



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- Hipertensión y diabetes: las malas compañías

Comentados por sus autores

- La regulación del pH intracelular está alterada en miocitos cardíacos de ratas ovariectomizadas
- Daño en órgano blanco mediado por hipertensión y tratamiento antihipertensivo. ¿Es necesario para determinar los beneficios?

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Evaluación de adhesión con métodos bioquímicos en pacientes con hipertensión refractaria: ¿la confirmación de un verdadero fenotipo?

lostapres[®]

ramipril

El Inhibidor de la ECA con mayor protección cardíaca y renal

Micro-Hope (Heart Outcomes Prevention Evaluation)

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

Ramipril redujo AUE al año ●
y al final del estudio

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



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

Revista Hipertensión Arterial

Consejo Editorial

Dirección Ejecutiva
Dra. Mariela Gironacci

Asesor Científico
Dr. Gabriel Waisman

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

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



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dra. Irene Ennis

Presidente anterior

Dra. Judith Zilberman

Vicepresidente 1°

Dr. Marcos Marín

Vicepresidente 2°

Dr. Walter Espeche

Secretario

Dr. Martín Salazar

Prosecretario

Dr. Nicolás Renna

Tesorero

Dr. Alejandro Aiello

Pro-Tesorero

Dr. Ramiro Sánchez

Vocales

Dr. Gustavo Blanco (Mar del Plata)

Dr. Carlos Castellaro (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)

Dr. Marcelo Choi (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)

Dra. Mildren Del Sueldo (Córdoba)

Dr. Diego Fernández (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)

Dra. María Victoria Ferretti (Rosario)

Dr. Daniel Llanos (Neuquén)

Dr. Diego Márquez (Salta)

Dra. Rocío Martínez (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)

Dr. Pablo Rodríguez (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)

Dr. Diego Stisman (Tucumán)

Dra. María Celeste Villa-Abrille (La Plata)

Revisores de Cuentas

Dr. Fernando Filippini

Dr. Daniel Olano

Dra. Analía Tomat

Asesores de Gestión

Dr. Felipe Inserra

Dr. Felipe Martínez

Dr. Alberto Ré



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC Art Data Bases: *Claudia Mayorquin Montoya, «Amor desesperado», acrílico sobre tela, 2013.*

Hipertensión y diabetes: las malas compañías

Autor: Dr. Fernando Filippini, médico cardiólogo

Institución: Expresidente de SAHA; profesor titular, Práctica Clínica 3 y 4 y Fisiopatología Clínica 1 y 2, Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.

Introducción

La coexistencia de hipertensión arterial (HTA) y diabetes tipo 2 (DBT2) es frecuente. En estudios epidemiológicos se ha observado que esta comorbilidad lleva a detectar cifras hipertensivas con el doble de frecuencia en individuos diabéticos que en normoglucémicos. Asimismo, los pacientes hipertensos tienen resistencia a la acción de la insulina en un porcentaje importante (en especial, los individuos obesos), lo que les confiere mayores posibilidades de presentar DBT que aquellos que son normotensos.

Mucho se ha investigado y discutido sobre las causas de esta interrelación, pero no se tiene aún una respuesta clara. Se ha argumentado que los factores de riesgo son comunes para ambas enfermedades, al igual que varios de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, como la disfunción endotelial, la inflamación vascular subclínica, la remodelación arterial, la dislipidemia y la obesidad central, todos caminos que conducen a la aterosclerosis. Es indiscutible que la principal causa de morbimortalidad básica de los pacientes con DBT es el daño cardiovascular. Ambas enfermedades clínicas también comparten algunos mecanismos de daño microvascular y macrovascular, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el estrés oxidativo, la inflamación y los mecanismos inmunitarios.¹

Considerando que la DBT2 muestra un continuo incremento de prevalencia (de manera estimativa, 650 millones de individuos para 2040) y que la HTA es aún más frecuente (1400 millones para igual año), surge claramente la importancia de esta asociación en lo referente al daño cardiovascular. Esto se observó en el *San Antonio Heart Study*, en el que el 85% de las personas con DBT2 tenía hipertensión en la quinta década de vida, mientras que el 50% de las personas con HTA experimentaron deterioro en la tolerancia a la glucosa o DBT2. Su

frecuente coexistencia en el mismo individuo no es una coincidencia, ya que varios de los aspectos de la fisiopatología son compartidos por ambos cuadros, particularmente los relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina.

El fenómeno denominado resistencia insulínica no es aún hoy absolutamente comprendido, pero de manera conceptual puede afirmarse que las acciones fisiológicas de esta hormona encuentran dificultades crecientes para actuar sobre su receptor celular específico, fundamentalmente en tres tejidos u órganos: hígado, músculos y tejido graso, en especial el visceral o central. Las consecuencias de esta alteración de la sensibilidad a la insulina se observan principalmente sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Esto determina importantes cambios en todos los sistemas orgánicos y, en muchos casos, la aparición clínica de síndrome metabólico (SM) o de DBT2.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la DBT2 genera complicaciones macrovasculares (arterias grandes y de mediano tamaño) y microvasculares (pequeñas arterias y capilares). Tanto la hiperglucemia crónica como la resistencia insulínica concomitante desempeñan un papel muy importante en el daño arterial, considerándose que participan varios mecanismos: formación de productos finales de glicación avanzada (AGE); activación de receptores para AGE (RAGE); incremento del estrés oxidativo (EO), y mecanismos inflamatorios. Al ser la HTA un factor importante de daño vascular, en el que, además del incremento tensional participan el EO y la inflamación, es fácil destacar la importancia de la superposición de acciones en la lesión vascular.

Enfermedad macrovascular de la DBT2

En su génesis participan diversos mecanismos, todos conducentes al infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular o la oclusión de las arterias periféricas. En otras palabras, nos referimos a la aterosclerosis. La lesión macrovascular es de tan-

ta importancia que duplica el riesgo cardiovascular de las personas con DBT. Debe destacarse que la resistencia insulínica, que es la anomalía que condicionará la DBT2 en la mayoría de los pacientes, en particular en los obesos con distribución central, está presente varios años antes de la aparición clínica de la DBT, pero puede detectarse en individuos delgados con HTA. Este fenómeno confirma la importancia de la coexistencia de ambas afecciones.²

En los individuos obesos se produce, tanto en la grasa visceral como en la subcutánea, un proceso de hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. Sin embargo, los correspondientes al acúmulo central sufren una acumulación de células inflamatorias y macrófagos, que asumen una estructura histológica particular y se transforman en un tejido adiposo inflamado, con capacidad de producir adipocitoquinas en gran cantidad. Estas sustancias biológicas (más de 120 conocidas) tienen una clara acción proinflamatoria, destacándose entre ellos el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), la interleuquina-6 (IL-6), la resistina y la leptina, capaces de iniciar y estimular los mecanismos de aterogénesis. La leptina tiene la particularidad de presentar, fisiológicamente, una acción vasodilatadora, que muta a vasoconstrictora e hipertensógena cuando aparece la leptinorresistencia, que acompaña a la resistencia a la insulina en el SM.

En forma paralela al incremento de la obesidad central se observa una alteración del perfil lipídico, caracterizada por el aumento de los valores de triglicéridos (TG) y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con descenso de los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). El colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) solo muestra pequeñas modificaciones, pero, en realidad, en estas personas se genera una forma sumamente aterogénica de colesterol, no detectable por técnicas habituales de laboratorio, denominado ¿LDL pequeñas y densas?. Todo individuo con alteración de la circunferencia de cintura, TG elevados y descenso del HDLc tienen esta variante de colesterol sumamente aterogénica.

Otro fenómeno destacable en estos pacientes con resistencia a la insulina es la disminución de la producción de adiponectina, citoquina con acciones modificadoras del fenómeno de resistencia a la insulina y antiaterogénica. De forma concomitante se produce la circulación de niveles altos de ácidos grasos no esterificados (NEFA) y activación de vías de EO mitocondrial en células endoteliales vasculares. Esto influirá de manera decisiva en el mecanismo de hipertensión en el paciente obeso.

La secuencia de fenómenos proinflamatorios y metabólicos de la obesidad y la resistencia a la insulina ocasionan disfunción endotelial, otro evento fi-

siopatológico común con la HTA y la aterosclerosis. Cuando se produce la disfunción endotelial se origina un desequilibrio entre agentes vasoconstrictores (endotelina, angiotensina II) y vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina), donde predomina la acción de los primeros y se inician los fenómenos que conducirán a HTA y aterosclerosis. El mecanismo de disfunción endotelial produce también crecimiento y proliferación de células musculares lisas vasculares, liberación de factores proaterogénicos y procoagulantes.

Todos estos cambios estructurales y funcionales, asociados con inflamación subclínica, provocarán la modificación de la estructura de la pared arterial, caracterizada por disminución de elastina e incremento del colágeno, y el remodelado arterial que llevará al envejecimiento vascular precoz, fenotipo característico de la HTA. Las consecuencias clínicas de estas modificaciones se caracterizarán por mayor rigidez arterial y cambios en la velocidad de onda de pulso (VOP) y la presión de pulso y la onda refleja, todos mecanismos activos en la HTA.³ Además de los cambios macrovasculares, se iniciarán fenómenos microvasculares que determinarán la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas. También tienen estrecha relación con la morbimortalidad de los sujetos con DBT.

Si bien cada uno de estos fenómenos microvasculares específicos de órganos tiene sus propias manifestaciones clínicas e histológicas, todos se vinculan con las modificaciones vasculares y la duración de la hiperglucemia. En esto participarán mecanismos bioquímicos complejos, como la acumulación de poliol (resultado de la saturación de la vía hexoquinasa, con el consiguiente aumento de la actividad de la aldosa reductasa), las lesiones inducidas por AGE, el aumento de la permeabilidad vascular y el EO.⁴

Microangiopatía diabética

Las alteraciones patognomónicas incluyen alteraciones de la membrana basal, aumento de la permeabilidad endotelial y disfunción de la célula muscular lisa endotelial y vascular. La hiperglucemia es el estímulo clave para estos procesos, por medio de los mecanismos ya citados, procesos que son muy similares a los inducidos por la hipertensión.⁵

Asimismo, la hiperglucemia influirá sobre el EO, el retículo endoplasmático, la respiración mitocondrial y la activación del sistema renina-angiotensina, que, además de prooxidante, es un elemento fundamental en la génesis de la HTA. Tanto en la DBT como en la HTA, el EO promoverá la inflamación vascular, la fibrosis y el daño vascular, procesos que conducirán a la aterosclerosis.⁶

La HTA y la DBT2 están estrechamente asociadas entre sí, pero no está claro si un efecto causal directo vincula estos dos cuadros. En un trabajo de investigación con más de 300 000 personas sanas, que estudió la aleatorización mendeliana, concluyó que la DBT2 puede ser un factor causal de HTA, pero no pudo demostrar la relación inversa, es decir que la HTA conduzca a DBT2. De todos modos, si existe un nexo, este podría ser la resistencia a la insulina.⁷

A pesar de ser dos importantes factores de riesgo cardiovascular independientes, la HTA y la DBT2 a menudo coexisten en el mismo paciente, lo que explica el riesgo de esta asociación para presentar eventos cardiovasculares. Según varios estudios epidemiológicos, la existencia de una de estas dos alteraciones aumenta el riesgo de presentar la otra en 1.5 a 2.0 veces, aunque no es evidente cuál es sistemáticamente más precoz o precede a la otra.

Los mecanismos fisiopatológicos comunes, y compartidos por ambas enfermedades (resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, aumento del EO, inflamación crónica subclínica) justifican su coexistencia. La resistencia a la acción de la insulina determinará la hiperinsulinemia y puede conducir a la aparición de HTA en pacientes no diabéticos normotensos. Sin embargo, no es esta la única acción patogénica que ocasiona. Los valores elevados y persistentes de insulina causan remodelación y rigidez arterial, aumentan la actividad nerviosa simpática, activan el SRAA y estimulan la reabsorción renal de sodio. Asimismo, el EO generado, la inflamación y la disfunción endotelial, el deterioro de la reactividad vascular, la mayor resistencia vascular periférica y los trastornos del metabolismo alterado de la glucosa y de los lípidos serán participantes fundamentales en el camino hacia la HTA. Debe consignarse que todas estas modificaciones en estos mecanismos se han documentado en estudios experimentales y de observación, lo que limita la conclusión absoluta del vínculo.

En otros términos, hoy consideramos que la DBT puede ser un factor causal para presentar HTA, pero no podemos afirmar rotundamente lo inverso, por lo que disminuir los nuevos casos de DBT para prevenir mayor prevalencia de la enfermedad hipertensiva sería un objetivo a considerar, aunque, a la luz de los conocimientos actuales, no podemos esperar beneficios inversos. De todos modos, cuando coexisten clínicamente ambos factores de riesgo, el incremento de las complicaciones es altamente significativo.^{8,9}

Hasta ahora mencionamos la importancia de la asociación entre HTA y DBT2; sin embargo, en la diabetes tipo 1 (DBT1), con mecanismos fisiopatológicos totalmente distintos (carencia total de in-

sulina), se observa la aparición gradual de HTA, la cual se incrementa con los años. En este caso es la nefropatía diabética el mecanismo en juego.

Debe destacarse que los portadores de DBT2 son, en el 40% de los casos, hipertensos en el momento del diagnóstico de DBT. La presencia de obesidad central en ellos es un factor de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹⁰

Síndrome metabólico

Esta enfermedad, que cursa con la coexistencia de varios factores de riesgo (entre ellos, HTA y tolerancia alterada a la glucosa), en la que la resistencia a la insulina sería el denominador común, tiene un riesgo cardiovascular significativo.

Si bien no hay certeza de condicionantes genéticos totalmente demostrables (teoría del gen ahorrativo, propuesta por Neel en 1962) de esta enfermedad que lleven a presentar este cuadro en la vida adulta, hay numerosos factores, tanto gestacionales como perinatales, que influirían. Así, se citan a la desnutrición maternofetal gestacional, el bajo peso al nacer y las infecciones perinatales, entre otras. A ellas se suman, ya en niños y adolescentes, estilos de vida no saludables (por ejemplo, sedentarismo, ingesta alta de grasas saturadas y sodio) que llevarán a un patrón de obesidad central. Nuevamente, esa grasa inflamada conducirá a la secuencia de eventos fisiopatológicos ya citados. Es evidente que en todo el mundo se advierte un preocupante incremento ponderal, que, a no dudarlo, ocasionará mayor prevalencia de DBT e HTA futura.

La insulina, que fundamentalmente encuentra resistencia a sus funciones fisiológicas en los receptores musculares, hepáticos y del tejido adiposo, no solo determina aumentos progresivos de la glucemia; ocasionará también activación del sistema simpático y del SRAA; mayor producción de especies reactivas de oxígeno en adipocitos, músculo esquelético y tejido cardiovascular de individuos obesos, y la generación de un estado protrombótico caracterizado por la elevación de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y fibrinógeno, lo que conduce a mayor riesgo de eventos. Es necesario destacar que a la producción excesiva de adipocitoquinas proinflamatorias se añade la casi desaparición de la adiponectina, la única citoquina antiinflamatoria con funciones inversas a las anteriores.

La mayoría de los pacientes con DBT2 son resistentes a la insulina y aproximadamente la mitad de los que tienen HTA esencial son resistentes a la insulina. Por lo tanto, la resistencia a la insulina es un vínculo común importante entre la DBT, la HTA y el SM.

En este estado de resistencia a la insulina se produce también una expansión del volumen, inducida por la insulina y el aumento de la carga de glucosa en el túbulo proximal, lo que lleva a la retención de sodio y, por lo tanto, al aumento de los niveles de presión arterial. Los AGE predisponen a la rigidez vascular, lo que conduce a la reducción de la distensión arterial y al aumento de la presión arterial sistólica (PAS).^{11,12}

El tratamiento adecuado de la HTA en los pacientes diabéticos y con SM requiere la comprensión sólida de la fisiopatología y una selección apropiada de los fármacos antihipertensivos. Aún hoy es controvertida la meta tensional a alcanzar y mantener en los pacientes diabéticos, sin generar consecuencias indeseables.¹³ La HTA y la DBT se han descrito en términos de “malos compañeros”¹⁴ y como “atracción fatal”.¹⁵

Niveles adecuados de presión en pacientes con DBT

No hay acuerdo unánime en cuál sería la meta ideal a alcanzar en los pacientes hipertensos diabéticos. Considerando que el aumento gradual de las cifras de presión a partir de 120/80 mm Hg aporta un riesgo cada vez mayor (por cada aumento de 20 mm Hg en la PAS o aumento de 10 mm Hg en la presión arterial diastólica [PAD]), hay una duplicación de la mortalidad por cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular en hombres y mujeres adultos), deberíamos tener en cuenta que las personas con valores considerados limítrofes de presión arterial tienen ya un apreciable mayor riesgo que los normotensos. Si, como se considera, la DBT de nueva aparición en pacientes ya hipertensos tiene un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular, en gran medida aportado por la HTA coexistente, sería útil disminuir significativamente las cifras de presión para atenuar el riesgo cardiovascular excesivo. En consecuencia, mucho se ha discutido sobre este tema, y los valores menores de 130-135/80-85 mm Hg son los recomendados en numerosas guías y opiniones de expertos. Luego de la publicación del estudio *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), que postula valores de PAS menores de 120 mm Hg como necesarios para modificar el riesgo cardiovascular y la mortalidad, se ha generado una controversia aún no resuelta entre quienes creen en la necesidad del descenso pronunciado frente a los que postulan que cifras tan bajas generan mayores complicaciones que las que se pretende evitar. Son necesarios nuevos trabajos, con metodología comparable, para dilucidar esta controversia.^{16,17}

Más allá de las cifras óptimas, la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria, más

la activación del SRAA y del sistema simpático y la mayor reabsorción de sodio tubular renal, son los mecanismos fisiopatológicos principales.¹⁸

Control de la presión arterial

En los últimos años se ha comprobado la supremacía de la medición ambulatoria por medio de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), recomendándose ahora este método por su mayor reproducibilidad, datos de cifras nocturnas y verificación de respuesta al tratamiento. También es superior en la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes con HTA y en la población general.

En pacientes con DBT, la MAPA es particularmente importante. En estos individuos, se ha demostrado que la presión arterial nocturna es superior a la presión arterial diurna en la predicción de eventos cardiovasculares.¹⁹

Se han publicado algunos trabajos que postulan que incluso la presión arterial controlada en el hogar por el paciente supera a la presión de consultorio, como predictora de eventos cardiovasculares, y llega, en algunos casos, a igualar la capacidad predictiva de la presión arterial ambulatoria diurna de la MAPA. No hay todavía una cantidad suficiente de información que avale definitivamente esto.²⁰⁻²²

En un trabajo de reciente publicación²³ se compararon durante 5 años, en pacientes japoneses no hipertensos, distintos métodos de control y seguimiento de los valores glucémicos y su vinculación y poder predictivo de HTA futura. Se estudiaron la glucemia en ayunas, la hemoglobina glucosilada y la resistencia a la insulina (definida por la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina [HOMA-IR]) y se efectuaron pruebas de sobrecarga glucémica.

De las 2210 personas incorporadas al estudio, 456 presentaron HTA. Después de diversos ajustes metodológicos, los autores concluyeron que la glucemia en ayunas se asoció de forma independiente y significativa con el aumento de la presión, lo cual representa un índice predecible para la incidencia futura de la HTA. En este estudio, la glucemia en ayunas tuvo mayor valor predictivo que los otros métodos analizados. Los pacientes con glucemia basal igual o mayor de 126 mg/dl tenían 1.79 veces mayor riesgo de presentar HTA que quienes tenían valores de 100 mg/dl. Debe destacarse que ya el estudio *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) consignó que los sujetos con niveles de glucemia basal de 126 mg tenían mayor riesgo de HTA, en comparación con sujetos con niveles de 100 mg/dl.²⁴ En caso de confirmarse las conclusiones de estos trabajos, la simple determinación de la

glucemia en ayunas adquiriría un excelente poder predictivo para la aparición de HTA futura.

Conclusiones

La DBT2 y la HTA se superponen en la población. Ambos factores de riesgo tienen un daño cardiovascular potencial determinado, pero la coexistencia simultánea de ambos, al compartir varios mecanismos fisiopatológicos comunes, provoca un significativo incremento de la morbimortalidad en quienes expresan ambas enfermedades. Las conclusiones de Ferrannini y col.²⁵ son las siguientes:

en primer lugar, la aparición de la HTA y la DBT se contactan entre sí a lo largo del tiempo; segundo, la transición de la normotensión a la HTA se caracteriza por un fuerte aumento en los valores de la presión arterial y, por último, la resistencia a la insulina es una característica común, tanto de la etapa previa de la DBT como de la HTA, y un antecedente de progresión a los dos estados de enfermedad respectivos.

Resulta innecesario destacar la importancia del diagnóstico precoz, el control y el seguimiento estricto, así como el tratamiento intensivo de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 34(5):575-584, 2018.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317:350-357, 1987.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:932-943, 2005.
- Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 15:6184-6223, 2014.
- Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol* 90:1-7, 2017.
- Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension* 70:660-667, 2017.
- Colussi GL, Da Porto A, Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality. *J Hum Hypertens* 34:91-93, 2020.
- Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Störset Ö, Hua TA, Julius S. Predictors of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hum Hypertens* 22:520-527, 2008.
- Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and diabetes mellitus: coprediction and time trajectories. *Hypertension* 71:422-428, 2018.
- Sunkara N, Ahsanb CH. Hypertension in diabetes and the risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol* 6:33-38, 2017.
- Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 14:160-166, 2012.
- Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:803-813, 2004.
- Krentz A, Nilsson P. Introduction to a special issue: hypertension in type 2 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol* 5:118-119, 2016.
- Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 380:601-610, 2012.
- Williams B. Blood pressure and diabetes: a fatal attraction. *Eur Heart J* 34:3395-3397, 2013.
- Touyz RM. Hypertension, diabetes and blood pressure targets: ongoing challenges. *Cardiovasc Endocrinol* 5:120-121, 2016.
- Brunström M, Carlberg B. Blood pressure targets in type 2 diabetes: a general perspective. *Cardiovasc Endocrinol* 5:122-126, 2016.
- Tarraya R, Saleema S, Afroz D, Yousufa I, Gulnara A, Laway B, Verma S. Role of insulin resistance in essential hypertension. *Cardiovasc Endocrinol* 3:129-133, 2014.
- Rossena NB, Hansenb KW. New diagnostics for hypertension in diabetes and the role of chronotherapy: a new perspective. *Cardiovasc Endocrinol* 5:144-150, 2016.
- Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz JE, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 21:443-450, 2008.
- Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 30:449-456, 2012.
- Fagard RH, van Den Broeke C, de Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 19:801-807, 2005.
- Tatsumi Y, Morimoto A, Asayama K, Sonoda N, Miyamatsu N, Ohno Y, et al. Fasting blood glucose predicts incidence of hypertension independent of HbA1c levels and insulin resistance in middle-aged Japanese: The Saku study. *Am J Hypertens* 32(12):1178-1185, 2019.
- Levin G, Kestenbaum B, Ida Chen YD, Jacobs DR Jr, Psaty BM, Rotter JI, et al. Glucose, insulin, and incident hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 172:1144-1154, 2010.
- Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and diabetes mellitus. Coprediction and time trajectories. *Hypertension* 71:422-428, 2018.

La regulación del pH intracelular está alterada en miocitos cardíacos de ratas ovariectomizadas

Autores: Lic. Alejandro Ibáñez, bioquímico, becario doctoral (CONICET) y Dra. Verónica De Giusti, médica, doctora en Medicina, investigadora adjunta del CONICET.

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

Ibáñez y De Giusti describen para SIIC su artículo **Regulation of Intracellular pH is Altered in Cardiac Myocytes of Ovariectomized Rats**. Ibáñez AM, Espejo MS, Zavala MR, Villa-Abrille MC, Lofeudo JM, Aiello EA, De Giusti VA., editado en *Journal of the American Heart Association* 8(7):e011066, 2019. La colección en papel de *Journal of the American Heart Association* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2020. Indizada por MEDLINE, PubMed, Index Medicus y **SIIC Data Bases**.

En el presente trabajo se investigaron los mecanismos alcalinizantes en cardiomiocitos aislados de ratas ovariectomizadas (OVX), y representa la primera publicación en describir estos procesos en un modelo de menopausia.

Las mujeres premenopáusicas poseen menor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares que los hombres de la misma edad, condición que se revierte tras la menopausia, cuando el riesgo se equipara entre ambos sexos. Esta cardioprotección clásicamente se vinculó con los niveles de estrógenos, cuyo papel cardioprotector ha sido estudiado ampliamente, tanto a nivel básico como clínico.

En ese sentido, se llevaron adelante varios ensayos clínicos para probar la utilidad de la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos (TRH) para prevenir los eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas. Entre ellos, el más importante ha sido la *Women's Health Initiative* (WHI), la cual debió ser suspendida prematuramente en 2002 por falta de beneficio general y mayor incidencia de cáncer de mama.¹

Ante la falta de eficacia de la TRH, resulta evidente la necesidad de profundizar aún más en

la descripción de los mecanismos y procesos del sistema cardiovascular que están alterados tras la menopausia, en un intento por comprender mejor la afección que se busca corregir.

Los procesos celulares abordados por este trabajo están involucrados en la regulación del pH intracelular, fenómeno de vital importancia para las células, y en el caso de los cardiomiocitos, con una relevancia central en la modulación de procesos fisiológicos como la excitación y la contracción, así como procesos patológicos, como la generación de arritmias, isquemia e insuficiencia cardíaca.²

El intercambiador de sodio/hidrógeno (NHE, por su sigla en inglés) y el cotransportador de sodio/bicarbonato (NBC, por su sigla en inglés) son los principales mecanismos alcalinizantes que regulan el pH intracelular de los miocitos cardíacos. Ambos transportes dependen del Na⁺, con lo cual son reguladores de la concentración intracelular de este ion.

Este punto es importante, dado el que ion sodio puede ser intercambiado por calcio a través del intercambiador de sodio/calcio (NCX), y un aumento en la concentración intracelular de calcio se asocia con numerosas afecciones cardiovascu-

lares como la hipertrofia cardíaca patológica, la aparición de arritmias, el mayor daño en procesos de isquemia y reperfusión, entre otros. En este sentido, ha sido completamente demostrado que la hiperactividad del NHE y el NBC conducen a una sobrecarga celular de Na⁺ y Ca⁺⁺, y a la aparición de diversas alteraciones cardiovasculares.³⁻⁵

En este trabajo se utilizaron técnicas fluorométricas para evaluar la actividad de los mencionados transportadores. Es interesante destacar que se describió por primera vez en cardiomiocitos aislados de ratas OVX el aumento de la actividad del NHE, en directa correlación con un incremento en la expresión proteica del transportador. Sumado a esto, y reflejando el comportamiento cardíaco, la actividad del NHE en plaquetas aisladas de sangre periférica también aumentó, lo que podría constituir un interesante marcador periférico de los trastornos cardíacos.

Con respecto al NBC, es importante destacar que existen dos isoformas expresadas en el corazón: la isoforma electroneutra (NBCn1), que cotransporta una molécula de bicarbonato por cada molécula de sodio, y la isoforma electrogénica (NBCe1), que cotransporta dos moléculas de bicarbonato por cada molécula de sodio. Esta última isoforma ha sido descrita en la literatura como "ahorradora de sodio", dado que sobrecarga en menor medida a la célula con dicho ion durante su funcionamiento.⁶

Resulta interesante que en los miocitos de ratas OVX se describió un remodelado de isoformas de NBC. La actividad de la isoforma electrogénica, ahorradora de sodio, se encontró francamente disminuida, mientras que la isoforma electroneutra presentó mayor actividad. Este fenómeno tiene un correlato con lo observado por nuestro laboratorio en otro modelo de enfermedad cardíaca como las ratas espontáneamente hipertensas (SHR, por su sigla en inglés).⁶

En resumen, tanto el incremento en la actividad de NHE y NBCn1, y la disminución de la isoforma ahorradora de sodio NBCe1, representan importantes alteraciones en los mecanismos reguladores de pH que, como se explicó anteriormente, tienen una vinculación directa con la aparición de afecciones cardiovasculares.

En conclusión, nuestro trabajo ha descrito en un modelo de menopausia las alteraciones en la regulación del pH intracelular cardíaco, lo que constituye un paso más en la vinculación de las modificaciones intracelulares y los procesos patológicos inherentes a esta etapa.

El conocimiento de los procesos alterados tras el descenso de los niveles estrogénicos es de central relevancia para lograr la instalación de una terapia eficaz contra la enfermedad cardiovascular menopáusica, que supere las limitaciones y los fracasos de la utilizada hasta la actualidad.

Referencias bibliográficas

1. NHLBI stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk and lack of overall benefit. *South Med J* 95(8):795-797, 2002.
2. Vaughan-Jones RD, Spitzer KW, Swietach P. Intracellular pH regulation in heart. *J Mol Cell Cardiol* 46(3):318-331, 2009.
3. Garciarena CD, Youm JB, Swietach P, Vaughan-Jones RD. H(+)-activated Na(+) influx in the ventricular myocyte couples Ca(2)(+)-signalling to intracellular pH. *J Mol Cell Cardiol* 61:51-59, 2013.
4. Yamamoto T, Shirayama T, Sakatani T, Takahashi T, Tanaka H, Takamatsu T, et al. Enhanced activity of ventricular Na⁺-HCO₃⁻ cotransport in pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(2):1254-1264, 2007.
5. Cingolani HE, Ennis IL. Sodium-hydrogen exchanger, cardiac overload, and myocardial hypertrophy. *Circulation* 115(9):1090-1100, 2007.
6. Orłowski A, Ciancio MC, Caldiz CI, De Giusti VC, 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(2):211-219, 2014.

Daño en órgano blanco mediado por hipertensión y tratamiento antihipertensivo. ¿Es necesario para determinar los beneficios?

Autor: Dr. Daniel Piskorz, médico cardiólogo.
Institución: Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico SA, Rosario, Argentina.

Piskorz describe para SIIC su artículo **Hypertensive Mediated Organ Damage and Hypertension Management. How to Assess Beneficial Effects of Antihypertensive Treatments?** Piskorz D, editado en *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 27(1):9-17, 2020. La colección en papel de *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada por MEDLINE, PubMed y **SIIC Data Bases**.

Las guías argentinas y las recomendaciones internacionales de práctica médica en hipertensión arterial, con algunas diferencias o matices, han dejado claramente establecidas las estrategias terapéuticas de la enfermedad: en primer lugar comenzar tempranamente con un estilo de vida adecuado y combinaciones de fármacos en dosis fijas en la mayoría de los pacientes. En segundo lugar son potenciales excepciones de esta recomendación, siempre bajo el juicio y supervisión del médico, el paciente hipertenso grado 1 de bajo riesgo, los sujetos frágiles y los individuos de más de 80 años, en quienes el tratamiento inicial sería con monoterapia. En tercer lugar comenzar, de manera simultánea al tratamiento antihipertensivo, con estatinas en moderada intensidad en todo individuo de riesgo moderado y, probablemente, en aquellos que se encuentren en riesgo cardiovascular entre bajo y moderado. En cuarto lugar no se debe indicar antiagregación plaquetaria, particularmente aspirina, en pacientes en prevención primaria; una excepción potencial a esta regla es el paciente de alto o muy alto riesgo cardiovascular, con bajo riesgo de sangrado, según el juicio médico.

En este contexto, la estratificación del riesgo cardiovascular y la búsqueda sistemática de daño

de órgano blanco (DOB) mediado por hipertensión arterial (HTA) parecieran tener escasa relevancia para la toma de decisiones respecto del tratamiento de la HTA en sí mismo, pero sí para los asociados: indicación de estatinas y aspirina.

La presencia de DOB mediado por hipertensión se relaciona con el riesgo cardiovascular, y su prevención debería ser un objetivo terapéutico y un marcador subrogante de control de la presión arterial inadecuado/adequado. En el paciente hipertenso anciano, el objetivo terapéutico es prevenir los eventos cardiovasculares graves, pero en los sujetos hipertenso jóvenes el foco debería apuntar a evitar la aparición de DOB mediado por HTA, ya que la mayoría de los eventos clínicos duros están precedidos por lesión tisular funcional y estructural.

Son bien conocidas las limitaciones de los recursos financieros en los sistemas de salud de los países de bajos, e incluso en los de medianos recursos, lo que limita las posibilidades de generalizar la búsqueda de DOB mediado por hipertensión en todos los pacientes. En este escenario, la recomendación de llevar adelante sistemáticamente una búsqueda detallada debe ser evaluada de manera crítica. Sumado a ello, el estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation 3*

(HOPE 3) demostró claramente que, en sujetos no hipertensos ni dislipidémicos, pero con riesgo cardiovascular intermedio, la indicación de una estatina –en este caso, rosuvastatina–, en moderada intensidad, reduce en aproximadamente un 25% el riesgo de padecer un evento cardiovascular grave.

En este contexto, no se debe recomendar la búsqueda sistemática de daño vascular mediado por HTA, ya que la información disponible no muestra una mejoría significativa en la reclasificación de los pacientes, y se carece de datos sobre su impacto en términos de beneficios terapéuticos. Los fármacos que modulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona deben ser el centro de la estrategia terapéutica antihipertensiva en sujetos con daño renal crónico, en hipertensos con albuminuria o proteinuria y en hipertensos con diabetes, ya que han demostrado ser más eficaces que otros agentes para prevenir la enfermedad renal crónica y la necesidad de diálisis; sin embargo, se debe tener en cuenta, debido a la gravedad de la HTA en las mencionadas condiciones, la necesidad de combinar desde el inicio con bloqueantes de los canales de calcio o los diuréticos tiazídicos o similares a tiazidas. La información dispo-

nible apoya el concepto de que todas las familias de fármacos antihipertensivos son equivalentes para prevenir o revertir el daño cardíaco mediado por HTA, con la excepción de los betabloqueantes, aunque es posible que los betabloqueantes liposolubles cardioselectivos puedan diferenciarse de este último grupo de fármacos. Los bloqueantes del receptor de mineralocorticoides podrían ser particularmente eficaces, agregándose a otros fármacos antihipertensivos, en pacientes hipertensos con falta de regresión de hipertrofia ventricular izquierda o en presencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o disfunción diastólica.

Algunas cuestiones permanecen sin respuesta: ¿la búsqueda generalizada de DOB mediado por HTA modificará el puntaje de riesgo cardiovascular del paciente? ¿La presencia de DOB mediado por HTA modificará la estrategia terapéutica del paciente? ¿El ajuste del tratamiento debido a la presencia de DOB mediado por HTA prolongará la expectativa y la calidad de vida del paciente?

Ciertamente, estas son preguntas que se deben formular antes de recomendar la búsqueda sistemática de DOB mediado por HTA.

Evaluación de adhesión con métodos bioquímicos en pacientes con hipertensión refractaria: ¿la confirmación de un verdadero fenotipo?

Autor: Dr. Julián Minetto, médico, ayudante diplomado

Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometaabólicas, Hospital San Martín; cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

La hipertensión arterial refractaria (HTAR) incluye a la hipertensión arterial (HTA) no controlada con ≥ 5 fármacos en dosis eficaces, que incluyan un diurético de acción prolongada y un antagonista mineralocorticoideo. Comprende solo un 5% de los pacientes remitidos a un centro especializado por HTAR, definida como presión arterial (PA) no controlada a pesar del uso de ≥ 3 antihipertensivos, incluido un diurético.

Estos pacientes, al igual que aquellos que presentan HTAR, tienen múltiples causas que hacen que su HTA no controlada no sea verdadera, como mala técnica en la toma de la PA, fenómeno de guardapolvo blanco, selección o dosis de antihipertensivos inadecuadas, como también mala adhesión al tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Siddiqui y col. ponen a prueba la hipótesis de que la falta de adhesión al tratamiento antihipertensivo en pacientes que cumplían criterios para definición de HTAR clásica es tan alta como en los pacientes con HTAR (confirmar 50%). Para ello, realizaron una evaluación prospectiva, con toma de la PA con un equipo BPTRUE y monitorización de la presión arterial (MAPA) de 24 h; fue el primer estudio en

determinar la presencia de fármacos en orina con cromatografía líquida más espectrometría de masas para la evaluación de la adhesión en este subgrupo de pacientes.

Los resultados demuestran que la tasa del fenómeno de guardapolvo blanco es del 11%, más baja que para la población general y similares a la de los pacientes con HTAR, si se utiliza una técnica completamente automática para la toma de la PA.

La adhesión de los pacientes que toman ≥ 5 antihipertensivos es de $\approx 50\%$, similar a la de aquellos con HTAR, por lo que confirma y ayuda a caracterizar este fenotipo de individuos. Se observa que no solo es un grupo con pseudoresistencia. Los alfabloqueantes, los betabloqueantes y los bloqueantes de acción central fueron los grupos que menos adhesión tuvieron en el análisis.

Como conclusión, es fundamental en todos los pacientes con HTA no controlada descartar las causas de pseudoresistencia, teniendo en cuenta que, a pesar de todo, existe un grupo infrecuente que presenta verdadera HTAR y que la caracterización de este fenotipo todavía no ha sido del todo dilucidada.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Antihypertensive medication adherence and confirmation of true refractory hypertension*, de los autores Siddiqui M, Judd EK, Dudenbostel T, Gupta P, Tomaszewski M, Patel P, et al., integrantes de *Vascular Biology and Hypertension Program, University of Alabama at Birmingham*, Birmingham, EE.UU. El artículo original fue publicado por *Hypertension* 75(2):510-515, 2020.



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

TEMISARTÁN

LOSARTÁN

Efecto Gradual
y Sostenido en el
Control de la HTA



TEMISARTÁN
LOSARTÁN
**50
100**

Presentaciones:

Temisartán 50 mg y 100 mg
x 30 comprimidos recubiertos

TEMISARTÁN
LOSARTÁN
HIDROCLOROTIAZIDA
DIUR

Presentaciones:

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



IOMA

PAMI



LÍNEA
CARDIO
METABOLISMO



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica



NICORVAS

VALSARTÁN 80/160mg/A/DIUR

Máxima Protección Cardiovascular



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



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



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



Creciente y predecible efecto antihipertensivo con el incremento de la dosis



Presentaciones:

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

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

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



UNA TOMA DIARIA

