



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- Cambiando los objetivos en la hipertensión: ¿del número mágico al tiempo en rango terapéutico?

Comentados por sus autores

- Aumento de la presión arterial matutina como predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión
- El silenciamiento del cotransportador de sodio y bicarbonato cardíaco electrogénico 1 (NBCe1) induce la aparición de hipertrofia cardíaca patológica

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Efecto de la finerenona sobre la presión arterial ambulatoria en la enfermedad renal crónica en la diabetes tipo 2
- Incremento de la presión arterial luego de infección no grave por COVID-19
- Aplicación para incentivar la caminata en mujeres posparto con hipertensión gestacional
- Hiperreactividad de la presión arterial a la bipedestación: un predictor de resultados adversos en pacientes hipertensos jóvenes
- La relación sodio/potasio urinaria predice la aparición de enfermedad renal crónica en la población general

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



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





La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC *Art Data Bases*: Leandro González, «En el taller de la vida», acrílico sobre tela, 2008.

Cambiando los objetivos en la hipertensión: ¿del número mágico al tiempo en rango terapéutico?

Autor: Dr. Julián Minetto, médico; especialista en clínica médica, especialista en hipertensión arterial (SAHA), especialista en docencia universitaria (UNLP)

Institución: Unidad Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín de La Plata. Docente, Cátedras de Farmacología Aplicada y de Medicina Interna C y D, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Argentina

Contexto de la hipertensión

La hipertensión arterial (HTA), y más aún los pacientes que no la controlan, es un determinante para producir eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. El control de la HTA se determina con las cifras de presión arterial (PA) en el consultorio, o mejor aún con las cifras de PA ambulatorias o domiciliarias. Sin embargo, estos valores no contemplan las variaciones de la PA en el tiempo, las modificaciones que tienen los pacientes a lo largo del tiempo con las intervenciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, y su relación con el ambiente.¹ Actualmente, la variación de la PA a lo largo del tiempo –ya sea a corto plazo (24 horas), mediano plazo (días) y largo plazo (meses/años)– son nuevos factores predictores de eventos cardiovasculares.¹

Es así que, en este contexto, surge una nueva medida para evaluar el control de PA denominado tiempo en rango terapéutico (TTR). Cuando hablamos del TTR nos referimos al porcentaje de mediciones de un individuo que caen dentro de un intervalo específico, considerado como objetivo terapéutico, durante un período determinado. Esta medida parece ser importante, ya que aborda dos puntos que, de forma individual, han demostrado tener pronóstico independiente para eventos cardiovasculares: la cifra de PA en su valor absoluto, y la variabilidad intraindividual a lo largo del tiempo en el paciente.

Tiempo en rango terapéutico

El TTR de la PA ha demostrado, en algunos estudios observacionales, ser predictor independiente de eventos cardiovasculares graves.² En el estudio

de Doumas *et al.*² se evaluaron un total de 689 051 individuos de 15 centros médicos de la Administración de Veteranos de los EE.UU., durante un período de 10 años. Los participantes eran tanto hipertensos conocidos como no conocidos, con y sin tratamiento farmacológico. Esta población fue clasificada como: 1) hipertensos, 2) hipertensos intermedios y 3) normotensos, según el número de registros de PA elevada en las 3 consultas después del tamizaje (> 3, 1 o 2, y ninguno, respectivamente). El valor por encima o por debajo del rango terapéutico (120-140 mm Hg) se consideró en cuartiles y se relacionó con la mortalidad por todas las causas.

La población de estudio consistió en un 54% de participantes hipertensos, un 19.9% intermedios y un 26.1% de sujetos normotensos; las tasas de mortalidad correspondientes para los tres grupos fueron 11.5%, 8% y 1.9%, respectivamente ($p < 0.0001$ para todas las comparaciones). Las tasas de mortalidad para participantes hipertensos con PA persistentemente dentro, por encima o por debajo del TTR fueron 6.5%, 21.9% y 33.1%, en orden respectivo ($p < 0.0001$ para todas las comparaciones). Las tasas de mortalidad en participantes hipertensos aumentaron del 6.5% en el cuartil más persistentemente controlado (> 75%) al 8.9%, 15.6% y 23.5% hacia los cuartiles controlados de manera menos persistente (50% a 75%, 25% a 50%, y < 25%, respectivamente; $p < 0.0001$ para todas las comparaciones). Además, se observó una asociación inversa y gradual entre el TTR y la mortalidad por todas las causas en esta gran cohorte de veteranos. En este estudio observacional de gran tamaño, la consistencia en el control de la PA a lo largo del tiempo de-

mostró ser un fuerte determinante de la mortalidad por todas las causas.

Otro estudio observacional³ publicado en 2019, pero en una cohorte de atención primaria sueca en pacientes hipertensos tratados entre 2001 y 2013, intentó demostrar nuevamente cómo el control regular de la PA sistólica (PAS), evaluada como el TTR, se asocia con la mortalidad en pacientes hipertensos tratados en atención primaria, y sus diferencias con respecto al sexo. Se identificaron 50 393 pacientes, 30 227 (60%) mujeres, sin enfermedad cardiovascular o diabetes concomitantes. La edad promedio fue de 65 años para las mujeres y de 62 años para los hombres (rango 30-102 años); la mediana del número de mediciones de la PAS fue 8 (rango intercuartílico [RIC]: 4-14), y el seguimiento fue de 5 a 13 años. Las proporciones para 0% a 25%, 26% a 50%, 51% a 75% y 76% a 100% del TTR para PAS < 140 mm Hg durante el período 2001-2008 fueron del 55%, 19%, 13% y 13% en las mujeres, y del 52%, 19%, 14% y 14% en los hombres, respectivamente. La mortalidad para el TTR fue de 0% a 25%, 26% a 50%, 51% a 75% y 76% a 100%, mientras que la PAS < 140 mm Hg fue del 23%, 17%, 13% y 9% en las mujeres, y del 22%, 18%, 17% y 11% en los hombres, respectivamente. Se observaron relaciones similares con el TTR para la mortalidad cardiovascular (que representa el 39% de la mortalidad por todas las causas). Los hallazgos fueron coincidentes en todos los grupos de edad.

En conclusión, la PAS en pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular o diabetes, tratados en atención primaria, tiene una relación importante con el riesgo de mortalidad, con una aparente PAS óptima de 121-140 mm Hg. Un TTR más bajo se relaciona con mayor mortalidad, pero la mayoría de los pacientes alcanzan solo un 0% a 25% de TTR para una PAS < 140 mm Hg. La asociación con la mortalidad es más fuerte para el TTR que para la media ponderada de la PAS y para la última PAS registrada. Por lo tanto, la consistencia en el control de la PA es un determinante de la mortalidad en la hipertensión.

Análisis *post hoc* de estudios SPRINT y ACCORD-BP

Con posterioridad, aparecieron algunos análisis *post hoc* de ensayos clínicos, como es el SPRINT,⁴ que aleatorizó pacientes a dos ramas de acuerdo con los objetivos de PA en consultorio: una rama estándar (PAS < 140 mm Hg), y una rama de tratamiento intensivo (PAS < 120 mm Hg). El rango objetivo se definió como 110 a 130 mm Hg y 120 a 140 mm Hg, para los grupos de tratamiento intensivo y estándar, respectivamente. El TTR se estimó

durante los primeros 3 meses de seguimiento. La asociación entre el TTR y los eventos cardiovasculares adversos graves se calculó utilizando modelos ajustados de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los participantes con mayor TTR eran más jóvenes, tenían riesgo cardiovascular a 10 años más bajo y PAS inicial más baja, y eran más propensos a ser mujeres y usuarios de estatinas. Sin embargo, y a pesar de los ajustes del modelo, cada aumento de una desviación estándar del TTR se asoció significativa e independientemente con menor riesgo del primer evento cardiovascular grave. El TTR permaneció asociado de manera significativa con eventos cardiovasculares graves, a pesar del efecto ajustado para la PAS media o la variabilidad de esta. Además, más adelante en el tiempo, el TTR con cifras de consultorio parecía predecir otros daños de órgano hipertensivo, no solamente aquellos cardiovasculares, sino también renales. Es así como en otro análisis *post hoc*⁵ que incluía tanto al SPRINT como al ACCORD-BP (tratamiento intensivo de objetivos de PA en consultorio también, pero en una población diabética) demostró confirmar los resultados, y evaluó otro tipo de eventos. Similar al estudio anterior, los rangos terapéuticos se evaluaron en los primeros 3 meses de seguimiento, y los rangos considerados para definir si estaban bajo dicho rango o no fueron iguales que los previos para cada rama de pacientes (110 a 130 mm Hg y 120 a 140 mm Hg). Los eventos adversos renales incluyeron el compuesto de diálisis, trasplante renal, creatinina sérica > 3.3 mg/dl, tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) sostenida < 15 ml/min·1.73 m²) o disminución sostenida de la TFGe > 40%. Los participantes con mayor TTR eran más jóvenes y menos propensos a tener enfermedad cardiovascular preexistente.

En comparación con los participantes con TTR del 0% (sin absoluto control), el riesgo de eventos adversos renales fue menor para aquellos con TTR > 0% a 43% (*hazard ratio* [HR]: 0.57, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.42 a 0.76; $p < 0.001$), 43% a < 70% (HR: 0.57, IC 95%: 0.42 a 0.78; $p = 0.001$), 70% a < 100% (HR: 0.53, IC 95%: 0.38 a 0.74; $p < 0.001$) y 100% (HR: 0.33, IC 95%: 0.20 a 0.57; $p < 0.001$) en modelos completamente ajustados por otras variables. Se evaluaron eventos cardiovasculares, los que también arrojaron resultados similares a los evaluados previamente. Es decir, tener a un paciente en TTR se asocia, también, con menos eventos renales.

En este punto, podemos decir que el control de las cifras de consultorio a lo largo del tiempo parece tener más impacto para predecir los eventos cardiovasculares más importantes y la mortalidad car-

diovascular en los pacientes, que el valor absoluto aislado en sí mismo. Esto se evaluó en otro estudio observacional con 1408 pacientes hipertensos, a lo largo de 6 años promedio de seguimiento. Al compararse los dos parámetros para evaluar el pronóstico a futuro, si bien ambos lo logran, el TTR tiene mejor rendimiento para este propósito.⁶

Como todos sabemos, las cifras ambulatorias han demostrado tener mayor predicción de eventos cardiovasculares que las cifras de PA evaluadas en el consultorio.⁷ Es por esto que evaluar el TTR, pero en condiciones ambulatorias, tiene una importancia preponderante.

Análisis *post hoc* del estudio J-HOP

Recientemente, en enero de 2024, Kario *et al.*⁸ publicaron un análisis *post hoc* de su estudio J-HOP, en el que se evaluó la PAS domiciliaria con un protocolo de medición domiciliaria de la PA (MDPA), tanto diurno como nocturno, de 14 días, y se relacionaron estas mediciones con los eventos cardiovasculares en individuos con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular, en un seguimiento promedio de 7.1 años. El TTR para la PAS domiciliaria se definió como un valor de 100 a 135 mmHg durante el período basal de 13 días.

Los participantes se dividieron en subgrupos según los cuartiles de TTR para la PAS domiciliaria, y se determinó el riesgo de eventos cardiovasculares en cada cuartil. El seguimiento promedio fue de 6.3 años, en 4070 participantes (edad promedio 65 años). Los HR ajustados para el riesgo de eventos cardiovasculares totales en participantes con TTR de PAS domiciliaria en el cuartil más bajo frente al más alto fue de 1.74 (IC 95%: 1.16 a 2.61); el HR para eventos cerebrovasculares fue de 2.11 (IC 95%: 1.06 a 4.21).

Una disminución del 10% en el TTR de la PAS domiciliaria se asoció con un aumento del 4% en el riesgo de eventos cardiovasculares totales ($p=0.033$) y con un incremento del 9% en el riesgo de accidentes cerebrovasculares ($p = 0.004$). Los autores también observaron que, a partir del 66% del TTR, los eventos cerebrovasculares tienen una dicotomización importante en su frecuencia, por lo que proponen a este valor de corte como una posible meta terapéutica futura. Algunas limitaciones que se pueden mencionar son: el período para evaluar el TTR

es corto, pensando en 13 días para un período promedio de 6 años; no se evaluaron algunos confundidores no farmacológicos, como adhesión, dieta sin sal y actividad física.

Futuro del control de la hipertensión

En el futuro, nuevas estrategias tecnológicas como la telemedicina a través del monitoreo de los pacientes por tomas domiciliarias, o aun en farmacias o centros de atención, pueden ser herramientas útiles en el control de estos objetivos terapéuticos. Actualmente hay protocolos de ensayos clínicos en marcha que están evaluando estrategias a través de telemedicina y control de los pacientes con MDPA, para evaluar el control de la PA y el daño de órganos blanco, como el HERB *Digital Hypertension*⁹ o incluso el CHARGE APP.¹⁰

Finalmente, no hay demasiada información acerca del TTR con el uso de otros dispositivos ambulatorios, como la presurometría ambulatoria de 24 horas (medición ambulatoria de la presión arterial [MAPA]). Sin embargo, un ensayo observacional derivado del estudio SYMPLICITY (ensayo abierto sin aleatorización, de catéter con ablación por radiofrecuencia de arterias renales) evaluó el TTR en el MAPA en 3 mediciones a lo largo de 6 meses (rango menor de 130 mm Hg en 24 horas), y encontró que por cada 10% de incremento del TTR, había una reducción de los eventos cardiovasculares graves del 15% y hasta un 5% de reducción de la mortalidad; estos efectos se sostenían a pesar del ajuste a un modelo que evaluaba confundidores y la PAS basal.¹¹

Conclusión

El TTR es un parámetro que se puede evaluar fácilmente en la práctica clínica, el cual, en recientes estudios, ha mostrado predicción pronóstica en eventos cardiovasculares graves y mortalidad. Por lo tanto, es importante tenerlo en cuenta en la práctica cotidiana, y buscar que el paciente se mantenga en control de sus cifras de PA el mayor tiempo posible, ya sea en el consultorio o, mejor aún, en los períodos ambulatorios/domiciliarios. Si bien actualmente no hay ningún ensayo clínico que demuestre que tomar este objetivo como meta terapéutica trae beneficios, resulta razonable y seguro perseguir estos rangos terapéuticos a lo largo del tiempo.

Bibliografía

1. Nagarajan N, Townsend RR. Time in therapeutic range: timely in hypertension therapeutics? *J Hum Hypertens* 37(3):244-247, 2023.
2. Doulmas M, Tsioufis C, Fletcher R, Amdur R, Faselis C, Papademetriou V. Time in therapeutic range, as a determinant of all cause mortality in patients with hypertension. *J Am Heart Assoc* 6:e007131, 2017.
3. Wallentin F, Bengtsson-Boström K, Hasselström J, Hjärpe P, Manhem K, Qvarnström M, et al. The time blood pressure is in therapeutic range predicts cardiovascular and all-cause mortality in hypertension: the swedish primary care cardiovascular database (SPCCD). *J Hypertens* 37:e86-e87, 2019.
4. Fatani N, Dixon DL, Van Tassell BW, Fanikos J, Buckley LF. Systolic blood pressure time in target range and cardiovascular outcomes in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 77(10):1290-1299, 2021.
5. Buckley LF, Baker WL, Van Tassell BW, Cohen JB, Alkhezi O, Bress AP, Dixon DL. Systolic blood pressure time in target range and major adverse kidney and cardiovascular events. *Hypertension* 80(2):305-313, 2023.
6. Sideris K, Andrikou I, Thomopoulos C, Tatakis F, Kariori M, Manta E, et al. Blood pressure control measures and cardiovascular outcomes: a prospective hypertensive cohort. *Blood Press* 31(1):228-235, 2022.
7. Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Li Y, Dolan E, et al.; IDACO Investigators. The International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO): protocol and research perspectives. *Blood Press Monit* 12(4):255-262, 2007.
8. Kario K, Tomitani N, Okawara Y, Kanegae H, Hoshida S. Home systolic blood pressure time in therapeutic range and cardiovascular risk: the practitioner-based nationwide J-HOP study extended. *Hypertens Res* [Online ahead of print]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01416>
9. Kario K, Nomura A, Harada N, Okura A, Nakagawa K, Tanigawa T, et al. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. *Eur Heart J* 42:4111-4122, 2021.
10. Clinical Trials: NCT03206814. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03206814>
11. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol* 80:1871-1880, 2022.

Aumento de la presión arterial matutina como predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión

Autores: Dr. Emiliano R. Diez, médico, codirector del Doctorado en Medicina, Investigador Adjunto, CONICET; Dr. Nicolás F. Renna, médico, investigador del CONICET, jefe de la Unidad de Hipertensión, Hospital Español de Mendoza; presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Institución: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo; Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo, UNCuyo-CONICET, Mendoza, Argentina



Diez y Renna describen para SIIC su artículo **Morning blood pressure surge as a predictor of cardiovascular events in patients with hypertension**, Renna NF, Ramírez JM, Murúa M, Bernasconi PA, Repetto JM, Verdugo RA, et al., editado en *Blood Pressure Monitoring* 28(3):149-157, 2023. La colección en papel de *Blood Pressure Monitoring* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada por MEDLINE, Index Medicus y SIIC Data Bases.

El aumento de la presión arterial (PA) matutina (*morning surge*) se asoció con eventos cardiovasculares en poblaciones de Asia y Europa, pero en América Latina requería confirmación.¹⁻⁸

Realizamos un estudio observacional prospectivo en 1339 pacientes con hipertensión y registro aceptable de monitorización ambulatoria de la PA de 24 h, entre 2015 y 2019. El criterio de valoración primario fue la incidencia de eventos cardiovasculares graves (muerte, infarto, internación por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular [MACE, por su sigla en inglés]). Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado para posibles factores de confusión. También se evaluaron los eventos de manera desagregada. Se estudiaron las tres principales definiciones de aumento matutino, tanto para los registros de la PA sistólica como para los de la PA diastólica. La definición más utilizada se denomina *Sleep-Through Surge* (STS), y representa la diferencia entre la PA matutina (promedio de 2 horas de las lecturas de presión cada 20 minutos inmediatamente después del despertar) menos el promedio de tres lecturas

alrededor de la PA nocturna más baja. También se analizaron el *pre-wake*, es decir el promedio de PA dentro de las dos horas luego de despertarse menos el promedio de las dos horas antes de despertarse, y *morning-night time difference*, dos lecturas luego de levantarse menos el promedio de los valores nocturnos.

Encontramos que el aumento matutino de la PA fue una de las principales variables independientes predictoras de eventos cardiovasculares graves. Con las tres definiciones encontramos un aumento del 6% al 8% del riesgo instantáneo (*hazard ratio* [HR]) de eventos por cada mm Hg que aumentaba la PA matutina. Para contextualizar este valor, se debe considerar que cada año de edad aumentaba entre 1% y 3% el HR de eventos. Por cada 10 mm Hg de aumento se duplicó el riesgo de eventos. El valor de corte para el STS que maximizó las diferencias entre los MACE fue de 35 mm Hg. Este valor está dentro del rango informado en estudios asiáticos y europeos (34 a 40 mm Hg). El HR ajustado fue de 47.9 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 29.7 a 77.3; $p < 0.001$) y está respaldado

por el hecho de que se produjeron 166 eventos entre los 273 pacientes clasificados como > 35 mm Hg, y solo 31 eventos entre los 1132 sujetos restantes.

Para tener referencia de las características de la población, se debe indicar que la edad promedio fue de 60 años, el 52% eran mujeres, el 32.8% tenía dislipidemia, el 27.2% era fumador y el 7.8% tenía diabetes. Durante una mediana de seguimiento de 32 meses ocurrieron 197 MACE. En los hombres, el HR fue de 1.84 (IC 95%: 1.35 a 2.49; $p < 0.001$). El aumento del HR ajustado asociado con el incremento en 10 mm Hg según el STS persistió para cada criterio de valoración secundario, incluidas 21 muertes de causas cardiovasculares (HR: 2.70; IC 95%: 2.03 a 3.60; $p < 0.001$), 78 infartos de mio-

cardio (HR: 1.92; IC 95%: 1.72 a 2.15; $p < 0.001$), 24 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR: 1.77; IC 95%: 1.48 a 2.12; $p < 0.001$), 22 accidentes cerebrovasculares (HR: 2.32; IC 95%: 1.85 a 2.91; $p < 0.001$) y 52 fibrilaciones auriculares (HR: 1.94; IC 95%: 1.71 a 2.20; $p < 0.001$). Los 284 pacientes con patrón circadiano *riser* presentaron un HR ajustado de 1.64 (IC 95%: 1.08 a 2.51; $p = 0.022$), y es el único patrón circadiano tradicional con aumento de riesgo de eventos.

Concluimos que el aumento matutino de la PA fue el factor pronóstico circadiano más importante para la aparición de eventos cardiovasculares graves en pacientes con hipertensión, lo que merece más atención.

Bibliografía

1. Amici A, Cicconetti P, Sagrafoli C, Baratta A, Passador P, Pecci T, et al. Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events. A 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 49:e105-e109, 2009.
2. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 60:34-42, 2012.
3. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. The morning blood pressure surge and all-cause mortality in patients referred for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 24:796-801, 2011.
4. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 47:149-154, 2006.
5. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 55:1040-1048, 2010.
6. Hoshida S, Kario K. Morning surge in blood pressure and stroke events in a large modern ambulatory blood pressure monitoring cohort: results of the JAMP Study. *Hypertension* 78:894-896, 2011.
7. Gong S, Kai L, Ye R, Li J, Yang C, Chen X. Nocturnal dipping status and the association of morning blood pressure surge with subclinical target organ damage in untreated hypertensives. *J Clin Hypertens* 21:1286-1294, 2019.
8. Sheppard JP, Hodgkinson J, Riley R, Martin U, Bayliss S, McManus RJ. Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review. *Am J Hypertens* 28(1):30-41, 2015.

El silenciamiento del cotransportador de sodio y bicarbonato cardíaco electrogénico 1 (NBCe1) induce la aparición de hipertrofia cardíaca patológica

Autor: Dr. Alejandro Orłowski, doctor en Ciencias Exactas; investigador del CONICET.

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



Orłowski describe para SIIC su artículo **The specific inhibition of the cardiac electrogenic sodium/bicarbonate cotransporter leads to cardiac hypertrophy**, de Di Mattia RA, Diaz-Zegarra LA, Blanco PG, Valverde CA, Gonano LA, Jaquenod De Giusti C, et al., editado en *Life Science* 312:121219, 2023. La colección en papel de *Life Science* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada por MEDLINE, Index Medicus y SIIC Data Bases.

Los protones (H^+) son continuamente generados como resultado del metabolismo celular, una característica que está acentuada en el corazón debido a la demanda fisiológica de contracción rítmica y continua.

La función cardíaca es extremadamente sensible a las posibles modificaciones del pH_i ,¹ por lo tanto, el exceso de H^+ generados debe ser inmediatamente neutralizado o retirado del interior celular para mantener el pH_i intracelular (pH_i) en 7.2 (equivalente a ~ 60 nM de H^+).

El control del pH_i en las células cardíacas se logra gracias al equilibrio de cuatro transportadores ubicados en la membrana celular: dos mecanismos acidificantes (los intercambiadores Cl^-/HCO_3^- [AE] y Cl^-/OH^- [CHE]) y dos mecanismos alcalinizantes (el intercambiador Na^+/H^+ [NHE] y el cotransportador Na^+/HCO_3^- [NBC]). El movimiento de base, en forma de HCO_3^- , hacia adentro o afuera de la célula, produciría un cambio en el pH_i hacia la alcalinización o acidificación, respectivamente. En el corazón se han descrito al menos dos isoformas del NBC, una electroneutra (NBCn de estequiometría $1 Na^+/1HCO_3^-$; denominada NBCn1) y una electro-

génica (NBCe de estequiometría $1 Na^+/2HCO_3^-$; denominada NBCe1).

Los NBC son activados por un aumento de la carga ácida intracelular, las cuales mueven HCO_3^- hacia el interior de las células para neutralizar los H^+ . La activación de los NBC, además, implica un influjo neto de Na^+ hacia adentro de los miocitos. Esto último tendría una consecuencia fisiopatológica, ya que el aumento del Na^+ intracelular (Na^+) estaría vinculado con la aparición de hipertrofia cardíaca. El aumento en el Na^+_i generado por el NBC activa al intercambiador Na^+/Ca^{2+} (NCX) de membrana en su forma reversa,² aumentando la concentración intracelular de Ca^{2+} (Ca^{2+}_i). Aunque ambas isoformas del NBC aumentan el pH_i y la concentración intracelular de Na^+_i , el NBCe1 resulta más eficiente para regular el pH_i , ya que para lograr un mismo efecto alcalinizante introduce en la célula la mitad del Na^+ que introduce el NBCn1. El aumento de Ca^{2+}_i a corto plazo está implicado en la regulación de mecanismos fisiológicos como la contractilidad celular, pero cuando la sobrecarga se prolonga y mantiene en el tiempo, se relaciona con daño miocárdico y aparición de hipertrofia cardíaca.³ En

un trabajo anterior hemos demostrado, en diferentes modelos de hipertrofia cardíaca en animales, que la actividad del NBCe1 se encuentra disminuida y, por el contrario, se encuentra aumentada la actividad del NBCn1 y el NHE1.⁴

Con el objetivo de describir el papel que desempeña el NBCe1 en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca, se emplearon técnicas de biología molecular para reducir específicamente su expresión en corazones de ratas normotróficas. Al estudiar los parámetros cardiofisiológicos de los animales que poseen silenciado el NBCe1, se observó un aumento significativo en el índice de masa ventricular izquierda y en el espesor de la pared, medido por medio de ecocardiografía. Además, los estudios histológicos pusieron de manifiesto un incremento en el área de los miocardiocitos y un aumento significativo en la relación peso del corazón/peso del animal. Conjuntamente con los cambios estructurales detallados, se hallaron modificaciones elec-

trofisiológicas. Mediante la técnica de *patch clamp* se describió en miocardiocitos aislados un incremento en la duración del potencial de acción y despolarización del potencial de membrana en reposo. Por último, el electrocardiograma de los animales mostró frecuencia cardíaca normal, pero un aumento del intervalo QT corregido.

Aunque el mecanismo por el cual se induce la patología no está completamente claro; encontramos que existe una compensación de otros mecanismos alcalinizantes al verse incrementada la expresión del NBCn1 y del NHE1. Estos transportadores aumentan el flujo de Na⁺ hacia el interior celular, lo cual eleva de manera sostenida el Ca²⁺, activando la vía prohipertrofica calcineurina/NFAT. Si bien se requieren más investigaciones, los datos proporcionados por nuestro laboratorio muestran el papel fundamental de los mecanismos reguladores del pH_i en la aparición de la hipertrofia cardíaca e indican su posible uso como blanco terapéutico.

Bibliografía

1. Vaughan-Jones RD, Spitzer KW, Swietach P. Intracellular pH regulation in heart. *J Mol Cell Cardiol* 46:318-331, 2009.
2. Aiello EA, Villa-Abrille MC, Dulce RA, Cingolani HE, Pérez NG. Endothelin-1 stimulates the Na⁺/Ca²⁺ exchanger reverse mode through intracellular Na⁺ (Na⁺i) - Dependent and Na⁺i-independent pathways. *Hypertension* 45:288-293, 2005.
3. Cingolani HE, Pérez NG, Aiello EA, Ennis IL, Garciaarena CD, Villa-Abrille MC, et al. Early signals after stretch leading to cardiac hypertrophy. Key role of NHE-1. *Front Biosci* 13(18):7096-7114, 2008.
4. Orłowski A, Ciancio MC, Caldiz CI, Giusti VC De, Aiello EA. Reduced sarcolemmal expression and function of the NBCe1 isoform of the Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter in hypertrophied cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res* 101:211-219, 2014.

Efecto de la finerenona sobre la presión arterial ambulatoria en la enfermedad renal crónica en la diabetes tipo 2

Autor: Dr. Gabriel Waisman, médico clínico de planta

Institución: Instituto Cardiovascular Lezica; ex presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, San Isidro, Argentina

La finerenona es un antagonista no esteroideo, selectivo de los receptores mineralocorticoides, con una vida media corta. Se pensó que sus efectos sobre los resultados cardiorrenales estaban mediados principalmente por vías no hemodinámicas, pero solo se habían estudiado con la presión arterial (PA) en el consultorio.

Este análisis evaluó los efectos de la finerenona sobre la PA ambulatoria de 24 horas, en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 (DBT2).

El estudio ARTS-DN (NCT01874431) fue un ensayo de fase IIb que aleatorizó a 823 pacientes con DBT2 y enfermedad renal crónica, con un cociente albúmina/creatinina en orina ≥ 30 mg/g y una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de 30 a 90 ml/min/1.73 m², a recibir placebo o finerenona (1.25-20 mg una vez al día por la mañana), administrados durante 90 días. Se realizó un monitoreo

ambulatorio de la PA (MAPA) durante 24 horas en un subgrupo de 240 pacientes en el momento de la selección, el día 60 y el día 90.

Entre los resultados, el cambio ajustado, en comparación con el placebo, en la PA sistólica (PAS) del MAPA de 24 horas en el día 90 fue de -8.3 mm Hg (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -16.6 a 0.1) para finerenona 10 mg (n = 27), -11.2 mm Hg (IC 95%: -18.8 a -3.6) para finerenona 15 mg (n = 34) y -9.9 mm Hg (IC 95%: -17.7 a -2.0) para finerenona 20 mg (n = 31). Los registros medios de PAS diurnos y nocturnos se redujeron de manera similar.

La finerenona produjo una reducción persistente de la PAS durante todo el intervalo de 24 horas, es decir que redujo la PAS de 24 horas, diurna y nocturna. A pesar de una vida media corta, los cambios en la PA se mantuvieron durante 24 horas, con una dosis diaria del fármaco por la mañana.

Comentario realizado por el **Dr. Gabriel Waisman** sobre la base del artículo *Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes*, Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder RE, Anke SD, et al. El artículo original fue publicado por *Journal of Hypertension* 41(2):295-302, 2023.

Incremento de la presión arterial luego de infección no grave por COVID-19

Autor: Dr. Fernando Filippini, médico, ex presidente de SAHA
Institución: Profesor Titular de Medicina Interna, UAI, Rosario, Argentina

Se han publicado numerosos artículos sobre las complicaciones cardiovasculares luego de infecciones graves por COVID-19. Sin embargo, poco se conoce sobre las consecuencias a largo plazo de las infecciones leves a moderadas por este virus. Para conocer estas eventuales complicaciones, se realizó un estudio transversal en Hamburgo, Alemania, comparando a 432 personas de edad promedio de 56.1 años, al menos 4 meses después de la infección.

Se usaron como controles a 1728 personas, de edad y características similares, sin evidencias de haber sufrido esta virosis. Se consideraron la edad, el sexo, el nivel educativo y la hipertensión preexistente en ambos grupos. En el grupo de pacientes afectados, solo el 7.2% requirió hospitalización, pero sin necesidad de cuidados intensivos o

de alta complejidad. Al analizar y comparar los resultados de ambos grupos, luego de los correspondientes ajustes metodológicos y la eliminación de factores de confusión, se observaron los siguientes resultados: a) Grupo con COVID-19: presión arterial sistólica (PAS) 137.9 mm Hg y presión arterial diastólica (PAD) 87.2 mm Hg ($p = 0.013$). b) Grupo control: PAS 135.6 mm Hg y PAD 82.0 mm Hg ($p < 0.001$).

Los autores concluyen que quienes padecieron la infección mostraban una tendencia no estadísticamente significativa hacia el incremento de la PAS, en tanto que fue estadísticamente significativo el aumento de la PAD (5.2 mm Hg). De esta manera, postulan que la infección por COVID-19 no grave podría ocasionar secuelas hipertensivas importantes.

Comentario realizado por el **Dr. Fernando Filippini** sobre la base del artículo *Increased blood pressure after nonsevere COVID-19*, Schmidt-Lauber C, Schmidt E, Hänzelmann S, Petersen E, Behrendt CA, Twerenbold R, et al. El artículo original fue publicado por *Journal of Hypertension* 41(11):721-1729, 2023.

Aplicación para incentivar la caminata en mujeres posparto con hipertensión gestacional

Autor: Dr. Claudio Joo Turoni, médico cardiólogo

Institución: Prof. Adjunto, Departamento Biomédico–Orientación Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán (UNT); Investigador Adjunto, INSIBIO-CONICET, UNT, Tucumán, Argentina

El presente trabajo evaluó el uso de una aplicación (App) para *smartphones* (Active10 App) para que un grupo de mujeres que tuvieron trastornos hipertensivos del embarazo realizaran actividad física (caminatas) en la etapa posparto. Los investigadores pudieron evaluar las características de la caminata y la aceptabilidad de la App. Los autores concluyeron que Active10 App fue aceptada por las pacientes y podría haber aumentado el tiempo en que realizaron una caminata rápida.

La actividad física ayuda a mejorar la supervivencia en pacientes con hipertensión arterial. Por otro lado, los trastornos hipertensivos del embarazo aumentan el riesgo cardiovascular futuro, lo que hacen interesantes los estudios sobre cambios de estilo de vida en esta población. Si bien los investigadores concluyen que son necesarios más ensayos con esta App para evaluar su efecto a largo plazo, lo novedoso de este trabajo es que integra una App en el control y seguimiento de pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. Si bien hay nu-

merosos consensos y estudios sobre el tratamiento farmacológico, hasta hace poco era difícil la evaluación cuantitativa de los cambios en el régimen higiénico-dietético.

Estas App aportan no solamente datos cuantificables sobre el estilo de vida de los pacientes, en este caso actividad física, sino que también dan más responsabilidad a estos para que, en conjunto con el equipo médico, tenga una buena adhesión a los cambios necesarios específicos para su situación personal.

En este sentido, y dado el avasallante número de App médicas y pseudomédicas que salen al mercado (algunas no validadas o que incluso mienten acerca de los datos), es importante que los médicos se familiaricen con aquellas que sean útiles para su campo de acción. Queda como tarea para las sociedades científicas evaluar cuáles de estas App (y qué versiones de ellas) pueden ser validadas para su uso conjunto por parte de pacientes y médicos.

Comentario realizado por el **Dr. Claudio Joo Turoni** sobre la base del artículo *Encouraging brisk walking with the free Active10 app in postnatal women who had a hypertensive pregnancy: “Just Walk It” feasibility study*, Razai MS, Trinder B, Perry A, Cauldwell M, Reid F, Oakeshott P. El artículo original fue publicado por *PLoS One* 18(2):e0282066, 2023.

Hiperreactividad de la presión arterial a la bipedestación: un predictor de resultados adversos en pacientes hipertensos jóvenes

Autor: Dr. Lautaro Reitovich, médico especialista en clínica médica
Institución: Unidad Cardiometabólica HIGA San Martín, La Plata; Grupo de trabajo Cardio-Reno-Metabolismo, SAHA; docente, cátedra de Medicina Interna A, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

En este estudio, se investigó si un aumento significativo en la presión arterial sistólica (PAS) al ponerse de pie constituye un factor de riesgo para ataques cardíacos y otros eventos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés). Se analizaron 1207 participantes del estudio HARVEST (1990), adultos de 18 a 45 años, con hipertensión de grado 1 (PAS 140-159 mm Hg o presión arterial diastólica [PAD] 90-100 mm Hg sin tratamiento). La media de edad fue 33 años, el 72% eran hombres y todos eran de etnia blanca, con bajo riesgo cardiovascular según su estilo de vida y antecedentes médicos, con exclusión de aquellos con diabetes, insuficiencia renal y enfermedades cardiovasculares.

Se midió la presión arterial (PA) en dos visitas con dos semanas de diferencia entre ambas, realizándose además un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) para diagnosticar hipertensión (PAS \geq 130/80 mm Hg o PAD \geq 80 mm Hg). Durante el MAPA se recopilaron muestras de orina para evaluar catecolaminas en 630 pacientes. El criterio de valoración primario fue la aparición de MACE, que incluía infarto agudo de miocardio, procedimientos de revascularización cardíaca, accidente cerebrovascular, procedimientos en la aorta o las

extremidades, fibrilación auricular y enfermedad renal crónica.

La media de la diferencia entre las posiciones supina y de pie fue PAS -2.7 ± 7.3 /PAD 4.6 ± 5.4 mm Hg. Los hiperreactivadores al ponerse de pie eran, con más frecuencia, fumadores, consumidores de café, con valores de colesterol total más bajos y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) más altos. Los niveles de norepinefrina fueron más altos en ellos, incluso ajustando por variables como tabaquismo o consumo de café o alcohol ($p = 0.007$). La hipertensión ambulatoria fue más frecuente en los hiperreactivadores (90.8% vs. 76.4%, $p = 0.001$). A lo largo del seguimiento, de 17 años en promedio, se registraron 105 MACE, entre los cuales los eventos coronarios fueron los más comunes. Los hiperreactivadores tenían casi el doble de riesgo de MACE que aquellos con reactividad normal, con un índice de riesgo de 1.97 (intervalo de confianza del 95%: 1.10 a 3.52).

Este estudio nos plantea las siguientes preguntas: ¿Es necesario medir la presión arterial en posición supina y de pie en la población joven? ¿La hiperreactividad al ponerse de pie es un nuevo factor de riesgo cardiovascular?

Comentario realizado por el **Dr. Lautaro Reitovich** sobre la base del artículo *Blood pressure hyperreactivity to standing: a predictor of adverse outcome in young hypertensive patients*, Palatini P, Mos L, Saladini F, Rattazzi M. El artículo original fue publicado por *Hypertension* 79(5):984-992, 2022.

La relación sodio/potasio urinaria predice la aparición de enfermedad renal crónica en la población general

Autor: Dr. Julián Minetto, médico; especialista en clínica médica, especialista en hipertensión arterial (SAHA), especialista en docencia universitaria (UNLP)

Institución: Unidad Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín de La Plata. Docente, Cátedras de Farmacología Aplicada y de Medicina Interna C y D, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Argentina

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, así como para la enfermedad renal en etapa terminal.

La hipertensión arterial (HTA) y la diabetes (DBT) son dos de las causas más importantes que llevan a ERC.

En la población general, se demostró previamente que la excreción urinaria de sodio (Na) podría predecir la caída de la filtración glomerular.¹ Sin embargo, la recolección aislada de Na urinario es variable en el día, por lo que no se recomienda la evaluación en una sola muestra.²

El aumento de Na en la dieta o la disminución de potasio (K) deteriora la función renal; no obstante, los hallazgos respecto a la asociación del cociente Na/K dietético con la función renal son limitados y contradictorios.

Takase *et al.* investigaron el impacto del cociente Na/K urinario en la aparición de ERC, definida como una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 60 mL/min/1.73 m² en la población general japonesa.

En total, se incluyeron 14 549 sujetos sin ERC que participaron de la evaluación. El cociente Na/K urinario se midió utilizando una muestra de orina recogida durante la noche. Los sujetos fueron seguidos hasta alcanzar el criterio de valoración (inicio de la ERC), durante el período de seguimiento

medio de 61.4 meses (5 años aproximadamente). La ERC se manifestó en 2096 participantes.

Para clasificar a los pacientes se dividió al cociente Na/K de cada uno de ellos en cuartiles.

El riesgo de presentar ERC aumentó a lo largo de los cuartiles del cociente Na/K urinario basal en el análisis de Kaplan-Meier (*log-rank*, $p < 0.001$). Es decir, el desarrollo de los eventos fue más rápido en los pacientes con cociente más alto.

En el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariado, el cociente Na/K urinario fue un predictor significativo e independiente de la ERC de nueva aparición, después de ajustar por factores importantes. Esto significa que la probabilidad de presentarla en los individuos con el cociente más alto es mayor, dejando de lado las diferencias basales individuales.

Además, se encontró que el cociente Na/K urinario basal estaba correlacionado de manera independiente con la disminución anual en la TFGe. En este caso, la caída del filtrado se analiza con el cociente, pero de manera cuantitativa.

También, se obtuvieron resultados similares en el análisis de subgrupos de participantes con y sin hipertensión arterial.

Como conclusión, el cociente Na/K urinario se asocia de manera significativa con la aparición de la ERC en la población general, y puede ser una herramienta fácil de utilizar para evaluar el riesgo renal.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Urinary Na/K ratio is a predictor of developing chronic kidney disease in the general population*, Takase H, Kawakatsu N, Hayashi K, Kin F, Isogaki T, Dohi Y. El artículo original fue publicado por *Hypertension Research* 47(1):225-232, 2024.

Bibliografía

1. Sugiura T, Takase H, Ohte N, Dohi Y. Dietary salt intake is a significant determinant of impaired kidney function in the general population. *Kidney Blood Press Res* 43:1245-1254, 2018.
2. Campbell NRC, Whelton PK, Orias M, Cobb LL, Jones ESW, Garg R, et al.; World Hypertension League, International Society of Hypertension, Resolve to Save Lives. It is strongly recommended to not conduct, fund, or publish research studies that use spot urine samples with estimating equations to assess individuals' sodium (salt) intake in association with health outcomes: a policy statement of the World Hypertension League, International Society of Hypertension and Resolve to Save Lives. *J Hypertens* 41(5):683-686, 2023.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
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).