



### Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

### Artículos de revisión

- Desenmascarando el rol del anión cloruro en la etiopatogenia de la hipertensión arterial

### Comentados por sus autores

- Valores de corte de indicadores antropométricos para hipertensión e hiperglucemia en adultos argentinos
- Hipertensión Arterial en jóvenes transgénero

### Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Diuréticos tiazídicos: hidroclortiazida frente a simil tiazidas: ¿el fin de la polémica?
- Buscando la hipertensión enmascarada no controlada: ¿MDPA y MAPA son similares?

# Revista Hipertensión Arterial

## Consejo Editorial

**Dirección Ejecutiva**  
Dra. Mariela Gironacci

**Dirección Científica**  
Dra. Analía Tomat  
Dr. Walter Espeche

**Asesor Científico**  
Dr. Gabriel Waisman

Dr. Fernando Filippini  
Dr. Gustavo Staffieri  
Dr. Julián Minetto



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

## Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

### Presidente

Dr. Nicolás Renna

### Presidente anterior

Dr. Marcos Marin

### Vicepresidente 1°

Dr. Pablo Rodriguez

### Vicepresidente 2°

Dr. Sergio Gerardo Vissani

### Secretario

Dr. Rodrigo Sabio

### Prosecretario

Dr. Diego Fernández

### Tesorero

Dr. Diego Márquez Ullivarri

### Protesorero

Dr. Alejandro Delucchi

### Vocales

Dr. Matías Arrupe (Distrito Cuyo)

Dr. Marcos Baroni (Distrito Centro)

Dra. Carolina Caniffi (CABA)

Dr. Marcelo Choi (CABA)

Dra. Romina Díaz (CABA)

Dra. Albertina Ghelfi (Distrito Litoral)

Dr. Federico Herrera (Distrito Austral)

Dr. Pablo Irusta (Distrito Nordeste)

Dr. Julián Minetto (Distrito La Plata)

Dr. Joaquín Serra (Distrito Litoral)

Dra. Analía Tomat (CABA)

Dra. Florencia Waisman (Distrito Noroeste)

### Asesores de Gestión y Relaciones Institucionales

Dr. Daniel Piskorz

Dr. Cesar Romero

Dra. Judith Zilberman

### Revisores de Cuentas

Dr. Alejandro Aiello

Dr. Ariel Volmaro

Dr. Walter Espeche



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC Art Data Bases: Esther Messer, «Corazón roto», óleo sobre tela, 2019.

# Desenmascarando el rol del anión cloruro en la etiopatogenia de la hipertensión arterial

**Autor:** Marcelo R. Choi, médico; Profesor Titular Regular; Investigador Independiente CONICET; coordinador del Grupo de Trabajo de Farmacología y Farmacoterapia de la SAHA.  
**Institución:** Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Las costumbres y modos de vida del siglo XXI inciden en la alimentación de los seres humanos desde la infancia y posteriormente a lo largo de la vida. El cloruro de sodio (NaCl) es uno de los principales componentes de los alimentos ultraprocesados para aumentar su apetito y palatabilidad. Este fenómeno ha permitido, entre otros, el crecimiento alarmante de la incidencia y prevalencia de la hipertensión arterial (HTA), una verdadera “pandemia” que cada vez afecta a una mayor parte de la población mundial (más de mil millones de personas).<sup>1</sup> Como principal causa de mortalidad a nivel global, la HTA tiene importantes consecuencias para la salud pública.<sup>2</sup> En la población general, la prevalencia de HTA es de alrededor del 35-40%, pero aumenta rápidamente a medida que avanza la edad. Reducir los niveles de presión arterial en personas con HTA puede prevenir o reducir drásticamente las complicaciones a las que se encuentra asociada.<sup>3</sup> Como enfermedad multifactorial, la fisiopatología de la HTA no se ha dilucidado por completo y dado su alto impacto en la salud pública, descifrar los mecanismos fisiopatológicos implicados es de gran relevancia para mejorar la calidad de vida de la población.

La mayoría de los efectos nocivos de la sobrecarga crónica de sal o NaCl en los sistemas cardiovascular y renal se han atribuido al catión sodio (Na<sup>+</sup>)<sup>4,5</sup>, pero poco es lo que se conoce sobre la contribución de su ion contraparte, el anión cloruro (Cl<sup>-</sup>). Luego del Na<sup>+</sup>, el Cl<sup>-</sup> es el electrolito más abundante a nivel sérico, con una concentración extracelular mucho mayor que en el compartimento intracelular. Al ser el anión permeable más abundante en las células, su concentración intracelular puede regularse dinámicamente entre 2 y 4 mEq/l en células musculares, y entre 100 y 120 mEq/l en células de músculo liso y glóbulos rojos.<sup>6</sup> La comprensión de los movimientos de Cl<sup>-</sup> a través de la membrana plasmática es esencial para entender sus funciones fisiológicas<sup>7</sup>:

regulación de volumen celular, mantenimiento de la electroneutralidad y del estado ácido-base, transporte de líquido transepitelial, contracción de las células músculo liso, transmisión sináptica, control de la excitabilidad celular y acidificación de los organelas intracelulares. En este sentido, los canales de Cl<sup>-</sup> regulan estrechamente las concentraciones de cloro tanto en los compartimentos intracelulares como extracelulares, y se pueden clasificar en cuatro grupos: la familia de canales de cloruro (CIC), los canales de cloruro activados por calcio (CaCC), los reguladores de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y los receptores del ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA-A) o canales de Cl<sup>-</sup> activados por ligando.<sup>8</sup> Debido a su importancia en la fisiopatología de la hipertensión arterial, los CIC merecen un comentario aparte. Los CIC constituyen una gran familia y representan un subgrupo de la superfamilia de canales de cloruro activados por voltaje e incluye nueve subtipos: CIC-1 a CIC-7, CIC-Ka y CIC-Kb.<sup>8</sup> Los CIC se expresan en las membranas plasmáticas como intercambiadores Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> y se encuentran en vesículas intracelulares de células de casi todas las células eucariotas (incluidos los miocitos ventriculares, músculo liso vascular, células epiteliales y endoteliales) y median el transporte de iones Cl<sup>-</sup> dependiente de voltaje a través de la membrana celular.<sup>9</sup> Los CIC están involucrados en una amplia gama de procesos fisiológicos, incluido la regulación del potencial de membrana en reposo de las células del músculo esquelético, en la facilitación de la reabsorción transepitelial de Cl<sup>-</sup> a nivel renal y en el control del pH y la concentración de Cl<sup>-</sup> en los compartimentos intracelulares mediante el acoplamiento con el intercambio Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup>.<sup>10</sup> De interés para la enfermedad cardiovascular son los canales CIC-Ka, CIC-Kb y CIC-3.

CIC-Ka y CIC-Kb se encuentran en el oído interno y el riñón (K hace referencia a *kidney*, riñón en

inglés) y su función principal consiste en el transporte transepitelial. Aunque se sabe poco sobre la participación del  $\text{Cl}^-$  en la génesis o desarrollo de la HTA, se ha descrito que los canales CIC-K a/b son reguladores esenciales del anión  $\text{Cl}^-$  a nivel renal.<sup>11</sup> CLC-Ka participa en el transporte transepitelial de  $\text{Cl}^-$  en la rama ascendente delgada del asa de Henle y contribuye en los mecanismos de concentración urinaria.<sup>12</sup> CIC-Kb posee una expresión más amplia localizándose en la rama ascendente gruesa, mácula densa y en los segmentos más distal de la nefrona.<sup>13</sup> Las mutaciones con pérdida de función de CIC-K en humanos o ratones disminuyen la reabsorción tubular de  $\text{NaCl}$ <sup>14</sup> y causan algunas formas del síndrome de Bartter con presión arterial baja y pérdida urinaria de sal.<sup>15-17</sup> De manera opuesta, mutaciones con ganancia en la función de dichos canales, se asocian a un aumento en la reabsorción de  $\text{NaCl}$ , lo que lleva a una hipertensión dependiente del volumen o sensible a la sal.<sup>18</sup> Por otra parte, otras evidencias destacan el rol de los canales CIC en la remodelación cardíaca y vascular asociada a la hipertensión. Estudios realizados en células del músculo liso vascular demostraron que varios factores proinflamatorios, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ), la interleuquina 1 beta ( $\text{IL-1}\beta$ ) y la ANG II, podrían activar la conductancia de  $\text{Cl}^-$ , y esta corriente dependería de la expresión de CICs.<sup>19</sup> El flujo de  $\text{Cl}^-$  a través de CIC-K a/b (expresado en vesículas intracelulares) se colocaliza con las enzimas electrogénicas NADPH oxidasas (NOXs), facilitando entre otros, el transporte de anión superóxido ( $\text{O}_2^-$ ). De esta manera, previene la despolarización de la membrana al contrarrestar las cargas del flujo de electrones generado por las NOXs, favoreciendo un estado prooxidante y proinflamatorio, ya que las especies reactivas del oxígeno (EROS) generadas contribuyen a la activación de vías de señalización proinflamatoria sensibles al estado redox: factor de transcripción nuclear kappa beta ( $\text{NF-kB}$ ) y quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK a/b).<sup>20, 21</sup> Así, la modulación de la concentración de  $\text{Cl}^-$  intracelular podría representar un aspecto novedoso a explorar con la finalidad de impactar en la regulación de la expresión de genes implicados en la respuesta infamatoria asociada a la HTA.

Desde el punto de vista clínico, podemos afirmar que un número limitado de estudios observacionales demostraron que la presión arterial no aumenta ante una dieta alta en  $\text{Na}^+$  en ausencia de  $\text{Cl}^-$ .<sup>22-24</sup> Un estudio clínico pionero demostró que el  $\text{Cl}^-$  era el principal componente responsable del aumento de la presión arterial, ya que el bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) no tenía el mismo efecto presor

que el  $\text{NaCl}$  en personas hipertensas.<sup>23</sup> Kurtz y cols. demostraron que el aumento de la presión arterial en respuesta a una dieta alta en  $\text{Na}^+$  (240 mmol de  $\text{NaCl}$  al día o 5,52 g de  $\text{Na}^+$ ) se suprimía sustituyendo una cantidad equimolar de  $\text{Na}^+$  por citrato de sodio ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ).<sup>22</sup> Adicionalmente, Luft y cols. demostraron un efecto hipertensor del  $\text{NaCl}$ , pero no con el  $\text{NaHCO}_3$ , al igual que Shore y cols., quienes informaron que la ingesta de  $\text{NaCl}$  inducía un mayor aumento de la presión arterial que la ingesta de fosfato de sodio.<sup>23,24</sup> La evidencia reciente sugiere que el componente  $\text{Cl}^-$  del  $\text{NaCl}$  puede tener un papel más específico en la hipertensión “sal sensible”, independientemente del efecto hipertensor del  $\text{Na}^+$ .<sup>7,25</sup> De hecho, la proteína pendrina, un intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , se ha propuesto como un regulador esencial de la presión arterial que controla la reabsorción neta de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  en situaciones de sobrecarga de  $\text{NaCl}$ .<sup>25</sup> Esta proteína se encuentra ubicada en la membrana apical de las células intercaladas y median la reabsorción de  $\text{Cl}^-$  en el conducto colector cortical y los túbulos de conexión.<sup>26,27</sup> En modelos transgénicos se ha demostrado que la sobreexpresión de pendrina en células intercaladas, aumenta la reabsorción de  $\text{Cl}^-$  en la nefrona distal con desarrollo de HTA cuando se exponen a una dieta alta en  $\text{NaCl}$ , pero no con  $\text{NaHCO}_3$ , lo que sugiere una sal-sensibilidad hacia el anión  $\text{Cl}^-$ .<sup>25</sup> La pendrina también se ha implicado en la HTA mediada por aldosterona, ya que aquellos animales bajo tratamiento con DOCA-sal poseen una mayor translocación de pendrina en el conducto colector cortical con desarrollo de HTA.<sup>28</sup> El papel de la pendrina en la fisiopatología de la HTA aún se encuentra bajo intenso estudio.

En modelos animales genéticos que poseen un bajo número de nefronas, se ha observado que la HTA sal sensible se asocia a la retención del  $\text{Cl}^-$  y no así de  $\text{Na}^+$ , puesto que el incremento en la presión arterial no fue seguido por un aumento en el  $\text{Na}^+$  corporal total, sino por una retención significativa de  $\text{Cl}^-$  a nivel corporal y en la piel y que se correlacionó con el peso relativo del riñón.<sup>29</sup> Por otro lado, Nakajima y cols. demostraron que la concentración sérica de  $\text{Na}^+$  se correlaciona con el aumento de la presión arterial y la disminución de la tasa de filtrado glomerular, mientras que la concentración sérica de  $\text{Cl}^-$  muestra una correlación inversa con estos parámetros, proponiéndose así que el aumento de la concentración sérica de  $\text{Cl}^-$  es un mecanismo contra el desarrollo de HTA.<sup>30,31</sup>

Otro determinante crucial en el desarrollo de HTA está representado por la absorción intestinal de  $\text{NaCl}$ . Se ha descrito que la secreción de  $\text{Cl}^-$  a nivel intestinal puede ser modificada por factores

dietéticos. Así, la ingesta crónica de cafeína en ratas Dahl sal sensibles alimentadas con una dieta rica en sal (NaCl al 8%) se asoció a un aumento de la secreción intestinal de  $\text{Cl}^-$  por CFTR, a través de un mecanismo AMPc dependiente. La estimulación de la secreción de  $\text{Cl}^-$  condujo a la inhibición de la absorción intestinal de  $\text{Na}^+$ , ya que las ratas Dahl sal sensibles exhibieron un mayor contenido de sodio fecal y niveles más bajos de presión arterial con respecto a los animales de control.<sup>32</sup> Esta evidencia se alinea con estudios previos en los que se demostró que la ingesta crónica de cafeína es capaz de atenuar la HTA sal sensible a través de la estimulación de la excreción renal de  $\text{Na}^+$ . De esta forma, el aumento de la secreción intestinal de  $\text{Cl}^-$  podría considerarse una estrategia novedosa para reducir la absorción intestinal de  $\text{Na}^+$  con la finalidad de prevenir el desarrollo de HTA sal sensible.

Otro de los principales procesos que se relaciona con el desarrollo de HTA debido a la ingesta elevada de NaCl es la reabsorción tubular de  $\text{Cl}^-$ . A diferencia de lo que ocurre en el túbulo proximal, la reabsorción transcelular de  $\text{Na}^+$  está directamente acoplada a la reabsorción de  $\text{Cl}^-$  en la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal. Por lo tanto, una alteración de la reabsorción de  $\text{Na}^+$  o  $\text{Cl}^-$  en estos segmentos renales afecta tanto a la homeostasis de  $\text{Na}^+$  como de  $\text{Cl}^-$  [18]. Adicionalmente, la reabsorción de  $\text{Cl}^-$  es mayor en las ratas Dahl sal sensibles en comparación con las Dahl sal resistentes cuando ambas están expuestas a los mismos niveles de presión de perfusión renal.<sup>33</sup> Este hallazgo está relacionado con una capacidad natriurética inhibida en los animales Dahl sal sensibles. Para mantener la electroneutralidad, el  $\text{Cl}^-$  se reabsorbe simultáneamente con su equivalente catiónico, el  $\text{Na}^+$ . Por lo tanto, las sales no cloruradas de  $\text{Na}^+$  (como  $\text{NaHCO}_3$  o  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ) no pueden aumentar la presión arterial significativamente ya que la reabsorción de  $\text{Cl}^-$  está disminuida.<sup>34</sup>

Los CICs también son pasibles de ser regulados por la ANG II, como se demostró a nivel renal. Los experimentos de *patch clamp* de un solo canal en los conductos colectores mostraron que la activación del receptor  $\text{AT}_1$  indujo la reabsorción de  $\text{Cl}^-$  mediante la estimulación del canal CIC-Kb. La activación de las NOXs se ha propuesto como la principal vía de señalización involucrada en la activación del canal CIC-Kb por ANG II. Por otro lado, ratones que carecían de  $\text{AT}_1\text{R}$  tenían una expresión renal reducida del canal CIC-Kb. Estas evidencias sugieren que la sobre activación de los canales CIC-K2 podría estar implicada en la fisiopatología de la HTA dependiente de ANG II.<sup>35</sup>

Durante mucho tiempo, se ha prestado poca atención al cloruro sérico dado su papel como simple socio del sodio. Experimentos *in vivo* han demostrado que parte de los efectos de la ingesta elevada de  $\text{Cl}^-$  están relacionados con una hipercloremia transitoria, capaz de producir una vasoconstricción renal que acompaña a la disminución en la tasa de filtrado glomerular debido a una activación del *feedback* tubuloglomerular dependiente del anión  $\text{Cl}^-$ . Este hecho puede explicar una disminución del *clearance* de creatinina en ratas alimentadas con una dieta rica en NaCl en comparación con ratas controles.<sup>36,37</sup> De esta manera, luego de una sobrecarga crónica de  $\text{Cl}^-$ , aumenta el suministro de  $\text{Cl}^-$  a la mácula densa y se activa el *feedback* tubuloglomerular, lo que da como resultado un aumento de la resistencia arteriolar aferente renal, con disminución del flujo sanguíneo renal y consecuentemente una elevación de la presión arterial.<sup>7</sup>

Un hecho interesante a destacar es que se ha reportado que los niveles de cloruro sérico se asocian en forma independiente a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.<sup>38,39</sup> Sin embargo, otro estudio reciente evaluó la asociación entre el cloruro sérico y el riesgo de mortalidad cardiovascular en la población general y encontró que, entre 16 483 participantes del estudio NHANES III, solo el nivel más bajo de sodio sérico se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, sin encontrarse diferencias significativas con un nivel más bajo de cloruro sérico.<sup>40</sup> No obstante, en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica, varios estudios confirmaron que la hipocloremia es un predictor independiente de eventos adversos y mortalidad cardiovascular.<sup>41-43</sup> En este contexto, la asociación entre hipocloremia y mortalidad parece ser más fuerte que la de la hiponatremia. Se ha propuesto que los niveles séricos bajos de  $\text{Cl}^-$  podrían ser marcadores de niveles corporales disminuidos de este anión en respuesta al uso de diuréticos.<sup>44</sup> Paradójicamente, informes previos sugieren que una ingesta dietaria alta en  $\text{Cl}^-$  aumenta la presión arterial, pero un  $\text{Cl}^-$  sérico más alto parece estar asociado con una menor mortalidad y riesgo cardiovascular. En un estudio epidemiológico realizado por McCallum y cols. en 12 968 hipertensos seguidos durante 35 años, se observó que el  $\text{Cl}^-$  sérico basal inferior a 100 mEq/l (ajustado por nivel de presión arterial,  $\text{Na}^+$  sérico y  $\text{HCO}_3^-$ ) era un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa, ya que se asociaba con un 20% más de mortalidad (tanto cardiovascular como no cardiovascular). También se observó que aquellos pacientes con  $\text{Na}^+ >135$  mEq/l, un valor sérico de  $\text{Cl}^- >100$  mEq/l se asoció a una mejor tasa de

supervivencia que aquellos con  $\text{Cl}^- < 100 \text{ mEq/l}$ .<sup>45</sup> A pesar de estas evidencias, la asociación entre un cloruro sérico bajo y mortalidad sigue sin ser concluyente.

Varios estudios demostraron la existencia de corrientes de  $\text{Cl}^-$  en células del músculo liso vascular. Se ha demostrado que la noradrenalina aumenta el flujo de  $\text{Cl}^-$  en la aorta de rata y en venas pulmonares de conejo, mientras que la endotelina estimula las corrientes de  $\text{Cl}^-$  en la arteria coronaria porcina y en el músculo liso vascular de las arterias mesentérica y aórtica humana.<sup>46-49</sup> El bloqueo de estas corrientes con antagonistas no selectivos y la sustitución de  $\text{Cl}^-$  por otros aniones permitieron confirmar que la vasoconstricción es consecuencia del flujo de  $\text{Cl}^-$ .<sup>50-54</sup> El  $\text{Cl}^-$  también está involucrado en la despolarización de la membrana desencadenada por los  $\text{Ca}^{2+}$ , la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de los sitios de almacenamiento intracelulares y su consecuente contracción, otorgando a estos canales un papel esencial para la función del músculo liso vascular. El canal más abundante en los miocitos cardíacos auriculares y ventriculares, las células del músculo liso vascular y las células endoteliales es el CIC-3. Muchos procesos fisiológicos y moléculas están involucrados en la activación de CIC-3: aumento del volumen celular, estiramiento directo de integrina  $\beta 1$ , ANG II, endotelina-1, CaMKII y ROS. Por lo tanto, CIC-3 tiene un papel relevante en la fisiopatología de la HTA y sus complicaciones: estrés oxidativo cardíaco, remodelado cardíaco y vascular, hipertrofia miocárdica, isquemia/reperfusión e insuficiencia cardíaca.<sup>55</sup>

Por último, cabe señalar que recientes investigaciones han demostrado que la piel juega un papel clave en la homeostasis del sodio y la regulación de la presión arterial como nuevo mecanismo extrarrenal de manejo de sodio y cloruro.<sup>56</sup> La piel constituye un tercer compartimento para el almacenamiento de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  y, por lo tanto, participa en la regulación extrarrenal del metabolismo iónico. El intersticio de la piel remeda al intersticio de la médula renal. De esta manera, la piel, el órgano más grande del cuerpo humano, funcionaría como un depósito no osmótico del exceso de sodio (acumulación de sal sin retención de agua proporcional) debido a la gran cantidad de glucosaminoglicanos que posee el intersticio dérmico que facilita el almacenamiento de sodio osmóticamente inactivo en la piel, permitiendo altas concentraciones de sodio cutáneo sin aumentos proporcionales en el contenido

de agua y de la presión arterial.<sup>57</sup> Así, la barrera hipertónica de electrolitos/líquidos debajo de la piel es una característica bien conocida de los pacientes hipertensos esenciales como en ratas espontáneamente hipertensas, que parecen volverse seres “rígidos” a lo largo de los años de evolución de la enfermedad.<sup>58</sup> Llamativamente, se ha reportado que en ratas Dahl sal-resistentes el almacenamiento de sodio osmóticamente inactivo es tres veces mayor que en ratas sal-sensibles.<sup>59</sup> El entorno hipertónico es detectado por las células del sistema de fagocitos mononucleares, que son responsables de comenzar la eliminación de electrolitos a través de los vasos linfáticos cutáneos a través de la expresión de la proteína de unión potenciadora en respuesta a la tonicidad (TONEBP) que se acopla a la señal VEGFC-eNOS en los vasos sanguíneos. En este sentido se ha demostrado que la participación de los macrófagos en el intersticio cutáneo podría ser crucial para el desarrollo de capilares linfáticos ya que impediría la acumulación de  $\text{Cl}^-$  y de esta manera evitaría el desarrollo de HTA ante una dieta crónica excesiva de  $\text{ClNa}$ .<sup>60</sup> Estas evidencias, si bien escasas, apuntarían también a un rol determinante del anión  $\text{Cl}^-$  y de sus transportadores CIC, en especial en el sistema linfático de la piel, en el manejo del sodio y en la presión arterial. Otra fuente tisular de reserva de sal es el músculo esquelético, en donde se ha reportado que pacientes adolescentes obesos con HTA presentaban un bajo contenido de sodio muscular respecto a normotensos obesos, señalando una desregulación temprana de la homeostasis del sodio en la enfermedad cardiometabólica.<sup>61</sup> Sin embargo, la evidencia con relación a este tejido es aún más escasa.

## Conclusión

Además del ion sodio, el anión cloruro y los canales de cloruro en el riñón y el sistema cardiovascular son actores fundamentales en la etiopatogenia y fisiopatología de la HTA. Estos canales están implicados en procesos inflamatorios y oxidativos, y sobre ellos se han realizado numerosos estudios farmacológicos para confirmar sus acciones fisiológicas. Además, análisis experimentales no farmacológicos y ensayos clínicos, utilizando dietas iónicas diferenciales, han permitido identificar los efectos del cloruro en la HTA. Aún resta mucho por aprender sobre la fisiología de estos canales para poder completar una pieza más del complejo mosaico que representa la HTA.

## Bibliografía

- Rossier BC, Bochud M, Devuyst O (2017) The hypertension pandemic: an evolutionary perspective. *Physiology* (Bethesda) 32:112-125. <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2016>.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group (2020) Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 76:2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- Kallikazaros IE (2013) Arterial hypertension. *Hellenic J Cardiol* 54:413-415.
- Cao G, Della Penna SL, Kouyoumdzian NM, et al. (2017) Immunohistochemical expression of intrarenal renin angiotensin system components in response to tempol in rats fed a high salt diet. *World J Nephrol* 6:29-40. <https://doi.org/10.5527/wjn.v6.i1.29>.
- Della Penna SL, Cao G, Kouyoumdzian NM, et al. (2014) Role of angiotensin II and oxidative stress on renal aquaporins expression in hypernatremic rats. *J Physiol Biochem* 70:465-478. <https://doi.org/10.1007/s13105-014-0324-5>.
- Yang H, Huang L-Y, Zeng D-Y, Huang E-W, Liang S-J, Tang Y-B, Su Y-X, Tao J, Shang F, Wu Q-Q, Xiong L-X, Lv X-F, Liu J, Guan Y-Y, Zhou J-G (2012) Decrease of intracellular chloride concentration promotes endothelial cell inflammation by activating nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Hypertension* 60:1287-1293. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198648>.
- McCallum L, Lip S, Padmanabhan S (2015) The hidden hand of chloride in hypertension. *Pfugers Arch* 467:595-603. <https://doi.org/10.1007/s00424-015-1690-8>.
- Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, et al. (2002) Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev* 82:503-568. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2001>.
- Jentsch TJ, Neagoe I, Scheel O (2005) CLC chloride channels and transporters. *Curr Opin Neurobiol* 15:319-325. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.05.002>.
- Poroca DR, Pelis RM, Chappe VM (2017) CIC channels and transporters: structure, physiological functions, and implications in human chloride channelopathies. *Front Pharmacol* 8:151. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00151>.
- Estévez R, Boettger T, Stein V, et al. (2001) Barttin is a Cl-channel beta-subunit crucial for renal Cl- reabsorption and inner ear K+ secretion. *Nature* 414:558-561. <https://doi.org/10.1038/35107099>.
- Gerbino A, De Zio R, Russo D, et al. (2020) Role of PKC in the regulation of the human kidney chloride channel CLC-Ka. *Sci Rep* 10:10268. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67219-8>.
- Yoshikawa M, Uchida S, Yamauchi A, et al. (1999) Localization of rat CLC-K2 chloride channel mRNA in the kidney. *Am J Physiol* 276:F552-558. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.276.4.F552>.
- Matsumura Y, Uchida S, Kondo Y, et al. (1999) Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CLC-K1 chloride channel. *Nat Genet* 21:95-98. <https://doi.org/10.1038/5036>.
- Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, et al (2000) Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11:1449-1459. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1181449>.
- Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, et al. (2004) Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med* 350:1314-1319. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032843>.
- Simon DB, Bindra RS, Mansfeld TA, et al. (1997) Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 17:171-178. <https://doi.org/10.1038/ng1097-171>.
- Barlassina C, Dal Fiume C, Lanzani C, et al. (2007) Common genetic variants and haplotypes in renal CLCNKA gene are associated to salt-sensitive hypertension. *Hum Mol Genet* 16:1630-1638. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm112>.
- Matsuda JJ, Filali MS, Moreland JG, et al. (2010) Activation of swelling-activated chloride current by tumor necrosis factor- $\alpha$  requires CLC-3-dependent endosomal reactive oxygen production. *J Biol Chem* 285:22864-22873. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.099838>.
- Miller FJ, Filali M, Huss GJ, et al. (2007) Cytokine activation of nuclear factor kappa B in vascular smooth muscle cells requires signaling endosomes containing Nox1 and CLC-3. *Circ Res* 101:663-671. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.151076>.
- Rozentsvit A, Vinokur K, Samuel S, et al. (2017) Ellagic acid reduces high glucose-induced vascular oxidative stress through ERK1/2/NOX4 signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* 44:1174-1187. <https://doi.org/10.1159/000485448>.
- Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC (1987) "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *N Engl J Med* 317:1043-1048. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171702>.
- Luft FC, Zemel MB, Sowers JA, et al. (1990) Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *J Hypertens* 8:663-670. <https://doi.org/10.1097/00004872-199007000-00010>.
- Shore AC, Markandu ND, MacGregor GA (1988) A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 6:613-617. <https://doi.org/10.1097/00004872-198808000-00003>.
- Jacques T, Picard N, Miller RL, et al. (2013) Overexpression of pendrin in intercalated cells produces chloride-sensitive hypertension. *J Am Soc Nephrol* 24:1104-1113. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080787>.
- Pech V, Kim YH, Weinstein AM, et al. (2007) Angiotensin II increases chloride absorption in the cortical collecting duct in mice through a pendrin-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F914-920. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00361.2006>.
- Wall SM, Kim YH, Stanley L, et al. (2004) NaCl restriction upregulates renal Slc26a4 through subcellular redistribution: role in Cl- conservation. *Hypertension* 44:982-987. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145863.96091.89>.
- Soleimani M (2015) The multiple roles of pendrin in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 30:1257-1266. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu307>.
- Benz K, Schlote J, Daniel C, et al. (2018) Mild salt-sensitive hypertension in genetically determined low nephron number is associated with chloride but not sodium retention. *Kidney Blood Press Res* 43:1-11. <https://doi.org/10.1159/000486734>.
- De Bacquer D, De Backer G, De Buyzere M, et al. (1998) Is low serum chloride level a risk factor for cardiovascular mortality? *J Cardiovasc Risk* 5:177-184.

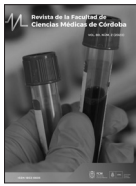


31. Nakajima K, Oda E, Kanda E (2016) The association of serum sodium and chloride levels with blood pressure and estimated glomerular filtration rate. *Blood Press* 25:51-57. <https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1090711>.
32. Wei X, Lu Z, Yang T, et al. (2018) Stimulation of intestinal Cl<sup>-</sup> secretion through CFTR by caffeine intake in salt-sensitive hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res* 43:439-448. <https://doi.org/10.1159/000488256>.
33. Kirchner KA (1992) Increased loop chloride uptake precedes hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol* 262:R263-268. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1992.262.2.R263>.
34. Kotchen TA (2005) Contributions of sodium and chloride to NaCl-induced hypertension. *Hypertension* 45:849-850. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000164629.94634.27>.
35. Khayyat NH, Zaika O, Tomilin VN, et al. (2021) Angiotensin II increases activity of the ClC-K2 Cl<sup>-</sup> channel in collecting duct intercalated cells by stimulating production of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 296:100347. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100347>.
36. Schmidlin O, Tanaka M, Bollen AW, et al. (2005) Chloride-dominant salt sensitivity in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 45:867-873. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000164628.46415.66>.
37. Schmidlin O, Tanaka M, Sebastian A, et al. (2010) Selective chloride loading is pressor in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat despite hydrochlorothiazide-induced natriuresis. *J Hypertens* 28:87-94. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283316fcf>.
38. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, et al. (2009) Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med* 122:679-686. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.11.033>.
39. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, et al. (2016) Mild hyponatremia, hypernatremia and incident cardiovascular disease and mortality in older men: a population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26:12-19. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.07.008>.
40. He X, Liu C, Chen Y, He J, Dong Y (2018) Risk of cardiovascular mortality associated with serum sodium and chloride in the general population. *Can J Cardiol* 34:999-1003. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.03.013>.
41. Ferreira JP, Girerd N, Duarte K, et al. (2017) Serum chloride and sodium interplay in patients with acute myocardial infarction and heart failure with reduced ejection fraction: an analysis from the HighRisk Myocardial Infarction Database Initiative. *Circ Heart Fail* 10:e003500. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003500>.
42. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, et al. (2015) Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 66:659-666. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.007>.
43. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, et al. (2016) Hypochloreaemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 18:660-668. <https://doi.org/10.1002/ehf.477>.
44. Kazory A, Ronco C (2020) Emergence of chloride as an overlooked cardiorenal connector in heart failure. *Blood Purif* 49:219-221. <https://doi.org/10.1159/000503774>.
45. McCallum L, Jeemon P, Hastie CE, et al. (2013) Serum chloride is an independent predictor of mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 62:836-843. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01793>.
46. Casteels R, Kitamura K, Kuriyama H, et al. (1977) The membrane properties of the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery. *J Physiol* 271:41-61. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1977.sp011989>.
47. Klöckner U, Isenberg G (1991) Endothelin depolarizes myocytes from porcine coronary and human mesenteric arteries through a Ca-activated chloride current. *Pflugers Arch* 418:168-175. <https://doi.org/10.1007/BF00370467>.
48. Smith JM, Jones AW (1985) Calcium-dependent fluxes of potassium-42 and chloride-36 during norepinephrine activation of rat aorta. *Circ Res* 56:507-516. <https://doi.org/10.1161/01.res.56.4.507>.
49. Van Renterghem C, Lazdunski M (1993) Endothelin and vasopressin activate low conductance chloride channels in aortic smooth muscle cells. *Pflugers Arch* 425:156-163. <https://doi.org/10.1007/BF00374516>.
50. Dai Y, Zhang JH (2002) Manipulation of chloride flux affects histamine-induced contraction in rabbit basilar artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H1427-1436. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00837.2001>.
51. Lamb FS, Barna TJ (1998) Chloride ion currents contribute functionally to norepinephrine-induced vascular contraction. *Am J Physiol* 275:H151-160. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.275.1.H151>.
52. Nelson MT, Conway MA, Knot HJ, et al. (1997) Chloride channel blockers inhibit myogenic tone in rat cerebral arteries. *J Physiol* 502(Pt 2):259-264. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.259bk.x>.
53. Takenaka T, Epstein M, Forster H, et al. (1992) Attenuation of endothelin effects by a chloride channel inhibitor, indanyloxyacetic acid. *Am J Physiol* 262:F799-806. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1992.262.5.F799>.
54. Wahlström BA, Svennerholm B (1974) Potentiation and inhibition of noradrenaline induced contractions of the rat portal vein in anion substituted solutions. *Acta Physiol Scand* 92:404-411. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1974.tb05758.x>.
55. Duan DD (2011) The ClC-3 chloride channels in cardiovascular disease. *Acta Pharmacol Sin* 32:675-684. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.30>.
56. Selvarajah V, Connolly K, McEnery C, et al. (2018) Skin Sodium and Hypertension: a Paradigm Shift? *Curr Hypertens Rep* 13:20(1):94.
57. Titze J, Krause H, Hecht H, et al (2002) Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model. *Am J Physiol Renal Physiol* 283(1):F134-41.
58. Hofmeister LH, Perisic S, Titze J (2015) Tissue sodium storage: evidence for kidney-like extrarenal countercurrent systems? *Pflugers Arch* 467:551-558. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1685-x>.
59. Titze J, Lang R, Illies C, et al. (2003) Osmotically inactive skin Na<sup>+</sup> storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 285(6):F1108-17.
60. Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, et al. (2013) Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest* 123:2803-2815. <https://doi.org/10.1172/JCI60113>.
61. Roth S, Markó L, Birukov A, et al. (2019) Tissue Sodium Content and Arterial Hypertension in Obese Adolescents. *J Clin Med* 8(12):2036.

# Valores de corte de indicadores antropométricos para hipertensión e hiperglucemia en adultos argentinos

**Autores:** Martín Gustavo Farinola, Doctor en Epistemología e Historia de la Ciencia, Licenciado en Actividad Física y Deporte<sup>1</sup>; Magalí Sganga, Licenciada en Actividad Física y Deporte, Ingeniera Biomédica<sup>1,2</sup>

**Institución:** <sup>1</sup>Laboratorio de Actividad y Aptitud Física "Lic. Pedro Giorno", Instituto Superior de Educación Física N° 2 Federico W. Dickens; <sup>2</sup>Centro de Estudios Biomédicos Básicos, Aplicados y Desarrollo (CEBBAD), Universidad Maimónides, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Farinola y Sganga describen para SIIC su artículo **Puntos de corte de indicadores antropométricos para hipertensión e hiperglucemia en adultos argentinos: un estudio transversal a partir de la 4<sup>ta</sup> ENFR**, de Farinola MG, Sganga M, editado en *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba* 79(3):260-266, 2022. La colección en papel de *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2009. Indizada por PubMed, Medline, Latindex y SIIC *Data Bases*.

Una de las preguntas que nos hemos hecho recurrentemente es cuál es la pertinencia de utilizar valores de referencia antropométricos de otros países en la población argentina. Es decir, ¿es nuestra población análoga a la descrita en las publicaciones en las que nos basamos para, entre otras cosas, informar del riesgo en salud a través de mediciones antropométricas? Con esta inquietud buscamos identificar los valores de corte antropométricos en la población argentina, para identificar el riesgo de padecer presión arterial (PA) y glucemia elevadas.

La antropometría es una técnica sencilla y no invasiva, cuyos resultados pueden utilizarse como indicadores de salud de las personas. Pero este poder indicativo debe sustentarse en investigaciones empíricas metodológicamente adecuadas. Para el caso de los indicadores antropométricos de salud, la Organización Mundial de la Salud ha sugerido que se tenga en cuenta la ascendencia étnica para identificar los valores de corte.<sup>1,2</sup> Actualmente existen antecedentes en países de Latinoamérica, pero, hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que

se ha realizado con población general adulta argentina, y los valores de referencia que se utilizan hasta el momento provienen de los Países Bajos.<sup>3,4</sup>

Entre los indicadores antropométricos de salud más utilizados se encuentran el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura (CC) y el índice de cintura/talla (ICT). En nuestro trabajo hemos intentado identificar el valor de estos indicadores que mejor divide a la población en saludable y en riesgo alto de padecer PA o glucemia elevadas, o bien ambos parámetros.

Para ello, se utilizaron los resultados de la 4<sup>ta</sup> Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), llevada a cabo por el Ministerio de Salud de la República Argentina en 2018.<sup>5</sup> Esta encuesta tomó muestreos representativos de adultos (18 a 65 años) a nivel urbano de todo el país, realizando mediciones directas de peso, talla, CC y PA, y análisis bioquímicos. Estas características de la ENFR nos han permitido cumplir con la amplia mayoría de las pautas metodológicas sugeridas en la guía internacional para este tipo de estudios.<sup>1</sup> Esta normativa no asume una única metodología válida para estable-

cer los valores de corte, por lo que resulta necesario prestar atención a las decisiones metodológicas efectuadas en cada estudio, tanto para interpretar sus resultados como para compararlos.

Teniendo en cuenta lo anterior, nuestros principales resultados mostraron que en ambos sexos y en los tres indicadores antropométricos estudiados, el valor de corte para discriminar PA elevada es menor que el de glucemia elevada o diabetes. Esto nos permitió construir dos valores de corte antropométricos de salud; esto es, superando el primero, el riesgo de presentar PA elevada es significativamente mayor, y superando el segundo, el riesgo mayor

es de presentar PA y glucemia elevadas. Para la CC, estos valores de corte fueron 88.5 y 93.5 cm en mujeres y 91.5 y 94.5 cm en varones, respectivamente. En la publicación también se muestran los valores de corte de IMC e ICT. Si bien los tres indicadores antropométricos arrojaron una precisión similar, la CC presenta la ventaja de requerir una sola medición y ningún cálculo.

Concluimos que es aceptable asumir que los sujetos adultos argentinos que se encuentren por encima de los valores de corte aquí identificados, presentan un riesgo significativamente mayor de tener PA elevada, glucemia elevada o ambas.

---

### **Bibliografía**

1. World Health Organization. (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008 [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2011 [Recuperado 10 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>
2. Lear SA, James PT, Ko GT, Kumanyika S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *Eur J Clin Nutr* 64(1):42-61, 2010.
3. Ministerio de Salud. Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades no Transmisibles, Componente: Servicios de Salud. Guía de práctica clínica nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la obesidad [Internet]. CABA: Ministerio de Salud (Argentina); 2014 [Recuperado 10 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-nacional-sobre-diagnostico-y-tratamiento-de-la-obesidad>
4. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: evaluation of receiver operating characteristics (ROC). *Obes Res* 4(6):533-547, 1996.
5. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) (Argentina). 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos, 1ª ed. [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos, Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación; 2019 [Recuperado 10 de diciembre de 2021]. Disponible en [https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr\\_2018\\_resultados\\_definitivos.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf)

# Hipertensión Arterial en Jóvenes Transgénero

**Autores:** Francisco Javier Martínez Martín<sup>1,2</sup> y Agnieszka Kuzior<sup>2</sup>

**Instituciones:** <sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospitales Universitarios San Roque, Las Palmas de Gran Canaria, España.



Martínez Martín y Kuzior describen para SIIC su artículo **Incidence of Hypertension in Young Transgender People after a Five-Year Follow-Up: Association with Gender-Affirming Hormonal Therapy**, de Martínez Martín FJ, Kuzior A, Pérez García M *et al*, editado en *Hypertension Research* 46(1):219-225, Ene 2023. La colección en papel de *Hypertension Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007. Indizada por Index Medicus, PubMed, Medline y SIIC *Data Bases*.

Mientras que para el tratamiento hormonal cruzado los varones trans precisan (en general) únicamente testosterona, las mujeres trans (excepto las orquiectomizadas) precisan habitualmente un antiandrógeno además de estradiol. En cuanto al riesgo cardiovascular de estos tratamientos, la atención se ha centrado en estradiol y testosterona que, sin embargo, son relativamente seguros al ser hormonas humanas nativas. No obstante, los antiandrógenos pueden tener una especial relevancia en cuanto a la regulación de la presión arterial y el desarrollo de hipertensión.

El antiandrógeno más clásico y aún más utilizado mundialmente es el acetato de ciproterona (CPA), agonista gestágeno y antagonista del receptor de testosterona. Las guías actuales recomiendan dosis de 50-100 mg diarios de CPA, que producen un estímulo altamente suprafisiológico del receptor de progesterona. Además, la ciproterona carece del efecto bloqueante mineralocorticoide de la progesterona nativa. Estas dosis en combinación con estradiol producen resistencia insulínica con síndrome metabólico e hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, retención hidrosalina y aumento del volumen circulante. Por otra parte, la espironolactona, bloqueante del receptor mineralocorticoide de efecto antihipertensivo bien establecido (diurético ahorrador de potasio), es cada vez más utilizada como antiandrógeno por su acción bloqueante del receptor de testosterona.

Múltiples estudios han demostrado aumentos significativos de la presión arterial a corto plazo con CPA, mientras que con espironolactona la presión arterial tiende a disminuir. Sin embargo, no existen estudios prospectivos a largo plazo, y en cuanto al desarrollo de hipertensión existe la dificultad de que afecta a personas mayoritariamente jóvenes con niveles basales de presión arterial bien por debajo del umbral diagnóstico de la hipertensión arterial, por lo que precisan aumentos muy marcados de las cifras tensionales antes de poder ser etiquetadas como hipertensas.

En nuestro trabajo objeto de esta reseña<sup>1</sup> analizamos el desarrollo de hipertensión en personas trans de <30 años, con tratamiento hormonal cruzado ininterrumpido durante 5 años, estratificadas de acuerdo con la modalidad de tratamiento: testosterona, estradiol/CPA, estradiol/espironolactona, estradiol/análogos de LHRH y estradiol aislado. Con respecto a la población de referencia no hubo diferencia significativa en la incidencia de hipertensión arterial (próxima al 1% anual) en pacientes con testosterona o con estradiol sin antiandrógeno y se observó tendencia no significativa a reducción de la incidencia de hipertensión en pacientes tratadas con estradiol más espironolactona (0.37% anual). Pero el hallazgo más llamativo fue el aumento altamente significativo de incidencia de hipertensión (4.90% anual) en pacientes tratadas con estradiol/CPA. Al cabo de 5 años supuso un aumento de 14 mm Hg en la presión arterial sistólica, y casi un 25% en inci-

dencia acumulada de hipertensión; estos datos, además de su significación estadística, muestran una evidente relevancia clínica.

La limitación más obvia de este estudio es que se trata de un análisis observacional retrospectivo no aleatorizado, por tanto, sujeto a múltiples sesgos como el de indicación.

Concluimos que el tratamiento hormonal cruzado en jóvenes transgénero con testosterona o con estradiol en monoterapia no parece tener efectos relevantes en cuanto al desarrollo de hipertensión arterial, que va a ser dependiente del antiandrógeno elegido para asociar con estradiol. El resultado

más destacado es un aumento muy significativo de la presión arterial sistólica y del riesgo de desarrollo de hipertensión arterial en las mujeres trans tratadas con estradiol/CPA. Este riesgo se describe claramente por primera vez en este estudio y debería ser corroborado, idealmente en ensayos aleatorizados prospectivos. Los resultados de este estudio deberían hacernos reconsiderar las recomendaciones actuales de tratamiento con dosis elevadas de CPA (50-100 mg), sin que podamos descartar que dosis mucho menores como las empleadas en el estudio ENIGI (10 mg diarios) puedan ser suficientemente seguras sin pérdida significativa de eficacia.<sup>2</sup>

---

### **Bibliografía**

1. Incidence of hypertension in young transgender people after a 5-year follow-up: association with gender-affirming hormonal therapy. Martinez Martin FJ, Kuzior A, Hernandez-Lazaro A et al. Hypertension Research (2022). <https://doi.org/10.1038/s41440-022-01067-z>. Online 14/10/2022.
2. Kuijpers SME, Wiepjes CM, Conemans EB et al. Toward a Lowest Effective Dose of Cyproterone Acetate in Trans Women: Results from the ENIGI Study. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep 27;106(10):e3936-e3945. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab427>.

# Diuréticos tiazídicos: hidroclortiazida frente a simil tiazidas: ¿el fin de la polémica?

**Autor:** Dr. Julián Minetto. Médico especialista en Clínica Médica e Hipertensión Arterial. Docente en las Cátedras de Farmacología Aplicada y Medicina Interna.

**Institución:** Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata; Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín de La Plata, La Plata, Argentina.

Los diuréticos tiazídicos como hidroclortiazida (HCTZ) y simil tiazidas (clortalidona [CTN]) han sido históricamente utilizados para el control de la presión arterial (PA). Basados en la vida media del fármaco y en la capacidad de tener un control de PA de 24 horas, se han realizado algunos metanálisis en los que mostraban que la CTN tenía mejores resultados cardiovasculares que la HCTZ.<sup>1</sup> Con el paso del tiempo, otros estudios de Real-World aparecieron, los cuales no mostraban diferencias, alegando que el tiempo y la dosis utilizada en otros estudios no era la adecuada y que la CTN tenía más efectos adversos como hipocalemia.<sup>2,3</sup>

Este es un ensayo clínico, pragmático, multicéntrico y abierto, en el que se aleatorizaron 1:1 estratificado por centro pacientes de más de 65 años con hipertensión tratada previamente con HCTZ en dosis de 25/50 mg y se los aleatorizaron a continuar la medicación o a rotar a CTN 12,5-25 mg.

Se analizaron finalmente por intención de tratar a 13.525 pacientes con una media de 72 años, uso de 2.6 drogas antihipertensivas al inicio del estudio, 40% de diabéticos y 10% de pacientes con eventos cardiovasculares (ECV) previos y un seguimiento promedio de 2.4 años.

El resultado primario combinado (ACV, IAM, hospitalización por insuficiencia cardíaca o revascularización coronaria urgente + muerte no relacionada a cáncer) ocurrió 10.4% en CTN y 10% en HCTZ con un Hazard ratio (HZ) de 1.04, 95%IC 0.94-1.16; P=0.45. No se encontraron diferencias en el resultado primario ni en subgrupos de pacientes, a excepción de los pacientes con ECV en quienes la CTN pareciera tener un beneficio particular; sin embargo, estos últimos resultados deben ser tomados con cautela ya que en este análisis puede ser debido al azar.

En cuestiones de seguridad, si bien no se encontraron diferencias en la tasa de hospitalizaciones en general entre ambas ramas (27% vs 27%), el grupo de CTN requirió más controles de potasio, mayor incidencia de requerimiento de suplementos y niveles de potasio más bajos que los de HCTZ.

Como conclusión, actualmente podemos decir que tanto HCTZ como CTN cumplen los objetivos terapéuticos generales del tratamiento de la hipertensión arterial y que HCTZ parece ser una opción más segura en función de las alteraciones iónicas reportadas en estos pacientes adultos mayores.

---

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events*, Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, Lew RA, Woods P, Glassman PA, Taylor AA, Hau C, Klint A, Huang GD, Brophy MT, Fiore LD, Ferguson RE. El artículo original fue publicado por *New England Journal of Medicine* 387(26):2401-2410, Dic 2022.

### *Bibliografía*

1. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59:1110-7.
2. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 542-51 (LEGEND).
3. Edwards C, Hundemer GL, Petrich W, et al. Comparison of clinical outcomes and safety associated with chlorthalidone vs hydrochlorothiazide in older adults with varying levels of kidney function. *JAMA Netw Open* 2021; 4(9): e2123365.

# Buscando la hipertensión enmascarada no controlada: ¿MDPA y MAPA son similares?

**Autor:** Dr. Julián Minetto. Médico especialista en Clínica Médica e Hipertensión Arterial. Docente en las Cátedras de Farmacología Aplicada y Medicina Interna.

**Institución:** Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata; Unidad Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín de La Plata. Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Médicas, La Plata, Argentina.

La hipertensión enmascarada (HTM) en pacientes sin tratamiento antihipertensivo y la hipertensión no controlada enmascarada (HTUM) son entidades que han demostrado a lo largo del tiempo tener más eventos cardiovasculares y mortalidad comparados con los normotensos o hipertensos controlados, respectivamente.<sup>1</sup> La HTM y la HTUM se han definido en todas las guías como aquel paciente que tiene valores por debajo del diagnóstico o en objetivo en consultorio, pero que al realizar mediciones fuera de este, ya sea por medición domiciliar de presión arterial (MDPA) o medición ambulatoria de 24 horas (MAPA), los valores están elevados.<sup>2</sup> En estudios previos y resumidos en diferentes revisiones sistemáticas<sup>3</sup> si bien ambos métodos tenían bastante acuerdo, y también había un porcentaje que solamente alguno de los métodos lo cubría, el MAPA tenía casi el 90% del diagnóstico de HTM y HTUM.

El estudio de Tomitani y col. es un corte transversal con 2322 pacientes hipertensos en tratamiento antihipertensivo sobre una base de un estudio prospectivo multicéntrico llamado HI-JAMP en el que a través de un equipo validado previamente “ALL-in-one” TM2441 (A Y D) se podía realizar con el mismo dispositivo automáticamente MAPA y también

de forma manual para hacer la MDPA. La prevalencia reportada con MDPA de HTUM fue de 25%, mientras que en MAPA fue de 27.9%. El acuerdo entre los dos estudio fue de 30-50%, dependiente de la definición de los períodos que se tomen para definir el valor de hipertensión. Este es un punto muy interesante del trabajo que no frecuentemente se explora y el cual aporta que el mejor nivel de acuerdo entre ambos estudios se logra cuando se definió normotenso fuera del consultorio a aquel que tenga en los períodos de MDPA tanto en los promedios matutinos, como en aquellos vespertinos y en el promedio de ambos, y en el MAPA a aquel que tenga valores menores a 130/80 mm Hg 24 horas, <135/85 mm Hg diurno y <120/70 mm Hg nocturno. También se revaloriza el período llamado “morning-surge” (mediciones de PA en las primeras 2 horas después del despertar) que, según su análisis, mejora el diagnóstico del MAPA y el acuerdo de este con la MDPA.

Como conclusión este estudio nos muestra que de tomar estos puntos de corte para las mediciones fuera del consultorio en los pacientes hipertensos tratados nos permite tener una mejor detección de la HTUM y mejor acuerdo entre sus métodos.

---

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *HI-JAMP study investigators. Diagnostic agreement of masked uncontrolled hypertension detected by ambulatory blood pressure and home blood pressure measured by an all-in-one BP monitoring device: The HI-JAMP study*, Tomitani N, Hoshida S, Kario K. El artículo original fue publicado por *Hypertension Research* 46(1):157-164, Ene 2023.



## ***Bibliografía recomendada***

Anstey DE, Muntner P, Bello NA, Pugliese DN, Yano Y, Kronish IM, Reynolds K, Schwartz JE, Shimbo D. Diagnosing Masked Hypertension Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Home Blood Pressure Monitoring, or Both? *Hypertension*. 2018 Nov;72(5):1200-1207.

Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Ben-Dov IZ, Vongpatanasin W, Bane-gas JR, Ruilope LM, Thijs L, Staessen JA. Prognostic Value of Masked Uncontrolled Hypertension. *Hypertension*. 2018 Oct;72(4):862-869.

Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wain-ford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357.



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

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