



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- ¿Cómo podemos predecir el riesgo de preeclampsia en el primer trimestre?
Actualización de las guías de las sociedades científicas nacionales e internacionales

Comentados por sus autores

- Comparación entre presión arterial de consultorio, central, domiciliaria y ambulatoria para predecir masa ventricular izquierda
- Efecto de la exposición crónica de marihuana sobre la función cardíaca en *Drosophila*
- Adhesión al tratamiento con fármacos antihipertensivos en Argentina: un estudio multicéntrico

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Hidroclorotiazida *versus* clortalidona: comparación de eventos cardiovasculares y seguridad

lostapres[®]

ramipril

El Inhibidor de la ECA con mayor protección cardíaca y renal

Micro-Hope (Heart Outcomes Prevention Evaluation)

Ramipril 10 mg/día disminuyó el riesgo ●
de nefropatía terminal en 24% y el riesgo
de muerte cardiovascular en pacientes
con DM 2 > 55 años y riesgo
cardiovascular un 37%

Ramipril redujo AUE al año ●
y al final del estudio

Presentaciones Lostapres:
2,5; 5 y 10 mg x 30 comprimidos



Revista Hipertensión Arterial

Consejo Editorial

Dirección Ejecutiva
Dra. Mariela Gironacci

Asesor Científico
Dr. Gabriel Waisman

Dirección Científica
Dra. Analía Tomat
Dr. Walter Espeche
Dr. Nicolás Renna

Dra. Irene Ennis
Dr. Fernando Filippini
Dr. Lucas Aparicio
Dr. Gustavo Staffieri
Dr. Nicolás Stavile



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dra. Irene Ennis

Presidente anterior

Dra. Judith Zilberman

Vicepresidente 1°

Dr. Marcos Marín

Vicepresidente 2°

Dr. Walter Espeche

Secretario

Dr. Martín Salazar

Pro-Secretario

Dr. Nicolás Renna

Tesorero

Dr. Alejandro Aiello

Pro-Tesorero

Dr. Ramiro Sánchez

Vocales

Dr. Gustavo Blanco (Mar del Plata)

Dr. Carlos Castellaro (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Marcelo Choi (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Mildren Del Sueldo (Córdoba)

Dr. Diego Fernández (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. María Victoria Ferretti (Rosario)

Dr. Daniel Llanos (Neuquén)

Dr. Diego Márquez (Salta)

Dra. Rocío Martínez (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Pablo Rodríguez (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Diego Stisman (Tucumán)

Dra. María Celeste Villa-Abrille (La Plata)

Revisores de Cuentas

Dr. Fernando Filippini

Dr. Daniel Olano

Dra. Analía Tomat

Asesores de Gestión

Dr. Felipe Inserra

Dr. Felipe Martínez

Dr. Alberto Ré





La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC *Art Data Bases*: Don Sillon, «Corazón loco, tu mandas», óleo sobre madera, 2013.

¿Cómo podemos predecir el riesgo de preeclampsia en el primer trimestre?

Actualización de las guías de las sociedades científicas nacionales e internacionales

Autoras: Dra. Mariana Paula Pérez¹, Médica Especialista en Medicina Interna, Magister en Hipertensión Arterial; Profesora en Medicina; Médica de Planta del Servicio de Hipertensión Arterial. Dra. Alejandra Inés Christen², Médica especialista en Hipertensión Arterial; Cardióloga Universitaria; Doctora en Medicina; Coordinadora Carrera Especialista en Hipertensión Arterial
Institución: ¹Hospital J. M. Ramos Mejía del GCBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ²Hospital Presidente Perón, Avellaneda; Hospital Universitario Fundación Favaloro; Clínica Adventista Belgrano; Hospital Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), junto con las hemorragias y la sepsis, son responsables de más del 50% de las muertes maternas a nivel mundial. Sin embargo, la mortalidad debida a la hipertensión arterial (HTA) pareciera ser mucho mayor en Latinoamérica y el Caribe (22.1%), en comparación a otras regiones.¹

La preeclampsia (PE) es un trastorno específico del embarazo, que se define según la *International Society for the Study of Hypertension (ISSHP)*² como presión arterial sistólica (PAS) \geq 140 mm Hg, presión arterial diastólica (PAD) \geq 90 mm Hg, o ambas, medida en al menos dos ocasiones, con 4 horas de diferencia después de la semana 20 de gestación, y que se acompaña de: proteinuria, evidencia de daño de órgano blanco materno o disfunción útero-placentaria.

La PE puede dividirse en dos subtipos, acorde con su momento de aparición durante la gesta:

- PE temprana: antes de las 34 semanas. Es menos frecuente, pero que se asocia con peor pronóstico materno-fetal;

- PE tardía: después de la semana 34. En general tiene mejor pronóstico que la anterior.³

Las consecuencias de la PE para la madre a corto plazo son: insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, hemorragia cerebral, coagulación intravascular diseminada o evolución a eclampsia.⁴ Por su parte, a largo plazo, un reciente metanálisis ha demostrado que la PE cuadruplica el riesgo de incidencia de insuficiencia cardíaca y duplica el riesgo

de enfermedad coronaria, de accidente cerebrovascular (ACV) y de muerte por enfermedad coronaria o cardiovascular.⁵

Para el neonato, la PE también tiene efectos a corto plazo, como son: muerte fetal, parto pretérmino y crecimiento disminuido para edad gestacional.⁶ Sin embargo, también se ha demostrado que la HTA y la insuficiencia placentaria (aspectos involucrados en la PE) crean un ambiente adverso intraútero que puede afectar la programación fetal. Esta implica mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, HTA, diabetes mellitus (DBT) y osteoporosis en la etapa adulta.

La detección temprana de estas pacientes permite no solo instaurar medidas que puedan prevenir la aparición de PE, como el inicio temprano de ácido acetil salicílico (AAS), sino también, una vez identificadas como pacientes de alto riesgo, instaurar un seguimiento más frecuente, que permita prevenir, identificar y tratar las potenciales complicaciones asociadas.

Todo lo expuesto hasta aquí ha estimulado a que el foco de la investigación en el tema de PE se haya centrado en encontrar cuáles podrían ser los predictores adecuados para PE en embarazadas, y establecer el abordaje de detección más adecuado en el primer trimestre.

Factores de riesgo para preeclampsia

Se sabe con certeza que hay factores de riesgo (FR) asociados con la presentación de PE durante el embarazo.

Tabla 1. Factores de riesgo de preeclampsia.

FACTOR DE RIESGO	RR	IC 95%
Síndrome antifosfolípido	9.72	4.34-21.75
Preeclampsia en embarazo anterior	7.19	5.85-8.83
Diabetes mellitus tipo 1 y 2	3.56	2.54-4.99
Embarazo múltiple	2.93	2.04-4.21
Nuliparidad	2.91	1.28-6.61
Antecedente familiar de PE (madre o hermanas)	2.90	1.70-4.93
Edad materna > 40 años	Mult paras: 1.96 Nul paras: 1.68	1.34-2.87 1.23-2.29
IMC \geq 35 kg/m ²	1.55	1.28-1.88

PE, preeclampsia; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal. Modificado de Duckitt et al.; BMJ 2005.⁷

Un metanálisis, llevado a cabo en 2005 por Duckitt et al., demostró que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y el antecedente de haber tenido PE en el embarazo anterior fueron los dos FR más importantes para la aparición de PE. Los restantes FR hallados, por orden de importancia, son: DBT tipo 1 y 2, embarazo múltiple, antecedente familiar de PE en madre o hermanas, edad materna mayor de 40 años, nuliparidad e índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m² (Tabla 1).⁷

Por otro lado, el antecedente personal de: HTA preexistente, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune o intervalo intergesta mayor o igual a 10 años, contribuye a aumentar el riesgo de presentar PE, si bien aún no se haya precisado la magnitud de este incremento.

Recientemente, se ha empezado a considerar como relevante el factor relacionado con la primiparidad. Se pensaba que la PE era una enfermedad limitada a la madre, a pesar de no conocer completamente la fisiopatología de la PE. La evidencia muestra que el padre podría tener implicancias en su aparición. Los investigadores plantean la hipótesis de que la exposición prolongada a los antígenos paternos en el líquido seminal puede inducir tolerancia materna al feto y, de esta manera, protegerlo del rechazo y reducir la probabilidad de PE. Esto también se pone de manifiesto en la mayor frecuencia de HTA gestacional y PE en mujeres implantadas con un ovocito fertilizado con esperma obtenido quirúrgicamente, en comparación con aquellas concepciones con esperma eyaculado.⁸

De forma reciente, el grupo de trabajo del Dr. Hercus publicó un estudio de cohorte, retrospectivo, en el que se informa que, en mujeres con embarazo previamente normal, el riesgo de manifestar PE era significativamente mayor en el embarazo posterior con una nueva paternidad (*odds ratio* [OR]: 2.27; *p* = 0.015). Este riesgo aumentado era aún mayor si el intervalo intergesta era de 3 y de 4 años (OR: 1.39; *p* = 0.042 y OR: 2.05; *p* = 0.002, respectivamente).⁹

Estos factores fueron tomados por las distintas sociedades científicas con el fin de establecer el riesgo de presentar PE y, de esta forma, indicar las medidas de seguimiento y prevención a lo largo del embarazo (Tabla 2).^{2,10-14}

Los beneficios de este abordaje son que es sencillo, fácil, económico y rápido de realizar, pero los grandes inconvenientes son que tiene bajo rendimiento para predecir PE y que no proporciona riesgos específicos para cada paciente en particular.

Diferentes estrategias de detección de PE

Un punto importante para mejorar el manejo y los resultados de la PE es poder desarrollar modelos de predicción precisos que permitan identificar con certeza a las mujeres de alto riesgo.

Últimamente, la investigación se ha centrado en la búsqueda de distintos algoritmos basados en las características maternas, marcadores bioquímicos, mediciones de la PA y estudio Doppler de la arteria uterina, que, en forma aislada o en combinación, buscan establecer el método de detección o reconocimiento adecuado para la predicción de la PE. Estos métodos identifican con mayor exactitud la PE de inicio temprano, y muestran menor certeza para identificar los casos de PE tardía.¹⁵

Biomarcadores

La complejidad de la fisiopatología de la PE incluye un desequilibrio entre los factores antiangiogénicos y proangiogénicos, con predominio de los primeros.

En embarazos normales, el trofoblasto ayuda a regular la remodelación de las arterias espiraladas y permite la angiogénesis normal, liberando factores proangiogénicos como son: el factor de crecimiento endotelial (VEGF, por su sigla en inglés) y el factor de crecimiento placentario (PIGF, por su sigla en inglés), entre otros. En los embarazos complicados con PE, se ha demostrado el aumen-

Tabla 2. Factores de riesgo para PE, considerados según cada guía, y recomendación de profilaxis.

GUÍA	FACTOR DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA	RECOMENDACIÓN
ACOG ¹⁰	<p>Alto riesgo: PE previa, en especial con resultado adverso Gestación múltiple HTA crónica Diabetes tipo 1 o 2 Enfermedad renal Enfermedad autoinmune: LES, SAF</p> <p>Moderado riesgo: Obesidad: IMC > 30 kg/m² Antecedentes familiares de PE: madre o hermana Características sociodemográficas: bajo nivel socioeconómico, raza afroamericana Edad ≥ 35 años Antecedentes personales: BPN o pequeño para edad gestacional, embarazo previo con resultado adverso, intervalo intergestas > 10 años</p> <p>Bajo riesgo: Embarazo previo sin complicaciones</p>	<p>- ≥ 1 factor de alto riesgo: indicar AAS</p> <p>- ≥ 2 factor de moderado riesgo: indicar AAS</p> <p>- No indicar AAS</p>
US Task Force ¹⁷	<p>Alto riesgo: PE previa, en especial con resultado adverso Gestación múltiple HTA crónica Diabetes mellitus tipo 1 o 2 Enfermedad renal Enfermedad autoinmune: LES, SAF</p> <p>Moderado riesgo: Nuliparidad Obesidad: IMC > 30 kg/m² Antecedentes familiares de PE: madre o hermana Características sociodemográficas: bajo nivel socioeconómico, raza afroamericana Edad ≥ 35 años Antecedentes personales: BPN o pequeño para edad gestacional, embarazo previo con resultado adverso, intervalo intergestas > 10 años</p> <p>Bajo riesgo: Embarazo previo sin complicaciones</p>	<p>- ≥ 1 factor de alto riesgo: indicar AAS</p> <p>- ≥ 2 factor de moderado riesgo: indicar AAS</p> <p>- No indicar AAS</p>
ISSHP ²	<p>PE previa HTA crónica Enfermedad renal subyacente Diabetes mellitus SAF Embarazo múltiple Obesidad Embarazo con reproducción asistida</p>	<p>- > 1 factor de riesgo: indicar AAS</p>
NICE-SAC ^{12,13}	<p>Alto riesgo: THE en el embarazo anterior HTA crónica Enfermedad renal crónica Diabetes mellitus Enfermedad autoinmune</p> <p>Moderado riesgo: Nuliparidad Edad ≥ 40 años IMC ≥ 35 kg/m² Antecedentes familiares de EP Intervalo intergesta > 10 años Embarazo múltiple</p>	<p>- ≥ 1 Factor de Alto Riesgo: Indicar AAS</p> <p>- ≥ 2 factor de moderado riesgo: indicar AAS</p>
FIGO ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> - Edad ≥ 35 años - IMC ≥ 30 kg/m² - Antecedentes familiares de PE - Intervalo intergesta < 1 año o > 6 años - Embarazo con reproducción asistida - Etnia afrocaribeña - Raza surasiática - Diabetes mellitus - HTA crónica - Enfermedad renal - Enfermedad autoinmune: LES-SAF 	<p>- > 1 factor de riesgo: realizar pruebas de detección de PE</p>

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; PE, preeclampsia; HTA, hipertensión arterial; LES, lupus eritematoso sistémico; SAF, síndrome antifosfolipídico; AAS, ácido acetilsalicílico; IMC, índice de masa corporal; BPN, bajo peso al nacer; US Task Force, United States Preventive Services Task Force; ISSHP, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; NICE, The National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido); SAC, Sociedad Argentina de Cardiología; THE, trastornos hipertensivos del embarazo; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

to en los niveles del factor de tirosina quinasa tipo Fms soluble 1 (sFlt-1, por su sigla en inglés).¹⁶ Esta proteína actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno, antagonista de los dos factores

proangiogénicos mencionados previamente: VEGF y PlGF.

La sFlt-1 se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas

proteínas. Esto impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y, por lo tanto, induce la disfunción endotelial; la última es la responsable de las manifestaciones clínicas maternas de la PE.¹⁷

Esto ha motivado a utilizar a estos factores angiogénicos como importantes biomarcadores, que han sido empleados en modelos de predicción de PE en el primer trimestre del embarazo. Cabe aclarar que también se utilizan en otros trimestres para la predicción de PE, pero no es tema de esta revisión.

Otro biomarcador ampliamente estudiado es la proteína A placentaria asociada con el embarazo (PAPP-A, por su sigla en inglés), que es una glucoproteína secretada por la placenta, que se utiliza para el estudio de las anomalías cromosómicas en el primer trimestre del embarazo. Valores bajos de PAPP-A se han correlacionado con mayor riesgo de presentar PE.¹⁸

Es importante aclarar que el valor predictivo de los biomarcadores *per se* es escaso, por lo que es necesaria su combinación con otras evaluaciones para mejorar su sensibilidad y especificidad.¹⁹

Un punto para considerar cuando se efectúa la determinación de los biomarcadores, es que sus valores están influenciados por la edad gestacional, el peso, la raza, el método de concepción utilizado y las condiciones médicas de la paciente, así como del instrumento utilizado para la medición. El método de estandarización que se utiliza en los modelos de detección se expresa como múltiplos de los valores medios (MoM, por su sigla en inglés).

Para las determinaciones de PIGF y sFLT-1, se obtienen MoM a partir de modelos de regresión. Esto se utiliza de igual manera para el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (IPAU).

Presión arterial media

Con respecto al examen físico, ha surgido que la determinación de la presión arterial media (PAM) sea parte de la evaluación de riesgo para PE. La fórmula es la siguiente: $PAM: PAD + (PAS - PAD)/3$. La PAM ha mostrado ser mejor predictor de la PE de inicio temprano.²⁰

Es importante tener en cuenta que, al igual que lo que sucede con los biomarcadores, la PAM depende de otras características vinculadas a la madre, las más importantes de las cuales son el peso y el antecedente de HTA crónica. Estas dos covariables deben tenerse en cuenta en la utilización de estrategias de evaluación de riesgo y detección de PE. Para ello, se ha sugerido la estandarización de los niveles de PAM y expresarlos a través de MoM normal.²¹

Para la determinación de los valores de PAS y PAD, mediante los cuales se realizará el cálculo de

PAM, debe efectuarse la toma de la PA en forma correcta, acorde con las guías nacionales e internacionales. La paciente debe estar correctamente sentada (con la espalda apoyada en el respaldo, las piernas descruzadas y apoyadas en el piso), el brazo completamente apoyado y a la altura del corazón, y no hablar durante los registros de PA. También hay que tener presente que el brazaletes utilizado debe ser el adecuado para el perímetro de brazo de la paciente, cubriendo el 80% de dicho perímetro, y que deben utilizarse dispositivos validados automáticos o semiautomáticos.¹⁴

La forma ideal para calcular la PAM consiste en que a la paciente se le haga, en forma simultánea, dos tomas de PA en ambos brazos. La PAM se calcula con el promedio de esas 4 mediciones.²²

La guía de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) plantea que el abordaje con evidencia de buena calidad y grado fuerte de recomendación es el descrito previamente. Sin embargo, da la posibilidad de un abordaje pragmático con una calidad de evidencia moderada y con una recomendación condicional, que consiste en medir la PA en un brazo, con dos determinaciones con un intervalo de 1 minuto entre cada una. Para la determinación final de la PAM se utilizará el promedio de las dos mediciones.¹⁴

Un estudio llevado a cabo en Brasil, en 733 mujeres, encontró que el uso de la PAM asociado con los FR maternos, permitió una tasa de detección de PE temprana del 67%, con una tasa de falsos positivos (FP) del 10%; mientras que, si se utilizaban los FR maternos únicamente, la tasa de detección fue del 43%.²³ Esta aproximación tiene la ventaja de ser económica, de no requerir de tecnología compleja y de poder ser utilizada en cualquier ámbito de salud.

Ecografía Doppler de las arterias uterinas

La ecografía Doppler es una herramienta que ha demostrado ser útil como instrumento para la predicción de PE en el primer trimestre de gestación. Esto se fundamenta en el hecho de que el aumento del IPAU es la consecuencia de una falla en la remodelación de las arterias espiraladas durante la placentación.

La técnica consiste en realizar un eco Doppler de la arteria uterina, vía transabdominal, entre la semana 11 y la semana 13 de gestación. Una vez identificada la arteria uterina, y habiéndose obtenido 3 ondas consecutivas similares, se calcula el índice de pulsatilidad (IP) Medio: $(IP \text{ derecho} + IP \text{ izquierdo})/2$.²⁴

Los resultados obtenidos de la medición se estandarizan a valores de MoM a partir de modelos de regresión.

La evidencia actual sugiere que el IPAU promedio de ambas arterias es el índice elegido por su superioridad frente a otros en la detección de la PE en el primer trimestre. Un valor mayor del percentil 90 del IPAU detecta el 48% de las mujeres que presentan PE temprana, y el 26% de cualquier tipo de PE, con una tasa de FP del 10%.²⁴

Pruebas combinadas

Para aumentar la tasa de predicción de aparición de PE, varios estudios analizaron la combinación de marcadores bioquímicos, biofísicos, o ambos, con la ecografía Doppler de la arteria uterina. El criterio para su aplicación es que la combinación de dos o más marcadores independientes debería potencialmente aumentar la probabilidad de derivar algoritmos predictivos adecuados en el primer trimestre del embarazo.

Se han desarrollado diferentes modelos de probabilidad para tal fin:

Modelos de predicción basados en la probabilidad: se basan en el uso de los FR maternos complementados con datos del examen físico, o la combinación de estos con la determinación de biomarcadores. Mediante modelos de regresión logística se ajustan las variables para poder predecir el riesgo de PE. Si bien estos modelos permiten calcular el riesgo individual de cada paciente, y no solo si es de alto o bajo riesgo, como cuando se utilizan únicamente los FR, presentan limitaciones. Estas son que no permite seleccionar valores de corte para cada edad gestacional para clasificar la gravedad de la PE, no tienen en cuenta el efecto que produce el incremento en los biomarcadores en relación con la gravedad de la enfermedad y no pueden agregar otros biomarcadores solicitados en otras etapas de la gestación.²⁵

Una revisión sistemática que evaluó la calidad de los modelos de regresión logística para predecir el riesgo PE en el primer trimestre, incluido el Doppler de la arteria uterina como predictor entre otras variables independientes, observó que el principal inconveniente comunicado en estos estudios es que, en todos los casos, no se cumplía con las recomendaciones metodológicas y, por lo tanto, esto podía afectar la fiabilidad y la validez de los resultados.²⁶

Modelos de riesgo competitivo: este modelo pareciera ser el más útil como predictor de PE, y fue el que se utilizó en el estudio *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (ASPREE).²⁷ Este modelo combina las características maternas y la historia médica y obstétrica, con los marcadores biofísicos y bioquímicos entre las semanas 11 y 13 de gestación.

Este enfoque aplica el teorema de Bayes, que supone que, si el embarazo continuara indefinidamente, todas las mujeres experimentarían PE, y que si lo hacen o no antes que suceda el parto, dependerá de la contribución de los factores maternos, del examen físico (con los parámetros del Doppler) y de los niveles de biomarcadores.

De este modo, en embarazos con bajo riesgo de PE, la distribución de la edad gestacional se desplaza hacia la derecha, lo que significa que, en la mayoría de los embarazos, el parto ocurrirá antes de la aparición de PE. En embarazos de alto riesgo, la distribución se desplaza a la izquierda y, en consecuencia, una edad gestacional media menor aumenta el riesgo para PE (Figura 1).

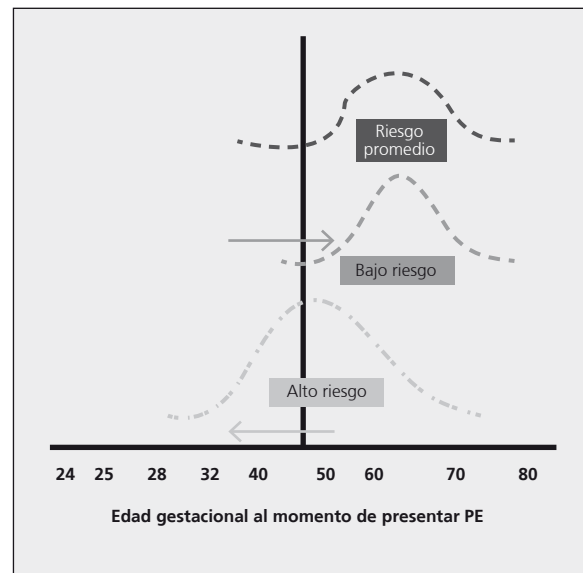


Figura 1. Curvas de distribución de riesgo de preeclampsia según la edad gestacional.

Curvas de riesgo de presentar preeclampsia (PE) según riesgo promedio (negro), bajo (gris oscuro) o alto (gris claro), y edad gestacional (semanas). Modificado de Poon et al. (FIGO); *Int J Gynaecol Obstet* 2019.¹⁴

La mayor ventaja de este nuevo modelo, en comparación con los modelos previos, es que ofrece la opción de seleccionar en cualquier momento de la gestación el riesgo de presentar PE, aunque es más efectivo para predecir la PE de inicio temprano que la de inicio tardío.²⁸ Además, es un modelo dinámico que puede utilizarse modificando las variables a medida que avanza la gestación, pudiendo, además, agregar nuevos biomarcadores o actualizando sus niveles si se volvieron a determinar en una misma paciente.

La calculadora de este nuevo modelo está disponible de forma gratuita en <https://fetalmedicine>.

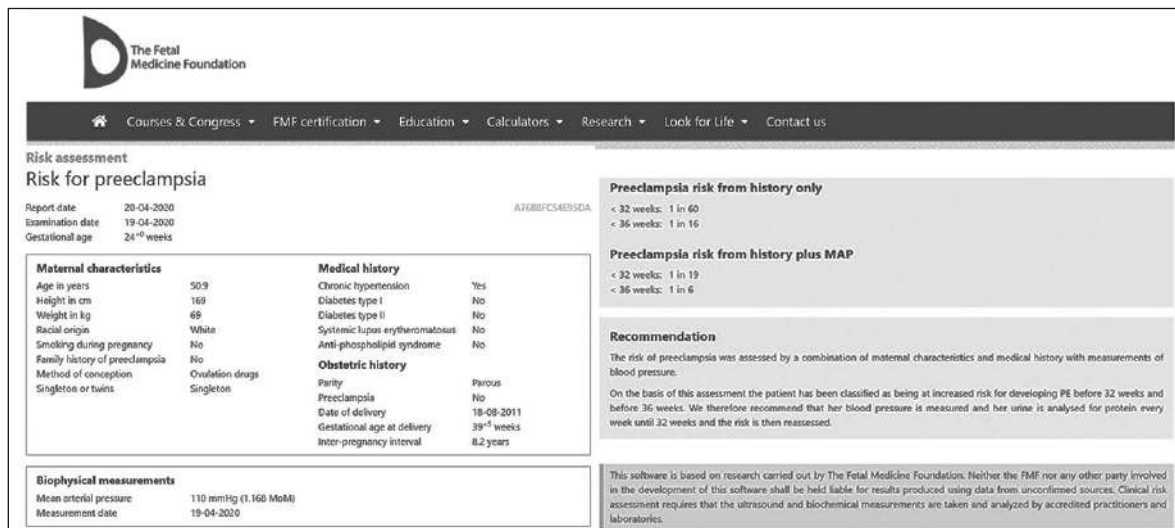


Figura 2. Modelo de estimación de riesgo de acceso electrónico.

Ejemplo de calculadora de riesgo electrónico, disponible para acceder a través de una página web o de una aplicación instalada en el teléfono móvil, diseñada para estimar el riesgo de presentar preeclampsia de la paciente en evaluación.

Tabla 3. Recomendaciones de estrategias de detección y reconocimiento de preeclampsia.

GU A	RECOMENDACIONES E INICIO DE USO DE AAS
ACOG ¹⁰	Menciona que falta evidencia para poder recomendar una estrategia de detección, por lo tanto, la recomendación para el uso de AAS se tomará solo sobre la base de los FR maternos (Tabla 1).
ISSHP ²	Recomiendan la utilización de los FR maternos + medición de la PA + parámetros del Doppler obstétrico para seleccionar cuáles pacientes serán beneficiadas con el uso de AAS, cuando esta estrategia pueda estar integrada al sistema de salud. Aclara que todavía falta establecer la relación costo-efectividad de este método. Las pacientes con FR para PE (Tabla 1) deben recibir profilaxis con AAS. Pacientes de bajos y medianos ingresos: recomiendan que la administración de AAS se indique a las pacientes con FR (Tabla 1).
NICE ²⁹	Aclara que la guía no hace recomendaciones sobre ninguna estrategia de detección, y que estas están siendo evaluadas por el <i>United Kingdom National Screening Committee</i> . Recomienda utilizar los FR (Tabla 1) para la indicación de AAS.
Consenso Argentino ³¹	Recomienda la profilaxis en las mujeres con FR elevados (Tabla 1). No menciona ninguna recomendación sobre alguna estrategia de detección.
FIGO ¹³	Recomienda la detección de alto riesgo para PE temprana en el primer trimestre de gestación en todas las embarazadas, teniendo en cuenta los FR materno y los valores de PA. Los biomarcadores ofrecen una potencial herramienta para el diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz; sin embargo, se requiere más evidencia de su aplicabilidad en todas las poblaciones y grupos étnicos. La utilización de la combinación de biomarcadores + PAM + IPAU ha mostrado utilidad para la detección de alto riesgo de PE, pero se necesitan más estudios para definir su papel adicional en la predicción de PE temprana en el primer trimestre. Se sugiere como la mejor recomendación para la detección de PE temprana (entre las semanas 11 y 13): características maternas y obstétricas maternas + medición de la PAM ± determinación de PIGF ± IPAU. Estos dos últimos parámetros dependen de la disponibilidad de recursos de que se disponga. La medición de PAPP-A es útil si no se dispone del PIGF o del IPAU. Las mujeres que presenten un valor mayor o igual a 1/100 basado en la prueba combinada del primer trimestre, recibirán la profilaxis con AAS.
ISUOG ²⁴	Para la detección de PE debe utilizarse el IPAU (Grado de Recomendación: B). El IPAU se puede evaluar entre las semanas 11 y 13, ya sea por vía transabdominal o transvaginal, de acuerdo con las preferencias locales y los recursos: <ul style="list-style-type: none"> • Se debe seguir una metodología estandarizada, descrita en esta guía, para la evaluación de las arterias uterinas. • Dado que los FR maternos pueden afectar el IPAU, su inclusión en un modelo de detección multifactorial debería, siempre que sea posible, preferirse sobre su uso como una prueba independiente, con valores de corte absolutos (Grado de Recomendación: B).

AAS, ácido acetilsalicílico; ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*; FR, factores de riesgo; ISSHP, *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*; PA, presión arterial; PE, preeclampsia; NICE, *The National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido); FIGO, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; PAM, presión arterial media; PIGF, factor de crecimiento placentario; IPAU, Índice de Pulsatilidad de la Arteria Uterina; PAPP-A, proteína A placentaria asociada con el embarazo; ISUOG, *The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.

org/research/eval/preeclampsia, y la misma versión también está disponible en la Aplicación Móvil (App) The Fetal Medical Foundation o FMF©. De esta manera, tanto a través de una página electrónica, adaptada para *World Wide Web* (www), o una aplicación instalada en un dispositivo móvil, ambas diseñadas de manera idéntica, se puede realizar el

cálculo del riesgo de presentar PE, ingresando en forma digital la información de la paciente en evaluación (Figura 2).

Este algoritmo fue corroborado por varios estudios que también demostraron su efectividad.²⁹ Cuando se evaluó el índice de detección de este modelo en un estudio realizado en 8775 mujeres,

se encontró que el índice de detección de PE < 32 semanas fue del 100%, de PE < 37 semanas fue del 75% y de PE ≥ 37 semanas fue del 43%, con un 10% de FP.³⁰ En otro estudio, en una población de Estados Unidos, se demostró que el índice de detección de PE temprana fue del 85% y de PE después de la semana 37 fue de entre el 52% y el 60%, con 5% y 10% de FP, respectivamente.³¹

El problema se plantea cuando se analiza la relación costo-beneficio en países de bajos y medianos ingresos. En país de altos ingresos este modelo ha mostrado ser rentable.

En países con recursos económicos limitados, estos modelos tienen dificultades en la implementación, evaluación y sostenibilidad, por lo cual se requiere mayor investigación para avalar su utilización. Otro punto a considerar es que se requiere la validación en otras poblaciones étnicas, todavía no evaluadas.

Esto ha generado que no haya una recomendación sobre cuál es la estrategia específica que deba utilizarse y, en consecuencia, cada sociedad científica ha establecido sus lineamientos (Tabla 3).

Conclusión final y recomendaciones

Dada la incidencia de los THE, todas las embarazadas deberían contar con algún método de detección para poder predecir la aparición de PE.

Esta estrategia tiene como principal objetivo identificar a las pacientes con mayor riesgo de manifestar PE, que se beneficiarán de la administración de AAS en forma temprana, así como de un seguimiento médico frecuente para prevenir las complicaciones materno-fetales.

El método para utilizar dependerá de los lineamientos locales, teniendo en consideración los recursos de salud disponibles para tal fin en cada sitio de atención.

En esta revisión se mostraron las diferentes formas de abordaje planteadas hasta el momento por las sociedades científicas nacionales e internacionales; no obstante, como en otros temas vinculados con la HTA y el embarazo, aún es necesario disponer de mayor cantidad de estudios de calidad para tomar las mejores decisiones para nuestras pacientes y su descendencia.

Referencias bibliográficas

- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2:e323-333, 2014.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 13:291-310, 2018.
- Pizzorno JA, Rivero MI, Perna ER. Hipertensión Arterial y Embarazo. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Fascículo de Actualización 2011. Fascículo 04. Disponible en <http://www.saha.org.ar/pdf/fasciculos/cuadernillos-de-actualizacion-fasciculo-04.pdf>.
- Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, et al. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev* 2016. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007>.
- Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 10(2):e003497, 2017.
- Cunningham MW Jr, LaMarca B. Risk of cardiovascular disease, end-stage renal disease, and stroke in postpartum women and their fetuses after a hypertensive pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 315(3):R521-R528, 2018.
- Duckitt K1, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 330(7491):565, 2005.
- Katsi V, Felekos I, Siristatidis C, et al. Preeclampsia: What does the father have to do with it? *Curr Hypertens Rep* 17(8):60, 2015.
- Hercus A, Dekker G, Leemaqz S. Primipaternity and birth interval: independent risk factors for preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 33(2):303-306, 2020.
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 133(1):e1-e25, 2019.
- LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 161(11):819-826, 2014.
- Forcada P, Cuffaro P, Brandani L. Manejo de hipertensión arterial y embarazo. Libro de recomendaciones de práctica clínica. *Rev Arg Cardiol* 85(4):1-130, 2017.
- Hypertension in pregnancy: Diagnosis and Management. NICE guideline. 25 June 2019. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet* 146(3):390-391, 2019]. *Int J Gynaecol Obstet* 145(Suppl 1):1-33, 2019.
- Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, et al. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 35(3):280-294, 2016.
- Duhig KE, Shennan AH. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia [published correction appears in *F1000Prime Rep*. 2015;7. pii: 24.1. doi: 10.12703/P7-24.1] *F1000Prime Rep*. 2015;7:24. Published 2015 Feb 3. doi:10.12703/P7-24.

17. García IH, López Jiménez AE. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la Preeclampsia. *Diagn Prenat* 22(2):32-40, 2011.
18. Stamatopoulou A, Cowans NJ, Matwejew E, et al. Placental protein-13 and pregnancy-associated plasma protein-A as first trimester screening markers for hypertensive disorders and small for gestational age outcomes. *Hypertens Pregnancy* 30(4):384-395, 2011.
19. Kar M. Role of biomarkers in early detection of preeclampsia. *J Clin Diagn Res* 28(4):BE01-BE4, 2014.
20. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, et al. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47(5):573-579, 2016.
21. Wright A, Wright D, Ispas CA, et al. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(6):698-706, 2015.
22. Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, et al. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 31:42-48, 2012.
23. Rocha RS, Alves JAG, Maia E, et al. Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 45(7):843-849, 2017.
24. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 53(1):7-22, 2019.
25. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol pii: S0002-9378(19)32618-3*, 2019. [Epub ahead of print].
26. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 122(7):904-914, 2015.
27. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 377(7):613-622, 2017.
28. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers [published correction appears in *Fetal Diagn Ther* 34(1):43, 2013]. *Fetal Diagn Ther* 33(1):8-15, 2013.
29. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 214:103.e1-103.e12, 2016.
30. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 49:751-755, 2017.
31. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol* 218(1):126.e1-126.e13, 2018.

Comparación entre presión arterial de consultorio, central, domiciliaria y ambulatoria para predecir masa ventricular izquierda

Autor: Dr. Lucas S. Aparicio, Médico

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

Aparicio describe para SIIC su artículo **Comparación entre presión arterial de consultorio, central, domiciliaria y ambulatoria para predecir masa ventricular izquierda**. Aparicio LS, Barochiner J, Peuchot VA, Giunta DH, Martínez R, Morales MS, et al., editado en *Hipertensión y Riesgo Vascular* 36(1):5-13, Ene-Mar 2019. La colección en papel de *Hipertensión y Riesgo Vascular* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2020. Indizada por Index Medicus, Medline, Scopus y SIIC *Data Bases*.

Resulta llamativo que aún hoy todavía exista controversia sobre qué método de medición de la presión arterial predice de manera más precisa la masa ventricular izquierda. Sobre todo en estos últimos años, en los que surgió como novedad la medición de la presión aórtica central. La evidencia que sugiere superioridad de las mediciones centrales sobre las braquiales resulta, por lo menos, contradictoria.

Nuestro objetivo en este caso fue comparar la asociación de diferentes formas de medir la presión dentro y fuera del consultorio con masa ventricular izquierda, en pacientes que asistieron a nuestro centro, que está especializado en hipertensión arterial, y fueron a medirse la presión central. Analizamos las correlaciones entre masa ventricular izquierda y presión sistólica a nivel central y braquial en consultorio, en el domicilio y ambulatoria de 24 h. Luego, realizamos un análisis de regresión lineal para evaluar la asociación independiente de cada método con la masa ventricular izquierda.

Como resultado, en 824 pacientes tratados y en 123 no tratados las diferencias entre correlaciones no fueron significativas, aunque las lecturas tomadas fuera del consultorio tuvieron mejores asociaciones. En los modelos ajustados, por cada 10 mm Hg de aumento en la presión sistólica domiciliaria, la masa ventricular aumentó 10 g/m² (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3.7 a 27; p = 0.01; R² ajustado: 0.38), y para la presión sistólica ambulatoria de 24 h aumentó 2.3 g/m² (IC 95%: 0.76 a 3.9;

p < 0.01; R² ajustado: 0.15) en pacientes tratados y no tratados, respectivamente. La asociación de la presión arterial sistólica con la masa ventricular izquierda fue explicada mejor por la monitorización domiciliaria y ambulatoria de 24 h, más que con las mediciones de consultorio en pacientes tratados y no tratados, respectivamente. En el consultorio, sin embargo, la presión central no fue superior a la braquial.

En definitiva, lo que muestran nuestros resultados respecto a la superioridad de las mediciones ambulatorias confirman algo que ya se encuentra aceptado universalmente. Aunque las guías clínicas¹ sigan promoviendo el uso de mediciones en consultorio como principal herramienta para tomar decisiones en el tratamiento y manejo de la hipertensión arterial, existe evidencia suficiente que demuestra que tanto la monitorización domiciliaria como la monitorización ambulatoria de 24 horas son mejores predictores de daño de órgano blanco y pronosticadores de riesgo cardiovascular.²⁻⁶

Por otro lado, nuestros resultados sugieren que la presión central en el consultorio sería un estímulo menor para el ventrículo izquierdo que la presión sistólica braquial. Esto resulta controvertido en el contexto de estudios con resultados discrepantes,⁷⁻¹⁷ y se considera muy necesaria la promoción de nuevos estudios que terminen de aclarar el valor de este tipo de mediciones para poder adoptar las conductas necesarias dentro del marco de la salud.

Referencias bibliográficas

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al., Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31:1281-1357, 2013.
2. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 30:1289-1299, 2012.
3. Asayama K, Thijs L, Brguljan-Hitij J, Niiranen TJ, Hozawa A, Boggia J, et al., International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) investigators. Risk stratification by self-measured home blood pressure across categories of conventional blood pressure: a participant-level meta-analysis. *PLoS Med* 11:e1001591, 2014.
4. Imai Y, Hosaka M, Elnagar N, Satoh M. Clinical significance of home blood pressure measurements for the prevention and management of high blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 41:37-45, 2014.
5. Li Y, Wei F-F, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, et al., International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation* 130:466-474, 2014.
6. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 111:1777-1783, 2005.
7. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 28:384-388, 2010.
8. Weber T, Wassertheurer S, Schmidt-Trucksäss A, Rodilla E, Ablasser C, Jankowski P, et al. Relationship between 24-hour ambulatory central systolic blood pressure and left ventricular mass: a prospective multicenter study. *Hypertension* 70:1157-1164, 2017.
9. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, Kollias GE, Konstantonis GD, Nasothimiou E, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens* 32:1805-1814, 2014.
10. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 67:183-190, 2016.
11. Chi C, Yu X, Auckle R, Lu Y, Fan X, Yu S, et al. Hypertensive target organ damage is better associated with central than brachial blood pressure: The Northern Shanghai Study. *J Clin Hypertens* 19:1269-1275, 2017.
12. Pini R, Chiara Cavallini M, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population. *J Am Coll Cardiol* 51:2432-2439, 2008.
13. Lindroos AS, Langén VL, Kantola I, Salomaa V, Juhanoja EP, Sívén SS, et al. Relation of blood pressure and organ damage: comparison between feasible, noninvasive central hemodynamic measures and conventional brachial measures. *J Hypertens* (e-pub ahead of print 20 February 2018; doi:10.1097/HJH.0000000000001688).
14. de la Sierra A, Pareja J, Fernández-Llama P, Armario P, Yun S, Acosta E, et al. Twenty-four-hour central blood pressure is not better associated with hypertensive target organ damage than 24-h peripheral blood pressure. *J Hypertens* 35:2000-2005, 2017.
15. Pérez-Lahiguera FJ, Rodilla E, Costa JA, González C, Martín J, Pascual JM. Relationship of central and peripheral blood pressure to left ventricular mass in hypertensive patients. *Rev Esp Cardiol* 65:1094-1100, 2012.
16. Yang W-Y, Mujaj B, Efremov L, Zhang Z-Y, Thijs L, Wei F-F, et al. ECG voltage in relation to peripheral and central ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 31:178-187, 2018.
17. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al., CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 113:1213-1225, 2006.

Efecto de la exposición crónica de marihuana sobre la función cardíaca en *Drosophila*

Autora: Dra. Paola Ferrero, Doctora en Ciencias Naturales, Investigadora Adjunta del CONICET, Profesora Asociada de Farmacogenética, Universidad Nacional del Noroeste.

Institución: Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Ferrero describe para SIIC su artículo **Inhalation of marijuana affects *Drosophila* heart function**. Gómez IM, Rodríguez MA, Santalla M, Kassis G, Colman Lerner JE, Aranda JO, et al., editado en *Biology Open* 8(8), Ago 2019, pii: bio044081. doi: 10.1242/bio.044081. La colección en papel de *Biology Open* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2020. Indizada por Medline, PubMed, Scopus y SIIC Data Bases.

El interés creciente sobre los usos terapéuticos de la marihuana en afecciones como dolor crónico, epilepsia refractaria, enfermedad de Parkinson, y síntomas derivados del tratamiento oncológico, entre otras, ha promovido su estudio desde múltiples enfoques. La vía de administración (digestiva, inhalatoria, rectal, transdérmica), la genética de la planta y el tipo de producto (flor, aceite, tintura, resina o componente sintetizado en laboratorio) influyen sustancialmente en los resultados. Estudios epidemiológicos, ensayos clínicos e informes de casos muestran asociaciones entre el consumo de cannabinoides y el tratamiento de los síntomas, pero los mecanismos de acción de estos compuestos en el organismo son menos conocidos. Por lo tanto, los ensayos en modelos con animales son adecuados para explorarlos.

El impacto cardiovascular del consumo agudo de cannabinoides incluye aumento de la frecuencia y del gasto cardíacos, reducción de la resistencia vascular periférica y ligero aumento de la presión. El consumo crónico incrementa los riesgos cardiovasculares en pacientes con arritmias y enfermedad coronaria.^{1,2} Sin embargo, estudios en modelos con animales informaron que los cannabinoides pueden cumplir un papel cardioprotector en el daño inducido por isquemia/reperfusión.^{3,4}

El presente trabajo de investigación muestra el impacto de la exposición crónica a la marihuana sobre la función cardíaca, en el modelo de estudio

Drosophila melanogaster. La mosca de la fruta, conocida por sus ventajas en estudios genéticos, permite reproducir características de enfermedades humanas como la enfermedad de Parkinson, la epilepsia, la diabetes, la obesidad y las miocardiopatías. Demostramos que la vaporización de moscas adultas sanas con una cepa de cannabis con alto contenido de tetrahidrocannabinol (THC) durante 6 a 8 días aumentó el índice de arritmias, mientras que la exposición durante 11 a 13 días aumentó la contractilidad. La aplicación de los cannabinoides no modificó la supervivencia, pero sí el comportamiento de las moscas tratadas. Este estudio aporta la primera evidencia de la acción de los cannabinoides en este modelo, mostrando un efecto negativo y uno beneficioso, según el tiempo de exposición. Si bien *Drosophila* no posee los receptores conocidos en el ser humano que median la respuesta a cannabinoides, CB1R y CB2R, este organismo contiene endocannabinoides en su hemolinfa o fluido interno.⁵ Es posible que otros receptores o vías no exploradas aún medien las respuestas cardíacas a estos compuestos.

Otro aspecto a considerar son las interacciones de los cannabinoides con otras sustancias. *Drosophila* es un modelo en el que se han explorado efectos de la cocaína, el alcohol, las metanfetaminas, la cafeína y la nicotina.⁶ Además, existen mutantes en *Drosophila* de genes relacionados con afecciones ante las cuales los cannabinoides han mostrado me-

jorar los síntomas en pacientes, pero se desconoce su acción sobre otros órganos. Por ejemplo, algunas personas con enfermedad de Parkinson presentan mayor riesgo de manifestar miocardiopatía, enfermedad de la arteria coronaria, arritmias, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. En ciertos tipos de epilepsia, la enfermedad cardiovascular parece contribuir significativamente al aumento de la mortalidad, y muchos fármacos antiepilépticos poseen efectos proarritmogénicos y aterosclerogénicos. Un modelo de moscas que presenta una microdelección del gen *DJ-1* reproduce el fenotipo de Parkinson, mientras que la línea de moscas UAS-eag.DN.EKI, que posee una variable mutante del gen *ether-ago*

go que codifica para un canal de potasio modulado por nucleótidos cíclicos, constituye un modelo de epilepsia.

En resumen, el presente trabajo potencia el uso de *Drosophila* como una plataforma para rastreos farmacológicos y estudios de las vías de señalización de los cannabinoides. El uso de mutantes en los genes de interés y la utilización de líneas transgénicas que reproduzcan fenotipos de enfermedades para las cuales los cannabinoides son una alternativa terapéutica, pueden constituir un aporte relevante de este modelo de estudio, con el fin de conocer las acciones de los cannabinoides en los sistemas biológicos.

Referencias bibliográficas

1. Durst R, Lotan C. The potential for clinical use of cannabinoids in treatment of cardiovascular diseases. *Cardiovasc Ther* 29(1):17-22, 2011.
2. DeFilippis EM, Bajaj NS, Singh A, Malloy R, Givertz MM, Blankstein R, et al. Marijuana use in patients with cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 75(3):320-332, 2020.
3. Waldman M, Hochhauser E, Fishbein M, Aravot D, Shainberg A, Sarne Y. An ultra-low dose of tetrahydrocannabinol provides cardioprotection. *Biochem Pharmacol* 85(11):1626-1633, 2013.
4. Li Q, Guo H, Moslov L, Qiao X, Zhou J, Zhang Y. Mitochondrial permeability transition pore plays a role in the cardioprotection of CB2 receptor against ischemia-reperfusion injury. *Can J Physiol Pharmacol* 92(3):205-214, 2014.
5. Khaliullina H, Bilgin M, Sampaio J, Shevchenko A, Eaton S. Endocannabinoids are conserved inhibitors of the Hedgehog pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(11):3415-3420, 2015.
6. De Nobrega AK, Lyons L. *Drosophila*: an emergent model for delineating interactions between the circadian clock and drugs of abuse. *Neural Plast* 2017:4723836. doi: 10.1155/2017/4723836.

Adhesión al tratamiento con fármacos antihipertensivos en Argentina: un estudio multicéntrico

Autor: Dr. Pedro Grosse, Médico

Institución: Centro Privado de Cardiología, Tucumán, Argentina.

Grosse describe para SIIC su artículo **Adherence to antihypertensive drug treatment in Argentina: A multicenter study**. Espeche W, Salazar M, Sabio R, Díaz A, Leiva Sisniéguez C, Olano D, et al., editado en *Journal of Clinical Hypertension* (Greenwich) 2020 Feb 17. doi: 10.1111/jch.13830. La colección en papel de *Journal of Clinical Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2010. Indizada por MEDLINE, Index Medicus y **SIIC Data Bases**.

La falta de adhesión terapéutica al tratamiento antihipertensivo es un importante desafío actual y, según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia es cercana al 50%. En nuestro país, no ha sido suficientemente evaluada la adhesión, como tampoco las variables que influyen a este problema de salud. Por lo tanto, desde el “Grupo de Trabajo en Epidemiología de SAHA” nos planteamos determinar la prevalencia de adhesión al tratamiento farmacológico antihipertensivo e identificar las variables asociadas con la no adhesión. Para esto llevamos a cabo, entre marzo y agosto de 2019, el primer estudio multicéntrico con una amplia representación de la geografía nacional. Se dividieron los 12 centros de acuerdo con las siguientes zonas geográficas: 1) Buenos Aires: Tandil, La Plata y Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Provincia de Buenos Aires); 2) Patagonia: Calafate (Provincia de Santa Cruz) y Santa Rosa (Provincia de La Pampa); 3) Mesopotamia: Concordia (Provincia de Entre Ríos), Formosa (Provincia de Formosa) y Posadas (Provincia de Misiones); 4) Central: Mendoza (Provincia de Mendoza) y Rosario (Provincia de Santa Fe), y 5) Noroeste: Santiago del Estero (Provincia de Santiago del Estero) y San Miguel de Tucumán (Provincia de Tucumán).

Fueron evaluados 1111 individuos (62 ± 12 años, 49.4% mujeres) con hipertensión arterial y bajo tratamiento farmacológico durante al menos 6 meses, los cuales realizaron un cuestionario sobre nivel educativo, factores de riesgo y tipo de tratamiento antihipertensivo. Se realizaron 3 mediciones de la presión arterial y se evaluó el nivel de adhesión mediante el cuestionario autoadministrado de Morisky

(MMAS-8). Según el puntaje se clasificaron en tres niveles de adhesión: alta, media y baja (> 8 , $6-8$ y < 6 , respectivamente).

La prevalencia de alta adhesión fue del 56.1%, mientras que la adhesión media y la baja representaron el 29.6% y el 14.3%, respectivamente (similares en las distintas áreas). Los pacientes que presentaron alta adhesión tuvieron mayor prevalencia de hipertensión arterial controlada (64.2% vs. 42.8% de adhesión baja y 42.2% de adhesión media). Por otro lado, las variables que se asociaron con media y baja adhesión fueron el sexo femenino, ser fumadores y el nivel educativo más bajo.

Analizando cuales de las variables tuvieron riesgo independiente de alta adhesión, solo el nivel educativo alto (secundario o superior) (*odds ratio* [OR]: 3.47, intervalo de confianza [IC] del 95%: 2.68 a 4.49) y, en forma inversa, el tratamiento con diuréticos (OR: 0.64, IC 95%: 0.47 a 0.88) demostraron significación estadística.

Entre las causas de la falta de adhesión, la más frecuente fue por olvido de la ingesta de medicamentos. Este es un dato interesante para considerar, ya que el mayor uso de recordatorios, como alarmas, la telemedicina y los regímenes terapéuticos menos complejos podrían mejorar la adhesión.

Finalmente, si bien estos resultados no deben ser extrapolados a la población general (estudio realizado en una población médica especializada en hipertensión), más de la mitad de nuestros pacientes hipertensos tuvieron un nivel de adhesión bajo-medio. Este problema podría mejorar aumentando el nivel de educación y, quizás, con simples cambios de conductas en nuestra práctica profesional.

Hydrochlorothiazida *versus* clortalidona: comparación de eventos cardiovasculares y seguridad

Autor: Dr. Eliseo H. Ferrari, médico clínico; Jefe de Servicio de Clínica Médica; Profesor Adjunto de Farmacología Aplicada; Prof. Adjunto Medicina Interna B

Institución: Servicio de Clínica Médica, Hospital Interzonal de Agudos General San Martín; Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata; Facultad de Ciencias Médicas, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina.

Las tiazidas son antihipertensivos eficaces, logran el control de la presión arterial en más de la mitad de los pacientes y reducen complicaciones y mortalidad. Esto, sumado a su bajo costo, las convierte en fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), o bien en agentes añadidos en tratamientos combinados. La hidroclorotiazida es la más prescrita entre las tiazidas, aunque se duda de su eficacia, comparada con la clortalidona.

Si bien la hidroclorotiazida suele ser la más prescrita entre los diuréticos, algunos estudios sugieren que la clortalidona debería ser de elección, dado su mayor vida media y evidencias de reducción de eventos. Sin embargo, las evidencias en favor de la clortalidona surgen de comparaciones indirectas.

En este estudio de carácter observacional y retrospectivo de cohortes, se analizó la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes que iniciaban un tratamiento con diuréticos por la presencia de HTA. Se reclutaron 14 104 pacientes que

emplearon clortalidona y 287 390 que utilizaron hidroclorotiazida. No se demostraron diferencias en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), fallo de bomba y suma de eventos, entre ambos fármacos (*hazard ratio* [HR]: 1.00; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.85 a 1.17). Con respecto a la seguridad, la clortalidona se asoció con mayor riesgo de hipopotasemia (riesgo relativo [RR]: 2.72; IC 95%: 2.38 a 3.12), hipomagnesemia, hiponatremia y diabetes tipo 2 (RR: 1.21; IC 95%: 1.12 a 1.30). Si bien es un estudio de carácter observacional, aporta información sobre el uso de diuréticos en el mundo real. Al momento no existen evidencias firmes que permitan seleccionar a la clortalidona como el diurético de elección. Hay ensayos clínicos con estos dos fármacos, comparados con placebo, pero no hay comparaciones directas entre ambos. Por lo tanto, hasta el presente no podemos concluir de manera firme que la clortalidona aporta mayores ventajas por sobre la hidroclorotiazida.

Comentario realizado por el **Dr. Eliseo Ferrari** sobre la base del artículo *Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension*, de los autores Hripsak G, Suchard MA, Shea S, Chen R, You SC, Pratt N, et al., integrantes de Department of Biomedical Informatics, Columbia University Medical Center, New York, EE.UU. El artículo original fue publicado por *JAMA Intern Med* 180(4):542-551, 2020.



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

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

TEMISARTÁN

LOSARTÁN

Efecto Gradual
y Sostenido en el
Control de la HTA



TEMISARTÁN
LOSARTÁN

50
100

Presentaciones:

Temisartán 50 mg y 100 mg
x 30 comprimidos recubiertos

TEMISARTÁN
LOSARTÁN
HIDROCLOROTIAZIDA

DIUR

Presentaciones:

Temisartán Diur 50/12,5 mg y 100/25 mg
x 30 comprimidos recubiertos



IOMA



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica



NICORVAS

VALSARTÁN 80/160mg/A/DIUR

Máxima Protección Cardiovascular



Nicorvas demostró ser superior a Amlodipina en la reducción de la H.V.I. y de la albuminuria



Mayor afinidad que Losartan por el receptor tipo 1 de la angiotensina II y en una toma diaria



Nicorvas supera a Amlodipina en la prevención del A.C.V. en pacientes con patología previa



Creciente y predecible efecto antihipertensivo con el incremento de la dosis



Presentaciones:

Nicorvas: 80 y 160 mg x 30 comp. rec.

Nicorvas A: 160 mg/5 mg x 30 comp. rec.

Nicorvas Diur: 80 mg/12.5 mg x 30 comp. rec.
160 mg/25 mg x 30 comp. rec.



UNA TOMA DIARIA