio.

En Holanda, sólo se define que las aguas minerales deben contener un mínimo de 150 mg/l de minerales.¹⁸

También la OMS hace referencia al contenido de minerales de las aguas envasadas.¹⁹ En relación con el tenor de sodio de las aguas naturales, que se expresa en mg/l, establece: “Las sales de sodio se encuentran en prácticamente todos los alimentos (que son la principal fuente de consumo diario) y el agua potable. Los niveles de sodio en estos últimos son habitualmente inferiores a 20 mg/l, pero pueden superar estos niveles en algunos países. Sobre la base de los datos existentes, no se pueden sacar conclusiones firmes sobre la posible asociación entre el sodio del agua potable y la aparición de hipertensión. Por lo tanto, no se propone como saludable ningún valor de referencia. Sin embargo, el sodio puede afectar el sabor del agua potable a niveles superiores a 200 mg/l.”

Como conclusión y teniendo en cuenta los antecedentes expuestos, la SAHA considera que es inadecuado y confuso el etiquetado actual de las aguas en nuestro país. Éste da la posibilidad, al incluir en la etiqueta “con bajo contenido sódico o de sodio”, y con la lógica de que éstas son supuestamente “más saludables”, a generar malos entendidos y conductas profesionales y poblacionales inadecuadas, según las evidencias científicas existentes, las cuales no apoyan esta categorización, que además no se hace en otros países. Al respecto, la sugerencia de nuestra Sociedad es eliminar la posibilidad de categorizar las aguas, según un límite inferior del contenido de sodio u otros minerales.

Bibliografía

1. Sodium, chlorides and conductivity in drinking water. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1979 (EURO Reports and Studies No. 2).
2. Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth Edition. World Health Organization 2011.
3. Guidelines for Drinking-Water Quality - Second Edition - Volume 2 – Health Criteria and Other Supporting Information International Programme on Chemical Safety. WHO 1996.
4. Inserra F, Salazar M, Wassermann A, Lavenia G, Miatello R, Renna N, Janson J, Filippini F. y col. Toma de Posición de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Ingesta de sodio como componente de las aguas naturales. Consecuencias sobre la presión arterial. Hipertensión Arterial 3:1-12, 2014.
5. Guidelines for drinking water quality; 4th edition; OMS; Ginebra, 2011. http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_chapters/en/
6. Directiva sobre agua mineral de la UE De conformidad con la legislación europea (Directiva 80/777 / CEE).
7. El mercado y el perfil nutricional de aguas y bebidas disponibles en Argentina. Sergio Britos, Director CEPEA, Profesor Asociado, Escuela de Nutrición UBA.
8. Capítulo XII. Bebidas Alcohólicas: Bebidas Hídricas, Agua y Agua Gasificada. Código Alimentario Argentino.
9. Guía de Rotulado para Alimentos Envasados. Ministerio de Agricultura Ganadería y Pesca. Actualización 2010: Lic. Celina Moreno Natalia Basso, p. 30, octubre 2010.
10. Reglamento Técnico Mercosur Sobre información Nutricional Complementaria (Declaraciones de Propiedades Nutricionales). (MERCOSUR/GMC/RES. N° 01/12).
11. Resolución Conjunta SPRyRS 149/2005 y SAGPyA 683/2005: Resolución GMC N° 26/03. Reglamento Técnico Mercosur para Rotulación de Alimentos Envasados. Argentina.
12. Aguas. Primera Edición. Codex Alimentarius. FAO y OMS 2007.
13. Ministerio de Salud de la Nación. Guías Alimentarias para la Población Argentina, Buenos Aires, 2016.
14. República de Chile Ministerio de Salud División Jurídica. Reglamento sanitario de los alimentos dto. n° 977/96 (d.of. 13.05.97).
15. Decreto 106 (14-06-1997) Ministerio de Salud. Chile REGLAMENTO DE AGUAS MINERALES. <https://www.leychile.cl/N?i=73577&f=2001-09-20&p=>
16. Real Decreto 1798/2010: Regulación de la explotación y comercialización de aguas minerales naturales y de manantial envasadas para consumo humano. España.
17. Real Decreto 1334/1999: Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios. España.
18. Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. Environmental Geology 44:554-563, 2003. DOI 10.1007/s00254-003-0791-4.
19. Sodium in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality WHO/SDE/WSH/03.04/15.

Resumen final

1. El sodio ingerido no puede ser evaluado estrictamente con la medición de su pérdida urinaria de un sólo día, dado que suele tener una importante variabilidad de eliminación día a día que depende de situaciones vinculadas con la vida diaria (horas de sueño, estrés, actividad de hormonas, junto a otras regulaciones menos conocidas). De todas maneras, puede seguir utilizándose a los fines de obtener una aproximación clínica del consumo.

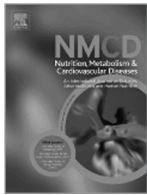
2. Parte de esa variabilidad de eliminación parece estar dada por la existencia de un confirmado sistema de sodio y cloro en depósitos cutáneos y en músculos, los que se producen en concentraciones hiperosmolares, que tienen regulaciones que no depende de las clásicas realizadas por el riñón. Su alteración puede tener repercusiones sobre la salud, generando entre otras cosas aumento de la presión arterial.

3. Se sabe que el inadecuado funcionamiento de este novedoso sistema es uno de los partícipes de la existencia de sensibilidad a la sal, entidad reconocidamente vinculada con mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, el dificultoso estudio diagnóstico de esta entidad y su consecuente separación de poblaciones sensibles a la sal y resistentes a la sal, así como el escaso valor para modificar conductas médicas, le dan poca utilidad a su uso clínico, quedando por ahora en el terreno de la investigación.

4. Reafirmamos que las aguas naturales que se usan para consumo humano son todas saludables, de manera independiente de la concentración de sodio u otros minerales que contengan. La posibilidad que en nuestro país existan etiquetados con rótulos que hacen referencia a contenidos bajos de sodio, no tiene soporte que ponga de manifiesto su utilidad para el cuidado de la salud humana y genera confusión, por lo que consideramos que debería ser revisado.

Identificación del riesgo de los pacientes insulinoresistentes, ¿triglicéridos/HDLc o triglicéridos por glucosa?

Autor: Dr. Martín Salazar, Médico, Jefe de Docencia e Investigación
Institución: Hospital San Martín; Profesor Adjunto de Clínica Médica, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.



Salazar describe para SIIC su artículo *Comparison of two surrogate estimates of insulin resistance to predict cardiovascular disease in apparently healthy individuals*. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Dulbecco CA, Reaven GM, editado en *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 27(4):366-373, Abr 2017.

La colección en papel de *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2017. Indizada por Index Medicus, MedLine, PubMed y **SIIC Data Bases**.

La insulinoresistencia y el conjunto de anomalías asociadas con ella aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV),^{1,2} por lo que su identificación es de indudable interés clínico. En vista de la imposibilidad de medirla en forma directa en la práctica diaria, varios métodos han sido propuestos para detectar a los pacientes más insulinoresistentes. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que la relación entre los triglicéridos y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (TG/HDLc) es un enfoque simple, que permite identificar un aumento en el riesgo de padecer ECV, similar al detectado por el diagnóstico de síndrome metabólico (SM), usando los criterios armonizados del comité de expertos sobre colesterol y la *International Diabetes Federation* (ATPIII/IDF). El riesgo relativo estimado por ambos métodos es aproximadamente el doble de quienes no tiene estos marcadores.³

Se ha propuesto el producto de los TG por la glucosa plasmática (TG x G), relacionados en una fórmula logarítmica, para cumplir esta tarea.⁴ Se ha demostrado que TG x G identifica insulinoresistencia, en forma similar a TG/HDLc⁵ y, recientemente,

se ha demostrado que es capaz de predecir un aumento en el riesgo de padecer ECV.⁶ El objetivo de nuestro estudio⁷ fue hacer una comparación directa (en la misma población) de la capacidad de ambos enfoques para identificar un aumento del riesgo de ECV, pues, en nuestro conocimiento, no había trabajos previos al respecto.

En una muestra poblacional de 723 individuos no diabéticos, con una media de edad de aproximadamente 50 años, se compararon las variables metabólicas y la incidencia de ECV entre los clasificados como de alto riesgo frente a los de bajo riesgo, usando tres enfoques diferentes: TG x G, TG/HDLc y diagnóstico de SM por ATPII/IDF.⁸ Los niveles de insulina y HOMA-IR fueron similares en los individuos de alto riesgo utilizando cualquiera de los tres métodos. La incidencia cruda de ECV en los sujetos de alto riesgo, en comparación con los de bajo riesgo fue la siguiente, de acuerdo con el método empleado: TG x G: 13.4% vs. 5.3% individuos/10 años, $p = 0.002$; TG/HDL-C: 12.2% vs. 5.3% individuos/10 años, $p = 0.005$; definidos por SM: 13.4% vs. 4.5% individuos/10 años, $p < 0.001$. Las áreas bajo la curva ROC de TG x G y de TG/HDLc fueron casi idénticas

(0.67 vs. 0.66). Sin embargo, cuando los riesgos fueron ajustados por sexo, edad y covariables, el diagnóstico de SM (*hazard ratio* [HR]: 1.93, $p = 0.037$) y la relación TG/HDLc (HR: 2.18, $p = 0.021$), pero no el índice TG x G (HR: 1.72, $p = 0.087$) mantuvieron significación estadística.

Así, a pesar de la aparente equivalencia de los tres enfoques (TG x G, TG/HDLc y criterios de SM) para identificar insulinoresistencia y riesgo no ajustado, el índice TG x G parece menos adecuado cuando el riesgo se ajusta por sexo, edad, niveles de colesterol, indicadores de obesidad y tratamientos

que el individuo está recibiendo. Además, no hay valores de corte validados en nuestro país para el TG x G como sí los hay para el SM (tres criterios) y para la relación TG/HDLc (> 3.5 en hombres y > 2.5 en mujeres). Finalmente, el cálculo del índice implica la utilización de una fórmula con logaritmos, más compleja que los dos enfoques previos.

En conclusión, es nuestra opinión que el índice TG x G no incorpora ventajas en la práctica diaria al uso de las herramientas ya validadas para la identificación de riesgo de ECV asociado con el estado de insulinoresistencia.

Bibliografía

1. Facchini FS, Hua N, Abbas F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3574-3578, 2001.
2. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:1754-1759, 2012.
3. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, March CE, et al. Cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *J Intern Med* 273:595-601, 2013.
4. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3347-3351, 2010.
5. Abbasi F, Reaven GM. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides x glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism* 60:1673-1676, 2011.
6. Sánchez-Iñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest* 46(2):189-197, 2016.
7. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Dulbecco CA, Reaven GM. Comparison of two surrogate estimates of insulin resistance to predict cardiovascular disease in apparently healthy individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 27(4):366-373, 2017.
8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-1645, 2009.

Contractilidad ventricular izquierda longitudinal en pacientes jóvenes con hipertensión sistólica aislada

Autor: Dr. Daniel Piskorz, Médico
Institución: Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico S.A.;
 Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial,
 Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



Piskorz describe para SIIC su artículo *Longitudinal left ventricular contractility in young isolated systolic hypertensives*. Piskorz DL, Citta L, Keller L, Tommasi A, editado en *Hipertensión y Riesgo Vascular* S1889-1837, Mar 2017. La colección en papel de *Hipertensión y Riesgo Vascular* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2017. Indizada por Index Medicus, MEDLINE, PubMed y **SIIC Data Bases**.

La mayoría de las guías de hipertensión arterial han definido la hipertensión sistólica aislada sobre la base de una presión arterial sistólica braquial de consultorio superior a 140 mm Hg y una presión arterial diastólica inferior a 90 mm Hg.¹

En Argentina, un registro nacional de presión arterial informó en una muestra de 718 sujetos menores de 34 años una frecuencia de 11.1% de hipertensión arterial. La enfermedad fue más frecuente en los hombres (20.6%) que en las mujeres (2.6%), y el 83% de los varones y el 67% de las mujeres desconocían ser hipertensos.² En otro estudio poblacional realizado en la ciudad de Rosario, Argentina, en un subgrupo de 325 sujetos de entre 21 y 29 años, la prevalencia de hipertensión sistólica fue del 4.8%, y aumentó significativamente en ambos sexos con la presencia de sobrepeso y obesidad.^{3,4} El estudio ENIGMA demostró que la hipertensión sistólica aislada es la forma más frecuente de hipertensión arterial en adultos jóvenes de 17 a 27 años, con una prevalencia del 8%.⁵

Si bien la hipertensión sistólica aislada en adultos se supone que es una consecuencia de la evolución de la hipertensión sistodiastólica en la edad madura,

debida al proceso de envejecimiento en sí mismo y a los efectos de otros factores de riesgo cardiovascular en el árbol arterial, se cree que el mecanismo subyacente de la hipertensión sistólica aislada juvenil es un aumento exagerado en el volumen sistólico asociado con una elevación leve a moderada en la amplificación de la presión de pulso central hacia las arterias periféricas.^{6,7} Estos conceptos apoyan la definición original de la llamada hipertensión sistólica “espuria” en la juventud, que se caracteriza por una presión arterial sistólica braquial mayor de 140 mm Hg y una presión arterial braquial diastólica menor de 90 mm Hg, asociada con presión sistólica aórtica normal.⁸ Sin embargo, este concepto ha sido un tema de debate, ya que en varios estudios se ha demostrado que, en realidad, los sujetos con esta condición tenían una mayor presión aórtica sistólica que los controles, por lo que muchas publicaciones apoyan la idea de que ésta es una situación no tan inofensiva. De hecho, en un grupo de individuos normotensos de 16 a 24 años de edad, aquellos con presión central elevada tenían una velocidad de onda de pulso significativamente mayor en cada estrato de riesgo cardiovascular.¹⁰ Estos datos podrían

significar que, en algún momento, un grado variable de aumento de la rigidez arterial podría estar involucrado en la fisiopatología de la hipertensión sistólica aislada juvenil.

La poscarga ventricular izquierda se determina, en gran medida, por las propiedades elásticas de las grandes arterias (rigidez arterial), el diámetro arteriolar y el retorno de la reflexión de la onda de pulso, y está compuesta por un componente constante y otro pulsátil.^{11,12} El aumento en este último causa un desajuste entre el ventrículo izquierdo y el árbol vascular, que con el tiempo aumenta la demanda de oxígeno miocárdico. Se supone que éste es el principal mecanismo que promueve la aparición de hipertrofia ventricular izquierda y disfunción miocárdica, tanto sistólica como diastólica, en adultos que presentan hipertensión sistólica aislada.^{13,14} La información sobre el impacto de la hipertensión sistólica aislada en la juventud sobre la estructura y función del miocardio ventricular izquierdo es escasa, y hay pocos datos que comparen el índice de masa ventricular izquierda y los parámetros de la función sistólica y diastólica con controles y sujetos con hipertensión sistodiastólica.^{15,16}

En ese contexto, nuestro grupo de investigación se planteó la hipótesis de que la hipertensión sistólica aislada en los jóvenes no aumenta la poscarga ventricular izquierda y, por lo tanto, no tiene ningún efecto sobre la función ventricular izquierda sistólica y diastólica.

El estudio muestra que los pacientes jóvenes con hipertensión sistólica aislada tienen un índice de masa ventricular izquierda y una geometría similar a la de los sujetos con hipertensión sistólica y controles normotensos. Al mismo tiempo, presen-

tan mayor volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, mientras que el volumen telesistólico es similar a los otros dos grupos, por lo que su volumen sistólico está ligeramente aumentado, si bien no de manera estadísticamente significativa. Por otro lado, los pacientes jóvenes con hipertensión sistólica aislada presentaron estrés sistólico y trabajo sistólico ventricular izquierdo significativamente mayores, mientras que la fracción de eyección fue bastante similar entre los grupos. Tanto la elastancia arterial efectiva como la elastancia telesistólica del ventrículo izquierdo fueron ligeramente menores en los sujetos con hipertensión sistólica aislada que en los otros dos grupos, por lo que el acoplamiento ventriculoarterial permaneció en valores similares a los controles normotensos e hipertensos sistodiastólicos jóvenes. No hubo diferencias en los parámetros de disfunción diastólica analizados entre los grupos. Finalmente, la contractilidad longitudinal del ventrículo izquierdo, evaluada como la **onda S del Doppler tisular**, fue significativamente elevada en pacientes jóvenes con hipertensión sistólica aislada.

Una explicación de este último y sorprendente resultado es que el volumen telediastólico de los sujetos con hipertensión sistólica aislada fue significativamente mayor que en los otros dos grupos, y esto, asociado con un valor óptimo del acoplamiento ventriculoarterial izquierdo, es congruente con la optimización de la eficiencia mecánica del trabajo cardíaco, lo que permite aprovechar al máximo los mecanismos de Frank Starling. Ésta podría ser la fisiopatogenia de la mayor descarga sistólica observada en los pacientes juveniles con hipertensión sistólica aislada.

Bibliografía

1. Mancia G et al. *J Hypertens* 31:1281-1357, 2013.
2. Marín MJ, et al. *Rev Argent Cardiol* 80:121-129, 2012.
3. Piskorz D, et al. *Rev Arg Cardiol* 63:25-36, 1995.
4. Piskorz D, et al. *Rev Fed Arg Cardiol* 24:499-508, 1995.
5. McEniery CM, et al. *Hypertension* 46:221-226, 2005.
6. Chirinos JA. *J Cardiovasc Transl Res* 5:243-255, 2012.
7. McEniery CM, et al. *Hypertension* 68:269-275, 2016.
8. O'Rourke MF, et al. *Vasc Med* 5:141-145, 2000.
9. Hulsen HT, et al. *J Hypertens* 24:1027-1032, 2006.
10. Totaro S, et al. *J Am Soc Hypertens* 9:285-292, 2015.
11. Chirinos JA, et al. *Hypertension* 60:64-70, 2012.
12. Chirinos JA, et al. *Hypertension* 61:296-303, 2013.
13. Piskorz D, et al. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 22:281-287, 2015.
14. Tissera G, et al. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2016.
15. Mahmud A, Feely J. *Am J Hypertens* 16:229-232, 2003.

Disfunción cardíaca en asociación con incremento de marcadores inflamatorios en el aldosteronismo primario

Autora: Dra. Susana Lupi

Institución: División Endocrinología, Hospital Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. En representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Secundaria

Los niveles altos de aldosterona fueron identificados como un factor de riesgo cardiovascular independiente. Un estudio previo había demostrado que las complicaciones tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arritmia sostenida, son más frecuentes en pacientes con aldosteronismo primario (AP) que en aquellos con hipertensión arterial (HTA) esencial. El incremento del riesgo de morbilidad cardiovascular se asocia con remodelación cardíaca y cambios del ventrículo izquierdo (VI) que pueden ser reversibles con control quirúrgico o médico del AP. Sin embargo, el mecanismo subyacente de los efectos de la aldosterona sigue siendo poco claro.

El estrés oxidativo (EO) empeora el daño inducido por aldosterona dependiente de la activación de procesos inflamatorios. Los autores del artículo aquí comentado, investigaron las relaciones entre marcadores inflamatorios asociados con el EO y parámetros ecocardiográficos en 32 pacientes con AP, evaluados en la clínica especializada en hipertensión de Seúl, Corea del Sur, entre noviembre de 2010 y septiembre de 2012. Todos los pacientes fueron sometidos a cateterismo venoso, con el que se puso de manifiesto 14 adenomas productores de aldosterona (APA) y 18 hiperplasias adrenales bilaterales (HAB). A toda la población se le midió los valores de diferentes interleuquinas. Además, en 23 sujetos (71.9%) se realizó ecocardiografía, calculando parámetros estructurales cardíacos, así como

parámetros relacionados con la función diastólica.

En cuanto a los resultados, sólo los niveles de metaloproteinasa-2 (MMP-2) fueron significativamente mayores en los APA respecto de los HAB; los pacientes con APA tenían mayor índice de masa del VI y velocidad de onda A, en comparación con los HAB. Tanto el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) como la MMP-2 mostraron una correlación positiva lineal con la velocidad de la onda A. Los resultados del presente estudio son coherentes con los de investigaciones previas que demuestran que los pacientes con AP tienen hipertrofia del VI y disfunción diastólica. Concluyen que estos datos sugieren la posibilidad que marcadores inflamatorios asociados con el EO estén involucrados en la aparición de disfunción diastólica, así como de hipertrofia del VI en pacientes con AP. Una mejor comprensión de los mecanismos del daño de órgano blanco inducido por la aldosterona a través del EO puede abrir un nuevo camino para encontrar un blanco terapéutico prometedor para el AP.

Es oportuno mencionar que la acción profibrótica e inflamatoria de la aldosterona, así como los efectos antiinflamatorios y antifibróticos de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides no son nuevos; sin embargo, desde aproximadamente el año 2010 están surgiendo varios estudios del mecanismo intrínseco de modulación del sistema inmunitario a través de los receptores mineralocorticoides, al cual apunta este trabajo.

Comentario realizado por la **Dra. Susana Lupi** sobre la base del artículo *Cardiac Dysfunction in Association with Increased Inflammatory Markers in Primary Aldosteronism*, de los autores Lim JS, Park S, Park SII, Oh YT, Choi E, Kim JY, Rhee Y, integrantes de Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Corea.

El artículo original fue editado por *Endocrinology and Metabolism* 31:567-576, 2016.

Análisis de orina para la medición de la falta de adhesión al tratamiento en pacientes con hipertensión arterial no controlada

Autor: Dr. Gabriel Waisman, Médico, Profesor Asociado de Medicina

Institución: Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires; Director de la Carrera de Especialistas de Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires; Jefe de Servicio de Clínica Médica y Jefe de Sección Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Aunque los fármacos antihipertensivos son eficaces y bien tolerados cuando son administrados una vez al día, la mala adhesión a la farmacoterapia es bien reconocida como una de las principales barreras para lograr un adecuado control de la hipertensión arterial; además, la medición exacta de la adhesión del paciente ha sido históricamente muy difícil.

El análisis de orina con cromatografía líquida-espectrometría de masa ya está disponible como un método de detección de no adhesión.

Además de medir las tasas de cumplimiento en pacientes hipertensos, este estudio tuvo como objetivo investigar las razones de la no adhesión informada por los enfermos y cómo reaccionan éstos cuando se les comunican los resultados.

Éste fue un estudio observacional y retrospectivo que analizó los resultados del uso rutinario de esta

medición en la orina en una clínica de hipertensión de Birmingham, Reino Unido, en pacientes con hipertensión arterial no controlada y aquellos en consideración para ser sometidos a una desnervación renal.

De los 131 pacientes analizados, sólo 67 (51%) estaban tomando todos sus fármacos según lo prescrito. Cuarenta y tres pacientes (33%) estaban ingiriendo algunos de los fármacos y 21 sujetos (16%) eran completamente no adherentes. Las razones más comunes citadas para la no adhesión fueron los efectos adversos de la medicación y el olvido. Las tasas de adhesión a diuréticos tiazídicos y espironolactona fueron más bajas que para otras clases de fármacos antihipertensivos. A pesar de la naturaleza objetiva y la alta sensibilidad de la prueba, el 36% de los pacientes no adherentes objetó los resultados. Una minoría de individuos no asistió al seguimiento.

Comentario realizado por el **Dr. Gabriel Waisman** sobre la base del artículo *Detecting non-adherence by urine analysis in patients with uncontrolled hypertension: rates, reasons and reactions*, de los autores Pucci M, Martín U, integrantes de NIHR/Wellcome Trust Clinical Research Facility, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Edgbaston, Birmingham, Reino Unido.

El artículo original fue editado por *Journal of Human Hypertension* 31:253-257, 2017.



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley Nº 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).

NUEVO

nodis[®] 40 MG

ROSUVASTATINA

MAYOR POTENCIA



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



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



Reduce la progresión
de la enfermedad aterosclerótica.³



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



Probada
tolerabilidad y seguridad.⁴



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

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

AHORA USTED TIENE EL CONTROL PARA:
**SUBIR LA INSULINA
BAJAR LA GLUCOSA**



DIABEGLIPT

Teneligliptina 20 mg

- ▶ Su estructura molecular *proporciona una inhibición estable y segura* de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), durante más de 24 horas.
- ▶ *Induce un perfil lipídico favorable incrementando HDL-C* y disminuyendo triglicéridos plasmáticos.
- ▶ *Mejora la funcionalidad* de las células B pancreáticas y reduce la resistencia periférica a la insulina.
- ▶ *Estabiliza las fluctuaciones* de la glucemia a lo largo del día.
- ▶ Puede administrarse *conjuntamente* con metformina, sulfonilurea, insulina y glitazonas.
- ▶ *No requiere* ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca.
- ▶ Mayor Flexibilidad: *Único comprimido ranurado.*

La fórmula **segura** y **eficaz**



**PRESENTACIÓN
DIABEGLIPT:**
30 comprimidos
recubiertos
de 20 mg.

DOSIS RECOMENDADA:
1 comprimido recubierto de 20 mg,
una vez al día.

DOSIS MÁXIMA:
2 comprimidos de 20 mg, una vez al día.

*Se puede administrar en cualquier momento
del día, con o sin alimentos*



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica