



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Editorial

- Hiperaldosteronismo primario: ¿La causa de HTA secundaria más frecuente y la menos diagnosticada?
- Hipertensión arterial no controlada. ¿Pueden las combinaciones en una píldora mejorar la adhesión en Argentina?

Controversia SAHA mayo 2021

- Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Bloquear el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: IECA vs. ARA-II

Comentados por sus autores

- ¿Las gliflozinas podrían ser útiles en el paciente hipertenso?
- Impacto psicológico de la pandemia por COVID-19 en pacientes con enfermedades cardiometabólicas
- Interacción entre el receptor Mas de angiotensina-(1-7) y el receptor dopaminérgico D2: Participación en los efectos antiinflamatorios mediados por ambos receptores

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Hipertensión refractaria: ¿Qué sabemos hasta ahora?
- Características de la presión arterial en el hipotiroidismo subclínico: Evaluación de la presión medida en consultorio y ambulatoria de 24 h
- Comparación entre tormentas de citoquinas y bradiquininas: ¿Cuál es la relación entre hipertensión y COVID-19?

LOSTAPRES^{RAMIPRIL}

El inhibidor de la ECA con mayor protección cardíaca y renal

- 
 Lostapres tiene una efectiva **disminución del riesgo** de nefropatía, de IAM, de ACV y de muerte cardiovascular en pacientes con diabetes.¹
- 
 Lostapres **demuestra ser eficaz** en la prevención de eventos cardiovasculares a largo plazo.²



Presentaciones Lostapres: Ramipril 2,5; 5 y 10mg. Envases por 30 comprimidos.

Referencias: 1- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) and MICRO (Microalbuminuria Cardiovascular and Renal Outcomes)-HOPE substudy. Lancet 2000; 355:253-259. 2- Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S; HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Circulation 2005 Aug 30; 112 (9):1339-46



Revista Hipertensión Arterial

Consejo Editorial

Dirección Ejecutiva
Dra. Mariela Gironacci

Dirección Científica
Dra. Analía Tomat
Dr. Walter Espeche

Asesor Científico
Dr. Gabriel Waisman

Dra. Irene Ennis
Dr. Fernando Filippini
Dr. Gustavo Staffieri
Dr. Julián Minetto
Dr. Nicolás Renna



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dr. Marcos Marín

Presidente Anterior

Dra. Irene Ennis

Vicepresidente 1°

Dr. Nicolás Renna

Vicepresidente 2°

Dr. Marcelo Choi

Secretario

Dr. Pablo Rodríguez

Pro-Secretaria

Dra. Jessica Barochiner

Tesorero

Dr. Diego Fernández

Pro-Tesorero

Dr. Alejandro Aiello

Vocales

Dra. Carolina Caniffi (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Carlos Castellaro (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Alejandro De Cerchio (Distrito NEA)

Dr. Alejandro Delucchi (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Walter Espeche (La Plata)

Dra. Albertina Ghelfi (Rosario)

Dra. Adriana Iturzaeta (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Diego Márquez (Distrito NOA)

Dr. Rodrigo Sabio (Distrito Austral)

Dr. Joaquín Serra (Distrito Litoral)

Dr. Sergio Vissani (Distrito Cuyo)

Dr. Ariel Volmaro (Distrito Centro)

Asesores de gestión y relaciones institucionales

Dr. Daniel Piskorz

Dr. César Romero

Dra. Judith Zilberman

Revisores de cuentas

Dr. Gustavo Blanco

Dr. Felipe Inserra

Dr. Martín Salazar



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC Art Data Bases: Mariana Sola, «Corazones», acrílico sobre tela, 2013.

Hiperaldosteronismo primario: ¿La causa de HTA secundaria más frecuente y la menos diagnosticada?

Autor: Dr. Marcos Marín, Médico

Institución: Coordinador de la Sección Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de San Justo; Miembro del Grupo de Trabajo de Hipertensión Secundaria de SAHA; Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial 2021-2023, Argentina

Existen algunas certezas y muchas dificultades e incertidumbres para llegar al diagnóstico del hiperaldosteronismo primario (HAP).

Primera certeza

El HAP no es una enfermedad rara. En los últimos 20 años se han publicado más de 500 artículos que dan cuenta de una prevalencia de HAP que oscila entre un 2% y un 30%. Esta gran variabilidad depende de varios factores, entre ellos: 1) la gravedad de la hipertensión arterial (HTA); 2) si los estudios fueron realizados en centros de atención primaria o especializados, y si fueron retrospectivos o prospectivos; 3) diferentes valores de corte de renina y aldosterona, y distintas pruebas confirmatorias. No obstante ello, hay un consenso general de que el HAP es la causa secundaria más frecuente de HTA. Si tenemos en cuenta que la prevalencia de HTA en nuestro país es mayor del 40%, y si consideramos una prevalencia en el rango más bajo del 5%, en términos absolutos, habría más de 500 000 pacientes hipertensos que se beneficiarían con su diagnóstico.

Segunda certeza

El HAP provoca mayor daño vascular a igual nivel de presión arterial que la HTA esencial. Sabemos tradicionalmente que el exceso inapropiado en la producción de aldosterona, en forma autónoma e independiente de la renina, causa múltiples efectos, como incremento en la reabsorción de sodio y agua, sobrecarga de volumen, aumento en la presión arterial y disminución de la renina. A su vez, la eliminación de potasio y, en los casos más graves y prolongados, hipopotasemia. Pero también son conocidos los efectos deletéreos de la aldosterona en otros órganos, como ocurre en el corazón, los vasos sanguíneos y el riñón: fibrosis miocárdica, fibrosis perivascular, rigidez arterial, fibrosis renal, entre otros. De tal modo, existen evidencias de que

los pacientes con HAP tienen más riesgo de eventos cardiovasculares, como accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio y fibrilación auricular, como también más hipertrofia ventricular izquierda que los pacientes hipertensos esenciales.

Tercera certeza

El HAP está subdiagnosticado. Los médicos no lo piensan o tienen muchas dudas al momento de diagnosticar esta enfermedad. En Alemania y el Reino Unido solo uno de cada 1000 hipertensos fueron evaluados por sospecha de HAP. En los EE.UU., en dos publicaciones se señala que solo el 2.1% de los pacientes con HTA resistente, el 2.7% de aquellos con hipopotasemia y el 3% de los individuos con apnea del sueño fueron evaluados para diagnosticar HAP.

La importancia de diagnosticar HAP

La falta de diagnóstico de esta enfermedad tiene tres graves consecuencias. En primer lugar, se priva al paciente de curar su enfermedad; en segundo, de ofrecerle un tratamiento médico específico; y por último, ambas condiciones aumentan en forma notable el mayor riesgo cardiovascular que esta enfermedad encierra.

¿Por qué no se diagnostica? Aquí aparecen las múltiples dificultades e incertidumbres para llegar al diagnóstico. Existen escasas enfermedades en la práctica clínica en las que hay que seguir un complejo algoritmo para alcanzar finalmente al diagnóstico y la elección terapéutica.

No hay un consenso general respecto en quién deberíamos sospechar HAP. Si bien hay acuerdo en estudiar a pacientes con HTA e hipopotasemia, HTA resistente, HTA e incidentaloma, existe una importante controversia en los niveles de HTA en los que se debería comenzar a aplicar el rastreo sistemático. Para muchos, como la Guía Norteamericana de Endocrinología, a partir de 3 mediciones por encima

de 150/100 mmHg, mientras que para el Consenso francés, ante valores por encima de 180/110 mmHg. Recientemente, el Grupo de Trabajo de HTA Endocrina de la Sociedad Europea de Hipertensión recomienda a partir de la presencia de HTA de grado 2, es decir ante valores por encima de 160/100 mmHg. Otras sociedades recomiendan estudiar a todos los pacientes hipertensos. También se sugiere analizar a los pacientes con fibrilación auricular de causa no cardíaca, a los enfermos con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), en jóvenes menores de 40 años y en aquellos con antecedente familiar de HAP o ACV en edades muy tempranas.

Existe una gran variabilidad en el valor de corte del cociente aldosterona/actividad de la renina plasmática, desde 20 hasta 60. La renina siempre debe estar inhibida y el valor en discusión se considera el la aldosterona plasmática. Para algunos este valor puede ser inapropiado a partir de los 10 ng/dl, mientras que para otros a partir de los 17 ng/dl.

Hoy contamos con diferentes técnicas para medir la renina, ya sea por su concentración directa o por su actividad. A su vez, los valores de aldosterona son expresados en diferentes unidades. Es importante la experiencia del laboratorio en la medición de estas hormonas y que se siga con un protocolo correcto.

Para algunos se deben suspender los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina; para otros, se puede realizar sin suspender la medicación e interpretar los resultados en función de los agentes que esté recibiendo el paciente.

Sobre la base de los resultados obtenidos de este cociente, existen diferentes posibilidades: descartar el diagnóstico, pasar a una segunda etapa de confirmación, o saltar esta etapa y pasar directamente a la etapa de localización.

Para la confirmación diagnóstica existen al menos 4 pruebas, algunas de ellas requieren de la internación del paciente e implican cierto riesgo.

Si el resultado de confirmación es positivo, deberíamos pasar a la etapa de localización, realizar una tomografía computarizada (TC) de abdomen, con y sin contraste, o una resonancia magnética.

En la TC se pueden advertir desde glándulas adrenales normales, hasta un leve agrandamiento unilateral o bilateral, o un nódulo de menos de 2 cm, de característica adenomatosa por tener una densidad menor de 10 UH.

No siempre la aparición de una imagen justifica el diagnóstico, y más difícil aún, la no visualización de una imagen no lo descarta. Por ello, para la mayoría de los autores –y salvo excepciones– se recomienda realizar una determinación de aldosterona en ambas venas adrenales para valorar lateralización, si bien esta técnica es invasiva, dificultosa y con riesgos en manos inexpertas.

Por último, convencer al paciente y al cirujano de realizar una adrenalectomía en un individuo en el que no se observa el adenoma en imágenes es un verdadero desafío, considerando a la vez, que la probabilidad de curar la HTA oscila entre un 40% y un 50%.

En conclusión, el HAP es una enfermedad frecuente, que provoca un daño vascular exagerado y tiene un tratamiento específico. Pensarlo en los estadios iniciales de la HTA, solicitar medición de aldosterona y renina en una población seleccionada y tratar de simplificar el algoritmo es una alternativa que puede evitar el subdiagnóstico. Es probable que en el futuro tengamos nuevas herramientas de precisión, como por ejemplo la TC con tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con algún radiotrazador, como el ideal para confirmar el diagnóstico.

Bibliografía recomendada

- Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey R, Hopkins P, Williams G, Vaidya A. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism. A cross-sectional study. *Ann Intern Med* 173(1):10-20, Jul 2020.
- Funder J, Carey RM, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 101(5):1889-1916, 2016.
- Monticone S, Moretti C, Williams T, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(1):41-50, 2018.
- Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens* 38(10):1919-1928, Oct 2020.
- Ruhle BC, White MG, Alsafran S, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. Keeping primary aldosteronism in mind: deficiencies in screening at-risk hypertensives. *Surgery* 165:221-227, 2019.

Hipertensión arterial no controlada. ¿Pueden las combinaciones en una píldora mejorar la adhesión en Argentina?

Autor: Dr. Nicolás F. Renna, Médico

Institución: Coordinador Unidad Coronaria, Hospital Español de Mendoza; Secretario de Posgrado, Ciencia, Técnica y Vinculación Tecnológica, FCM-UNCuyo, Mendoza; Vicepresidente Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Argentina

La última Guía Nacional de Práctica Clínica sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, desarrollada por el Ministerio de Salud de Argentina, destaca el infradiagnóstico y el mal control de la hipertensión arterial (HTA) en este país. Las campañas sobre control y diagnóstico en Argentina han reportado que 1 de cada 4 pacientes hipertensos tiene un adecuado control de la presión arterial.

Se prevé que la carga global de la HTA aumentará de 918 millones en el año 2000 a 1560 millones en 2025. Puesto en números abstractos, para Argentina, según el censo 2019, existen 12.15 millones de hipertensos (calculado a partir de la población mayor de 18 años), y para 2025 tendremos aproximadamente 20.65 millones, de los cuales solo 5 millones estarán controlados. El impacto sobre la salud, la economía y la actividad laboral será devastador.

Uno de los pilares fundamentales para lograr el adecuado control de la presión arterial es la adhesión. La adhesión al tratamiento en la HTA un año después del inicio, se informa típicamente en < 50%. Según la última definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la adhesión se definió como la medida en que el comportamiento de una persona al tomar medicamentos, seguir una dieta y realizar cambios en el estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas de un proveedor de atención médica.

La adhesión a los fármacos es un proceso caracterizado por 3 componentes principales: el inicio, la implementación y la interrupción. En la práctica clínica, la no iniciación llega a cifras mayores del 20% en pacientes tratados por HTA, pero también en los tratados por diabetes mellitus o dislipidemia. Sin embargo, este fenómeno puede variar considerablemente según los países y el acceso a los medicamentos.

Por último, la interrupción marca el final de la terapia, cuando se omite la siguiente dosis que se

debe tomar y luego se interrumpe el tratamiento. Este parámetro permite la definición de persistencia, que es el período entre el inicio y la última dosis inmediatamente anterior a la interrupción. La no persistencia es una de las causas más frecuentes de mala adhesión en la HTA, con la interrupción del tratamiento por parte del 50% de los pacientes al año.

La elección de las clases de fármacos prescritos para el tratamiento de la HTA tiene un impacto en la adhesión y la persistencia debido esencialmente al perfil de efectos secundarios, a la cantidad de tomas y a la confianza del paciente. De estas, la frecuencia de dosificación puede jugar un papel tan importante como la clase de fármaco en sí. Obviamente, la falta de persistencia tiene una gran influencia en el control de la presión arterial ya que los pacientes permanecen sin medicación durante largos períodos.

Se sabe que menos de un 30% de los pacientes consiguen el control de la HTA con monoterapia. Los estudios que han demostrado buenos niveles de control están asociados, invariablemente, con el uso de tratamiento combinado, ya que la combinación de fármacos de diferentes clases puede aumentar significativamente la eficacia.

Una combinación de dosis fija (CDF) que incluye dos o más compuestos farmacéuticos activos en una combinación de píldora única podría ser una estrategia de superación. La elección inicial de los medicamentos antihipertensivos podría afectar la primera experiencia terapéutica del paciente y las decisiones del médico en la práctica diaria.

La CDF es una opción terapéutica adecuada y se puede implementar en Argentina porque es una estrategia rentable. Las CDF producen una disminución rápida y sostenida de la presión arterial; dado que la HTA es una enfermedad multifactorial, la combinación de clases de fármacos aumenta el efecto antihipertensivo en aproximadamente cinco veces, mejorando la tasa de control, lo que confiere,

además, mayor prevención cardiovascular. Esto se debe a que la CDF en dosis baja podría estar asociada con menos efectos adversos metabólicos sobre el colesterol total, el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, los triglicéridos y la glucosa plasmática en ayunas, así como la hemoglobina glucosilada, la creatinina y el ácido úrico, lo que destaca los posibles efectos protectores en personas con múltiples afecciones de salud. La máxima expresión de este concepto de protección es representada por la polipíldora, que constituye un tipo de CDF que combina antihipertensivos, hipolipemiantes y, aunque no siempre, aspirina.

Sin dudas, las CDF son la mejor estrategia para superar la inercia del médico y mejorar la adhesión del paciente. En relación con la curva dosis-respuesta y la curva dosis aguda-efecto adverso,

las píldoras combinadas, especialmente aquellas en dosis más bajas que las estándar, proporcionan un control más rápido con efectos adversos limitados. Una combinación de una sola píldora alivia la angustia psicológica y financiera generada por la gran cantidad de pastillas prescritas, lo que conduce a una mejor adhesión.

Debemos hacer una aclaración a este concepto. En los pacientes con presión arterial limítrofe y riesgo cardiovascular alto o adultos mayores frágiles, puede ser apropiado iniciar el tratamiento con monoterapia: en el primer grupo porque solo es necesaria una pequeña reducción de la presión arterial para lograr los objetivos, y en el segundo, porque la sensibilidad barorrefleja en los adultos mayores suele estar alterada y el riesgo de hipotensión es mayor.

Bibliografía recomendada

Hill MN, Miller NH, Degeest S, Materson BJ, Black HR, Izzo JL, et al.; American Society of Hypertension Writing Group. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 5:56-63, 2011.

Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens* 29:1012-1018, 2011.

Marín MJ, García Vasquez F, Martínez Marissi E, Díaz MA, Iturzaeta A, Becerra PA, et al; Argentinian Society of Hypertension and the MMM Investigators (2019). May Measurement Month 2017: analysis of the blood pressure screening results in Argentina-Americas. *Eur Heart J Suppl* 21(Suppl D):D8-D10, 2019.

Renna NF, Piskorz D, Stisman D, Martínez D, Lescano L, Vissani S, et al. Position statement on use of pharmacological combinations in a single pill for treatment of hypertension by Argentine Federation of Cardiology (FAC) and Argentine Society of Hypertension (SAHA) *J Human Hyper*, 2021 [En prensa].

Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 336:1114-1117, 2008.

Tratamiento de la Hipertensión Arterial Bloquear el Sistema Renina-Angiotensina -Aldosterona: IECA vs. ARA-II

Dra. Viviana Arias

Staff de la Unidad Cardiovascular, Sanatorio Allende, Córdoba; Secretaria del distrito Centro, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Argentina

Dr. Marcos Baroni

Staff del Departamento de Prevención Cardiovascular, Instituto Modelo de Cardiología de Córdoba, Córdoba; Tesorero del distrito Centro, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Argentina

A favor de los IECA

Dr. Marcos Baroni

La elección del fármaco antihipertensivo debe considerar tanto su eficacia terapéutica como sus efectos preventivos cardiovasculares, cerebrales y renales. Son múltiples las indicaciones de acuerdo con la evidencia científica a la hora de elegir un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), en especial en pacientes de alto riesgo cardiovascular, en los que la activación del SRAA está obviamente reconocida.

La pregunta es: ¿todos los inhibidores del SRAA modifican el riesgo de manera similar?

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a diferencia de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) tienen mecanismos de acción diferentes; los IECA no solo disminuyen la producción de angiotensina, sino que también inhiben la degradación de la bradiquinina, permitiendo de esa manera mecanismos que van más allá del descenso tensional, pues en algunos trabajos de investigación muestran efectos beneficiosos sobre el endotelio vascular, lo que probablemente favorezca más la cardioprotección, a diferencia de los ARA-II.

La administración tanto temprana como tardía de los IECA luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) reduce la mortalidad. Es más la evidencia científica en múltiples estudios en este grupo de pacientes en los que se comparó IECA vs. placebo o IECA vs. ARA-II, donde la información acumulada sobre mortalidad en pacientes pos-IAM fue significativa en el grupo de los IECA, mientras que los ARA-II resultaron ser equivalentes, pero no superiores. Los IECA cuentan con más evidencia que los ARA-II en el tratamiento a largo plazo pos-IAM.

Otro grupo de interés son los pacientes hipertensos diabéticos, muchos de ellos asociados o no con enfermedad cardiovascular ya establecida o disfunción renal. También, algunos metanálisis sugieren que existe diferencia con respecto al descenso de la mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares graves (IAM, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular [ACV]) a favor de los IECA cuando los comparamos con los ARA-II, que no mostraron beneficios en todas esas variables.

Con respecto a la enfermedad renal, los inhibidores del SRAA ejercen una función protectora en estadios tanto iniciales como finales de la enfermedad renal; también reducen la albuminuria de manera similar.

Hay alguna información de que los IECA tienden a reducir más el riesgo de insuficiencia renal, eventos cardiovasculares y muerte en personas con enfermedad renal crónica (ERC) que los ARA-II, como también previenen la enfermedad renal de reciente comienzo en pacientes con diabetes.

Ante la evidencia científica, en algunas de las principales guías (ACC/AHA 2017) se recomiendan los IECA como inhibidores de elección en pacientes con ERC y, como alternativa, los ARA-II.

Queda claro que los inhibidores del SRAA son una excelente elección en pacientes de alto riesgo cardiovascular; en el estudio ONTARGET –el único que compara IECA vs. ARA-II–, las diferencias entre ramipril y telmisartán no fueron importantes, y se puso de manifiesto una tendencia a la reducción de IAM e insuficiencia cardíaca, así como prevención en la aparición de diabetes en pacientes tratados con IECA, aunque con una tendencia no significativa.

Posiblemente debido a la diferenciación en su mecanismo de acción, la evidencia científica, si bien no se incluyen todos los IECA o ARA-II, demuestra que, más allá del descenso tensional, los IECA constituyen una primera opción terapéutica.

A favor de los ARA-II

Dra. Viviana Arias

Más allá de la necesidad de bloquear el sistema surgen los cuestionamientos respecto de elementos que orienten a la elección de uno u otro, y el análisis actual de las diferencias surge de metanálisis paralelos y de escasos estudios efectuados cabeza a cabeza.

Un metanálisis paralelo de 2006, de ensayos de IECA y ARA-II en pacientes de alto riesgo cardiovascular que evaluaron los IECA frente a todos los comparadores, demostró una reducción en el riesgo relativo para todas las causas de mortalidad del 9% ($p < 0.0001$) y por IAM del 14% ($p < 0.0001$). Por el contrario, un metanálisis paralelo de ARA-II frente a todos los comparadores, no demostraron reducciones en la mortalidad (*odds ratio* [OR]: 1.01) y sugirió que el riesgo de IAM, en realidad, aumentó un 8% ($p = 0.03$). En el análisis de 20 ensayos de IECA/ARA-II frente a todos los comparadores, hubo una reducción del riesgo relativo en la mortalidad por todas las causas del 5% ($p = 0.05$). Cuando se analizaron los ensayos de IECA y ARA-II por separado, los primeros redujeron la mortalidad por todas las causas en un 10% ($p = 0.004$), mientras que los ARAII (13 ensayos; $n = 82\ 383$) fueron neutrales (*hazard ratio* [HR]: 0.99; $p = \text{NS}$).

Estudios cabeza a cabeza

Desafortunadamente, existe una escasez de datos sobre IECA vs. ARA-II; solo hay 4 ensayos grandes, y 3 de ellos se centran en la insuficiencia cardíaca: los ensayos OPTIMAAL, ELITE II y VALIANT. El estudio ONTARGET comparó telmisartán 80 mg con ramipril 10 mg, en pacientes con enfermedad vascular o diabetes. El telmisartán no fue estadísticamente superior al ramipril para el tratamiento primario. Es interesante notar que el telmisartán logró mayor descenso tensional que el ramipril y, consecuentemente, mayor descenso del ACV, pero también un incremento en la tasa de IAM, aunque ninguno fue significativo.

En los pacientes intolerantes a IECA, los ARA-II se convierte en la alternativa adecuada.

En relación con la nefroprotección, no hay diferencias significativas respecto de ARA-II o IECA.

Ambos son agentes antihipertensivos eficaces y producen reducciones del riesgo de ACV similares, un fenómeno dependiente de la presión arterial.

Los ARA-II se mostraron neutros con respecto a la reducción el riesgo de IAM o muerte en ensayos clínicos aleatorizados, cuando se evaluó frente a placebo, por lo que ocupan un lugar importante en el grupo de pacientes intolerantes a los IECA.

Es importante hacer notar que la tasa de angioedema mediada por IECA ocurre en el 0.1% al 0.7% de los pacientes tratados, con predominio en mujeres, con antecedentes de alergias y de raza negra. Considerando el número global de pacientes tratados, el número absoluto con este efecto secundario que puede llegar a ser grave, no es menor.

Bibliografía recomendada

Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? *J Am Coll Cardiol* 71(13):1474-1482, 2018.

Strauss MH, Hall AS. The divergent cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 42(2):124-129, 2018.

Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 148:52-61, 2004.

Xiaodanlv, MS, Zhang Y, Niu Y, et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus -A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97(15):e0256, 2018.

Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system Inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 76(5):728-741, 2016.

¿Las gliflozinas podrían ser útiles en el paciente hipertenso?

Autor: Prof. Dr. Felipe Martínez, Médico, Profesor de Medicina
Institución: Universidad Nacional de Córdoba; Director, Instituto DAMIC-Fundación Rusculleda, Córdoba, Argentina; Ex Presidente de la Federación Argentina de Cardiología y de la *International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*.

Martínez describe para SIIC sus artículos **Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: recent data and implications for practice**. Rosano G, Quek D, Martínez F, editado en *Cardiac Failure Review* 6:e31, 2020; y *Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF*. Martínez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al., editado en *Circulation* 141:100-111, 2020. La colección en papel de *Cardiac Failure Review* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008. Indizada por MEDLINE, Index Medicus, PubMed y **SIIC Data Bases**.

Los inhibidores del transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2i), o gliflozinas, son fármacos que han revolucionado el tratamiento cardiometabólico. Se presentaron como agentes hipoglucemiantes y ahora son considerados de primera línea para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER).¹ En dos publicaciones que hicimos recientemente se analizan aspectos que sugieren la posibilidad de su uso en pacientes hipertensos.

La primera es una revisión publicada en *Cardiac Failure Reviews*.² El contenido no solo analiza los resultados de varios de los estudios que demostraron la efectividad de los SGLT2i en disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con y sin diabetes,³ sino que explora los diferentes mecanismos que se han descrito para estos fármacos. Los efectos de estimulación de la diuresis osmótica,⁴ mejoría de la función endotelial y disminución de la rigidez arterial,⁵ seguramente son beneficiosos en un paciente con hipertensión arterial (HTA).⁶ También se han descrito la disminución del peso corporal⁷ y la mejoría del metabolismo miocárdico.⁸ Resulta racionalmente válido pensar que varios

de los mecanismos mencionados en la revisión pueden corregir las alteraciones hemodinámicas, humorales y metabólicas que existen en la patogenia de la HTA.⁹

El otro artículo, publicado en *Circulation*,¹⁰ demuestra claramente que las gliflozinas pueden usarse fácilmente en pacientes añosos; no solo porque el beneficio es igual al observado en pacientes más jóvenes, sino porque la tasa de eventos adversos en mayores de 65 años es similar a los menores de ese grupo etario. Incluso los índices de calidad de vida también son favorables en los pacientes de mayor edad. Todos estos resultados también apoyan que este novedoso grupo farmacológico podría ser usado en un amplio espectro de pacientes hipertensos.

Independientemente de las dos publicaciones comentadas, hay muchas otras pertenecientes a otros grupos que han sugerido investigar el potencial efecto terapéutico de los SGLT2i en grandes poblaciones hipertensas.^{11,12} Por ello, resulta muy importante estimular estudios a gran escala que permitan dilucidar si dichos fármacos podrán ser sumados al tratamiento de la hipertensión arterial.

Referencias bibliográficas

1. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation* 143(9):875-877, 2021.
2. Rosano G, Quek D, Martinez F. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: recent data and implications for practice. *Card Fail Rev* 6:e31, 2020.
3. Zaidel EJ, Rodriguez Rohwain V, Serra HA, et al. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in reducing heart failure hospitalizations. systematic review and metanalysis. *Eur J Heart Fail* 22: S1, 2020.
4. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2:939-940, 2017.
5. Ftriepe K, Jumar A, Ott C, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 136:1167-1169, 2017.
6. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 61:2108-2117, 2018.
7. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol* 18:129, 2019.
8. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation* 136(16):1548-1559, 2017.
9. Fitchett DH, Zinman B, Inzucchi SE. Effect of empagliflozin on total events of myocardial infarctions by subtype in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 142:A14959, 2020.
10. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation* 141:100-111, 2020.
11. Kario K, Ferdinand K, O'Keefe J. Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. *Review Prog Cardiovasc Dis* 63(3):249-262, 2020.
12. Sanidas E, Papadopoulos D, Hatzagielaki E. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors across the spectrum of hypertension. *Am J Hypertens* 33(3):207-213, 2020.

Impacto psicológico de la pandemia por COVID-19 en pacientes con enfermedades cardiometabólicas

Autores: Dr. Daniel Piskorz¹, Médico cardiólogo, y Dr. Ricardo López Santi², Médico cardiólogo

Institución: ¹Ex Presidente de SAHA; Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico SRL de Rosario, Rosario, Argentina. ²Ex Presidente FAC; Hospital Italiano de La Plata, Buenos Aires, Argentina

Piskorz y López Santi describen para SIIC su artículo **Psychological impact of the pandemic on ambulatory cardiometabolic patients without evidence of SARS-CoV-2 infection. The CoRCOVID Latam Psy Study**. Piskorz D, Puente Barragán A, López Santi R y col., editado en *Current Problems in Cardiology* 46(4):100737, Abr 2021. La colección en papel de *Current Problems in Cardiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2021. Indizada por MEDLINE, PubMed, Index Medicus y **SIIC Data Bases**.

La pandemia de COVID-19 en América Latina afectó profundamente múltiples aspectos de la vida cotidiana, incluyendo la economía, la industria, los mercados financieros, la agricultura y, fundamentalmente, la salud pública y la atención médica. Las decisiones gubernamentales y la implementación de medidas para limitar la propagación de la enfermedad tuvieron un fuerte impacto en las relaciones sociales, la actividad económica, el esparcimiento e, inclusive, las actividades religiosas. Millones de personas perdieron su trabajo. Todo ello trajo aparejado entornos de angustia, irritabilidad, depresión, ansiedad, insomnio, pérdida de interés en las tareas habituales o cansancio emocional, entre otros.

En este escenario, un grupo de 66 investigadores de 13 países latinoamericanos de habla hispana, miembros de la Sociedad Interamericana de Cardiología, liderados por el Dr. Ricardo López Santi, llevaron adelante un relevamiento epidemiológico, llamado CoRCOVID Latam, entre el 15 de junio y el 15 de julio de 2020, reclutando en sus consultorios 4216 sujetos portadores de enfermedades cardiometabólicas que no habían sido infectados por el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés), quienes respondieron a un cuestionario estructurado. Un subestudio, CoRCOVID Latam Psy, se llevó

adelante con el objeto de evaluar la salud mental de la muestra y su relación con variables socioculturales y demográficas, estilo de vida, factores estresantes sicosociales, o estructura familiar, entre otros.

Para el diagnóstico de depresión mayor se utilizó la 5ª edición del Manual de Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos Mentales (DSM 5). La presencia de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 criterios menores confirmaban la presencia de depresión mayor. Los criterios mayores considerados fueron: 1) pérdida de interés en las actividades usualmente realizadas, y 2) sensación de depresión en las últimas 4 semanas. Los criterios menores fueron: 1) percepción de pérdida o ganancia de peso; 2) sentirse cansado o con menor energía; 3) problemas para concentrarse en el trabajo o mirar televisión; 4) problemas para tener un sueño adecuado debido a insomnio, o experiencia subjetiva de sueño deficiente; 5) desarrollar menor actividad física que en el mes previo o no haber llevado adelante nuevas actividades, tales como artísticas, manuales, lectura de libros o hobbies.

Se diagnosticó depresión mayor en 1590 pacientes (37.71%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 36.24 a 39.19). Luego del ajuste por edad, sexo, nivel educativo, ingresos económicos, tipo de trabajo, enfermedad cardiovascular, hospitalizaciones

previas, medicación habitual, consumo de alcohol, ingesta diaria de frutas y vegetales, adhesión al tratamiento y antecedentes de vacunación, se encontró que el sexo femenino (*hazard ratio* [HR]: 1.72; IC 95%: 1.40 a 2.11); el consumo ≥ 5 medicamentos diarios (HR: 1.29; IC 95%: 1.00 a 1.66); actividad física < 100 minutos semanales (HR: 1.36; IC 95%: 1.10 a 1.67); el consumo ≤ 4 porciones de frutas y verduras semanales (HR: 1.46; IC 95%: 1.05 a 2.03); la escasa adhesión al tratamiento (HR: 1.43; IC 95%: 1.10 a 1.85), y el consumo reducido de alimentos (HR: 2.10; IC 95%: 1.68 a 2.62) se aso-

ciaron en forma independiente con la presencia de depresión mayor.

Los autores concluyeron que las restricciones en las actividades laborales, académicas y sociales durante la cuarentena por la pandemia de COVID-19 han promovido importantes ambientes de estrés, que indujeron o empeoraron la salud mental. Se informó que más de un tercio de la muestra de pacientes con enfermedades cardiometabólicas de Latinoamérica presentó síntomas de depresión mayor, los cuales se asociaron con hábitos de vida no saludables.

Interacción entre el receptor Mas de angiotensina-(1-7) y el receptor dopaminérgico D2: Participación en los efectos antiinflamatorios mediados por ambos receptores

Autora: Natalia Rukavina Mikusic, Bioquímica

Institución: Becaria Posdoctoral CONICET, IQUIFIB (UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Rukavina Mikusic describe para SIIC su artículo **Interaction between the angiotensin-(1-7) Mas receptor and the dopamine D2 receptor: implications in inflammation**. Rukavina Mikusic NL, Silva MG, Mazzitelli LR, Santos RAS, Gómez KA, Grecco HE, Gironacci MM, editado en *Hypertension* 77(5):1659-1669, May 2021. La colección en papel de *Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2010. Indizada por MEDLINE, Index Medicus y *SIIC Data Bases*.

El sistema renina-angiotensina (SRA) y el sistema dopaminérgico son dos sistemas implicados en la patogenia de la hipertensión arterial (HTA).¹⁻³ El SRA es un sistema complejo interconectado, que puede simplificarse como representado por dos ejes: un eje presor y un eje depresor. El eje presor, constituido por la angiotensina (Ang) II y el receptor (R) AT1, media los efectos vasoconstrictores, tróficos y proinflamatorios del SRA.¹ El eje depresor, por su parte, ejerce efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antifibróticos a través de la Ang-(1-7) y su R específico, el RMas.¹ Se ha demostrado que la dopamina, a través de la activación del R dopaminérgico subtipo D2 (RD2), regula la presión arterial mediante la inhibición del transporte de iones y agua en el riñón.² Asimismo, la activación del RD2 se encuentra implicada en los efectos antiinflamatorios y antifibróticos ejercidos por la dopamina.^{2,3}

La evidencia acumulada en los últimos años ha demostrado que la inflamación está involucrada en la patogénesis de la HTA.⁴ En este contexto, tanto el SRA como el sistema dopaminérgico influyen en la respuesta inmune.^{5,6} Por su parte, se ha demostrado que ambos sistemas interactúan, principalmente a nivel renal y cardiovascular.⁷ Hemos demostrado que la Ang-(1-7) potencia los efectos natriuréticos y diuréticos de la dopamina, al estimular su captación

en la corteza renal a través de la activación del RMas.⁸ Sin embargo, las posibles consecuencias de la interacción entre la Ang-(1-7) y la dopamina sobre la respuesta inmune aún se desconocen, así como los mecanismos implicados. Esta interacción puede tener lugar a nivel del R.

Los RMas y RD2 pertenecen a la familia de R acoplados a proteína G (RAPG). Los RAPG forman homooligómeros y heterooligómeros que muestran distintas propiedades relativas a las entidades monoméricas.⁹ La heteromerización de los RAPG modula importantes funciones, tales como su biosíntesis, velocidad de difusión a la membrana plasmática, unión al ligando, así como su farmacología y señalización.^{10,11}

Sobre la base de dichos antecedentes, planteamos la hipótesis de que la acción antiinflamatoria de la Ang-(1-7) y la dopamina resultaría de la heteromerización RMas-RD2. El objetivo de nuestro trabajo fue investigar la interacción entre los RMas y RD2 y sus consecuencias funcionales.

En una línea celular de macrófagos humanos (THP-1), demostramos que la interacción RMas-RD2 media los efectos antiinflamatorios ejercidos por la Ang-(1-7) y por el agonista del RD2 sumanilol (SUM) (Figura 1). El efecto antiinflamatorio de la Ang-(1-7) y de SUM se evaluó mediante la

concentración de interleuquina (IL) 6 en el medio de cultivo de macrófagos expuestos a un estímulo proinflamatorio con lipopolisacárido (LPS).¹² Los resultados obtenidos mediante experimentos de co-inmunoprecipitación realizados en macrófagos diferenciados a partir de células mononucleares de sangre periférica humana, proporcionan evidencia directa de que estos receptores también interactúan en condiciones fisiológicas.

Para evitar la influencia de otros R, la interacción RMas-RD2 se evaluó en células de riñón de embrión humano (HEK293T). En dichas células, demostramos que el RMas forma complejos heteroméricos con el RD2 en la superficie celular (Figura 1). La heteromerización RMas-RD2 es constitutiva y no fue alterada por sus agonistas. Además, demostramos que los heterómeros RMas-RD2 están

involucrados en la activación de ERK1/2 y Akt inducida por la Ang-(1-7) y la dopamina (Figura 1).

En conclusión, nuestro trabajo proporciona por primera vez evidencia que demuestra que el RMas forma complejos heteroméricos con el RD2. La heteromerización RMas-RD2 está involucrada en los efectos antiinflamatorios inducidos por la estimulación del RMas y del RD2 en macrófagos humanos. Nuestros hallazgos aportan nueva evidencia con respecto a los efectos inmunomoduladores de Ang (1-7) y dopamina en un proceso proinflamatorio que se ha relacionado con la patogenia de la HTA. Los compuestos dirigidos al heterómero RMas-RD2 podrían representar una herramienta farmacológica prometedora en el desarrollo de nuevos candidatos a fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Referencias bibliográficas

1. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 316(5):H958-H970, 2019.
2. Armando I, Villar VA, Jose, PA. Dopamine and renal function and blood pressure regulation. *Comprehensive Physiology* 1(3):1075-1117, 2011.
3. Zhang Y, Jiang X, Qin C, Cuevas S, Jose PA, Armando I. Dopamine D2 receptors' effects on renal inflammation are mediated by regulation of PP2A function. *American journal of physiology. Renal physiology* 310(2):F128-F134, 2016.
4. Agita A, Alsagoff MT. Inflammation, immunity, and hypertension. *Acta Med Indones* 49(2):158-165, 2017.
5. Hammer A, Stegbauer J, Linker RA. Macrophages in neuroinflammation: role of the renin-angiotensin-system. *Pflugers Arch* 469(3-4):431-444, 2017.
6. Matt SM, Gaskill PJ. Where is dopamine and how do immune cells see it?: Dopamine-mediated immune cell function in health and disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 15(1):114-164, 2020.
7. Armando I, Villar VA, Jose PA. Dopamine and renal function and blood pressure regulation. *Compr Physiol* 1(3):1075-1117, 2011.
8. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Rouvier E, Gironacci MM, Toblli JE, Fernández BE, Choi MR. Regulation of dopamine uptake by vasoactive peptides in the kidney. *Scientifica* 6302376, 2016.
9. Bourque K, Jones-Tabah J, Devost D, Clarke PBS, Hebert TE. Exploring functional consequences of GPCR oligomerization requires a different lens. *Prog Mol Biol Transl Sci* 169:181-211, 2020.
10. Guidolin D, Marcoli M, Tortorella C, Maura G, Agnati LF. Receptor-receptor interactions as a widespread phenomenon: novel targets for drug development? *Front Endocrinol* 10:53, 2019.
11. Milligan G, Ward RJ, Marsango S. GPCR homo-oligomerization. *Curr Opin Cell Biol* 57:40-47, 2019.
12. Chanput W, Mes J, Vreeburg RA, Savelkoul HF, Wichers HJ. Transcription profiles of LPS-stimulated THP-1 monocytes and macrophages: a tool to study inflammation modulating effects of food-derived compounds. *Food & Function* 1:254-261, 2010.

Hipertensión refractaria: ¿Qué sabemos hasta ahora?

Autor: Prof. Dr. Fernando Filippini. Doctor en Medicina, Magister en Enfermedad Cardiovascular; Universidad de Barcelona, Especialista Universitario en Clínica Médica; Experto en Lípidos, Especialista en Hipertensión Arterial; Ex Presidente Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Institución: Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina

La hipertensión arterial refractaria (HTAR), es considerada una situación extrema de la hipertensión resistente. Por definición, se considera a la HTAR como el fracaso del control de la hipertensión arterial (HTA) en el consultorio, pese al uso de cinco fármacos antihipertensivos, incluidos entre ellos una tiazida de acción prolongada y un antagonista de las acciones de la aldosterona (espirolactona o eplerenona).¹ Considerado inicialmente como un fenotipo extremo de hipertensión resistente, aspectos y estudios recientes sugieren que la HTAR es una afección con entidad y fisiopatología propias, es decir una nueva condición clínica.^{2,3} En el diagnóstico del paciente hipertenso resistente (HTA tratada con tres o más fármacos, sin lograr el control tensional en el consultorio) es imprescindible la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) o la monitorización domiciliar de la presión arterial (MDPA). Si se piensa en HTAR, resulta evidente la absoluta necesidad de estas técnicas de medición.^{4,6} Es además fundamental evaluar la adhesión no farmacológica y farmacológica, y el efecto “guardapolvo blanco” para excluir diagnósticos erróneos.^{7,8} Se considera que el porcentaje de HTAR oscila entre el 0.5% y el 3% del total de los individuos hipertensos, pero puede ser de hasta un 30% en aquellos diagnosticados como resistentes.

En la HTA resistente, los mecanismos fisiopatológicos están relacionados con la retención excesiva

de agua y con un estado de hiperaldosteronismo. En cambio, la HTAR es menos dependiente del volumen, sobre todo porque, por definición, es el fracaso del control de la presión arterial (PA), aun con el uso de dos diuréticos con diferentes mecanismos de acción.^{7,8} En esta entidad, la HTA parece estar más asociada con hiperactividad simpática manifestada por el aumento de varios marcadores, como frecuencia cardíaca alta, niveles de excreción de noradrenalina durante 24 horas altos y aumento de la resistencia vascular periférica. También son diferentes las características clínicas de los pacientes resistentes y los refractarios. Estos últimos son más jóvenes, con predominio de mujeres, con más factores de riesgo cardiovascular concurrentes (obesidad, diabetes, síndrome metabólico).⁹⁻¹⁰ También es frecuente en ellos la hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad renal crónica en estadio 3 y la albuminuria moderadamente aumentada.¹¹⁻¹³ Las complicaciones (accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva) son frecuentes. Al igual que en los hipertensos resistentes, deberán descartarse causas secundarias de HTA, como el hiperaldosteronismo primario, la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión renovascular.¹⁴ Es necesario resaltar la importancia de las medidas no farmacológicas y la adhesión total al tratamiento,¹⁵ así como la adecuada dosificación de los antihipertensivos.

Comentario realizado por el **Prof. Dr. Fernando Filippini** sobre la base del artículo *Refractory hypertension: what do we know so far?*, de los autores Muxfeldt ES, Chedier B, integrantes de Department of Internal Medicine, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Río de Janeiro, Brasil. El artículo original fue publicado por *Journal of Human Hypertension* 35:181-183, 2021.

Referencias bibliográficas

1. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens* 14:7-12, 2012.
2. Modolo R, de Faria AP, Almeida A, Moreno H. Resistant or refractory hypertension: are they different? *Curr Hypertens Rep* 16:485-492, 2014.
3. Muxfeldt ES, Chedier B, Rodrigues CIS. Resistant and refractory hypertension: two sides of the same disease? *J Bras Nephrol* 41:266-274, 2019.
4. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 72:e53-90, 2018.
5. Muxfeldt ES, Salles GF. How to use ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Hypertens Res* 36:385-389, 2013.
6. Muxfeldt ES, Barros GS, Viegas BB, Carlos FO, Salles GF. Is home blood pressure monitoring useful in the management of patients with resistant hypertension? *Am J Hypertens* 28:190-199, 2015.
7. Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci* 3:p11: e430, 2017.
8. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun D. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 66:126-133, 2015.
9. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 63:451-458, 2014.
10. Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, Barbaro NR, Ritter AM, Moreno H. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens* 9:397-402, 2015.
11. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc* 6: e007365, 2017.
12. Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapudi P, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes. *Hypertension* 72:343-349, 2018.
13. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res* 124:1061-1070, 2019.
14. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, Lucatello B, Settanni F, Giraudo G et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens* 38(9):1841-1848, 2020.
15. Siddiqui M, Judd EK, Dudenbostel T, Gupta P, Tomaszewski M, Patel P, et al. Antihypertensive medication adherence and confirmation of true refractory hypertension. *Hypertension* 75:510-515, 2020.

Otras lecturas sugeridas

- Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, Al-Akchar M, Morales CEN, Calhoun DA, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens* 37:1797-804, 2019.
- Siddiqui M, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. White coat effect is uncommon in patients with refractory hypertension. *Hypertension* 70:645-651, 2017.
- Cuspidi C, Tadic M, Grassi G. Refractory hypertension focus on nighttime blood pressure and non dipping. *J Clin Hypertens* 20:447-449, 2018.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 51:69-76, 2008.
- Martínez-García MA, Navarro-Soriano C, Torres G, Barbé F, Caballero-Eraso C, Lloberes P, et al. Beyond resistant hypertension. *Hypertension* 72:618-624, 2018.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al and British Hypertension Society's PSG. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 386:2059-2068, 2015.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 138: e484-594, 2018.

Comparación entre tormentas de citoquinas y bradiquininas: ¿Cuál es la relación entre hipertensión y COVID-19?

Autor: Prof. Dr. Fernando Filippini. Doctor en Medicina, Magister en Enfermedad Cardiovascular; Universidad de Barcelona Especialista Universitario en Clínica Médica; Experto en Lípidos, Especialista en Hipertensión Arterial; Ex Presidente Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial,

Institución: Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina

No hay aún una clara comprensión de los mecanismos fisiopatológicos vinculantes entre el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) y las complicaciones observadas en los aparatos cardiovascular, respiratorio y renal.

Actualmente existen dos hipótesis que tratan de aclarar dichos mecanismos:

1. la teoría de la tormenta de citoquinas,
2. la teoría de la tormenta de bradiquinina (BK).

Desde la perspectiva de la primera hipótesis, la sobreexpresión de la expresión de citoquinas activa las múltiples manifestaciones patológicas de la COVID-19, que incluyen daño pulmonar agudo y síndrome de dificultad respiratoria en casos graves.

La segunda hipótesis enfatiza el papel de la reducción de la disponibilidad de la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ECA2) en las células epiteliales de los pulmones, lo que lleva a una incapacidad para degradar el análogo de la BK, des-Arg9-BK (DABK), y mantenerlo en valores fisiológicos. Tanto la ECA2 como la bradiquinina son componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y están vinculados fuertemente a la fisiopatología del SARS-CoV-2.

En pacientes con casos graves de COVID-19, hay evidencia de la presencia de una tormenta de citoquinas. Están activados mediadores comunes de la respuesta inmune, como quimioquinas, leucocitos, interferones, interleuquinas (IL) o factores de necrosis tumoral. Estas citoquinas se liberan en respuesta a la infección viral y son empleadas para desencadenar y mediar la respuesta a la infección

viral. La IL-6 se expresa en niveles más altos, también la IL-1 β y el receptor de IL-1. Esto se denomina “tormenta de citoquinas”, que conduce a un gran aumento del reclutamiento de células inmunitarias e inflamación. En los tejidos puede provocar una fuga vascular y mayor infiltración de células inmunitarias, empeoramiento de la permeabilidad vascular y edema, necrosis celular, alteraciones de la función cardíaca, activación de mecanismos procoagulantes y endotelopatía microvascular. Se han identificado veintitrés citoquinas participantes en estos mecanismos proinflamatorios. También están activados y aumentados el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ).

A su vez, la ECA2 es responsable de convertir angiotensina II (Ang II) a angiotensina 1-7 (Ang 1-7), cuya función es balancear los efectos presores y proliferativos de la Ang II. Al reducirse la ECA2, se rompe el equilibrio fisiológico, con aumento de Ang II y también de los niveles de DABK, que está asociado con daño pulmonar agudo e inflamación.¹ Esta es la denominada “tormenta de bradiquininas”. La BK ocasiona vasodilatación e hipotensión. El desajuste de DABK conduce a altos niveles de BK libre disponible para actuar sobre las células diana.

La activación de las IL también puede aumentar la producción de BK en todo el organismo, en especial en los pulmones. En casos graves hay evidencia de cantidades reducidas de un miembro de la familia de la serpina, denominado 12 (SERPINA 12), y de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Estos son factores normalmente responsables de la supresión de la inflamación mediada por la calicreína. La IL-1 y la IL-6 están sobreexpresadas por la infección del

SARS-CoV-2, y sus efectos se suman a las acciones producidas por la generación de BK en los pulmones y el cuerpo todo.² Además, en pacientes con COVID-19, el sistema calicreína-quinina se vuelve aún más activo, complementando la tormenta de BK y empeorando en cuadro clínico.^{2,3}

Estos aspectos deben ser considerados al discutir el impacto en los pacientes que son hipertensos y contraen COVID-19. No se ha demostrado que quienes reciben inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina tengan mayor

propensión a contraer la infección, pero se ha informado que casi el 30% de los fallecidos por COVID-19 tenían hipertensión como comorbilidad.⁴ También se observó que el 27% de los individuos que murieron por formas graves del síndrome de dificultad respiratoria aguda eran hipertensos.

Las teorías de las tormentas de citoquinas y BK aportan nuevos conocimientos, que deberán ser útiles en la búsqueda de soluciones terapéuticas novedosas y cruciales para disminuir la mortalidad en los pacientes afectados por este virus.⁵⁻⁷

Comentario realizado por el **Prof. Dr. Fernando Filippini** sobre la base del artículo *A cytokine/bradykinin storm comparison: What is the relationship between hypertension and COVID-19?*, de los autores Wilczynski SA, Wenceslau CF, McCarthy CG, Clinton Webb R, integrantes de Cardiovascular Translational Research Center, Department of Cell Biology and Anatomy, University of South Carolina School of Medicine, Columbia, Carolina del Sur, EE.UU. El artículo original fue publicado por *American Journal of Hypertension* 34(4):304-306, 2021.

Referencias bibliográficas

1. Roche JA, Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB* 34(6):7265-7269, 2020
2. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JWM, de Mast Q, Brüggemann RJ, van der Hoeven H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife* 9, 2020.
3. Buszko M, Park J, Verthelyi D, Sen R, Young HA, Rosenberg AS. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. *Nat Immunol* 21:1146-1151, 2020.
4. Battagello DS, Dragunas G, Klein MO, Ayub ALP, Velloso FJ, Correa RG. Unpuzzling COVID-19: tissue-related signaling pathways associated with SARS-CoV-2 infection and transmission. *Clin Sci (Lond)* 134:2137-2160, 2020.
5. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hyperten* 33(5):373-374, 2020.
6. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Bruce A, Jacobson D. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife* 9, 2020.
7. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Cermeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 20:389-391, 2020.

Características de la presión arterial en el hipotiroidismo subclínico: Evaluación de la presión medida en consultorio y ambulatoria de 24 h

Autor: Dr. Ariel Volmaro, Médico especialista en cardiología
Institución: Staff de la Unidad Cardiovascular, Sanatorio Allende, Córdoba; Presidente del distrito Centro de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Argentina

El hipotiroidismo subclínico (HSC) está caracterizado por niveles elevados de tirotrófina (TSH), mientras que la tiroxina libre (T4L) y la triiodotironina libre (T3) se mantienen aún en rangos normales. El HSC es una entidad frecuente ya que afecta a más del 10% de la población adulta, y está asociada con un incremento de la morbilidad cardiovascular y la mortalidad total, sobre todo en los pacientes con alto riesgo cardiovascular basal. Después de múltiples estudios que relacionaron el HSC con la hipertensión arterial (HTA), los resultados fueron controvertidos, debido a que solo se tuvo en cuenta la presión arterial en el consultorio (PAC). El objetivo de este estudio fue investigar las características de la presión arterial en el HSC, combinando la PAC con la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Fue un estudio observacional, en el que se incorporaron 1431 pacientes, de los cuales 104 tenían HSC y 1327 eran eutiroides (EUT). Los grupos eran homogéneos, excepto que el grupo de HSC contaba con más mujeres (65.4% vs. 47.2%) y tenían más edad (65.3 vs. 61.6 años) y en el grupo de EUT había más fumadores (30.4% vs. 19.2%) y consumían más alcohol (24% vs. 12.5%); además, de manera obvia, había diferencias en los valores de TSH, T3 y T4L entre los grupos. Entre los resultados se destacó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la

presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) de consultorio, entre los grupos. En la MAPA, el grupo de HSC tuvo PAS diurna, PAS y PAD nocturna y PAS y PAD de 24 horas significativamente más altas que el grupo de EUT. La proporción de pacientes *non dippers* fue más alta en el grupo de HSC (93.3% vs. 86.3%; $p = 0.043$). Relacionando la PAC y la MAPA, se distinguen 4 patrones de presión arterial: normotensión, hipertensión de guardapolvo blanco, hipertensión oculta e hipertensión sostenida. El grupo de HSC se relacionó en forma independiente con la hipertensión sostenida y con la hipertensión oculta, pero no con la hipertensión de guardapolvo blanco ($p = 0.004$, $p = 0.002$, $p = 0.886$), respectivamente. Después de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal y otros parámetros, las diferencias enunciadas *ut supra* permanecieron estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$). Los autores concluyen que las características de la presión arterial en el HSC pueden ser entendidas en forma más precisa combinando la PAC con la MAPA.

Considero que, al ser el HSC una enfermedad frecuente, estaría indicado medir siempre la PAC y, muy probablemente, realizar una MAPA, no solo para diagnosticar o descartar hipertensión arterial, sino también para diagnosticar o descartar hipertensión arterial oculta.

Comentario realizado por el **Dr. Ariel Volmaro** sobre la base del *Blood pressure characteristics of sub-clinical hypothyroidism: an observation study combined with office blood pressure and 24-h ambulatory blood pressure*, de los autores Cai P, Peng Y, Chen Y, Wang Y, Wang X, integrantes de Department of Cardiology, Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, China. El artículo original fue publicado por *Journal of Hypertension* 39(3):253-460, 2012.

Bibliografía recomendada

Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism – A review. JAMA 322(2):123-160, 2019.

Moon S, Kim MJ, Yu JM, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Thyroid 28:1101-1110, 2018.



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.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).



NICORVAS

VALSARTÁN 80/160mg/A/DIUR

Máxima Protección Cardiovascular

UNA TOMA DIARIA



Nicorvas demostró ser **superior** a Amlodipina en la reducción de la H.V.I. y de la albuminuria¹



Mayor afinidad que Losartán por el receptor tipo 1 de la angiotensina II y en una toma diaria^{2,3}



Nicorvas **supera** a Amlodipina en la prevención del A.C.V. en pacientes con patología previa¹



Creciente y predecible efecto antihipertensivo con el incremento de la dosis²



Presentaciones Nicorvas: Valsartán 80 y 160 mg. Envases por 30 comprimidos recubiertos.

Presentación Nicorvas A: Valsartán/Amlodipina 160/5 mg. Envases por 30 comprimidos recubiertos. **Presentaciones Nicorvas Diur:** Valsartán/Hidroclorotiazida 160/25mg y 80/12,5mg. Envases por 30 comprimidos recubiertos.

Referencias: 1. N. ENGL.J.MED. -349:1893-1905; 2003 - 2. Cohn et al. NEJM 2001;345:1667-75 - 3. Julius et al. Lancet 2004; 363:2022-31





LOSTAPROLOL[®] 2,5 mg 5 mg 10 mg

BISOPROLOL

Superior eficacia y seguridad en Hipertensión Arterial e Insuficiencia Cardíaca



- El betabloqueante que demostró **seguridad y eficacia** como inicio de tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca
- 1,25 mg** dosis de inicio en el estudio CIBIS III^(*)
- Igual eficacia y seguridad** que los IECA (enalapril)
- En IC e HTA la dosis de inicio **adecuada**



IOMA

PAMI
INSSJP

Presentaciones Lostaprolol: Bisoprolol 2,5; 5 y 10 mg.
Envases por 30 comprimidos recubiertos.

(*) Ronnie Willenheimer, Dirk J. van Veldhuisen, Bernard Silke, Erland Erdmann, Ferenc Follath, Henry Krum, Piotr Ponikowski, Allan Skene, Louis van de Ven, Patricia Verkenne, Philippe Lechat on behalf of the CIBIS III Investigators Circulation, Oct 2005; 112: 2426-2435. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. Circulation 1994;90:1765-1773

