

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- Hipertensión resistente - Capítulo 4

Comentados por sus autores

- Bloqueo del sistema renina-angiotensina sobre la ECA2 y TMPRSS2 en pulmón humano
- Hipertensión nocturna y riesgo de presentar preeclampsia temprana en embarazadas de alto riesgo

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Efectos del uso de diuréticos tiazídicos para el control de la presión arterial en pacientes con IRC avanzada
- Control intensivo de la presión arterial en pacientes mayores con hipertensión arterial
- Hipertensión en el embarazo: diagnóstico, objetivos de presión arterial y farmacoterapia

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

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



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dr. Marcos Marín

Presidente anterior

Dra. Irene Ennis

Vicepresidente 1°

Dr. Nicolás Renna

Vicepresidente 2°

Dr. Marcelo Choi

Secretaria

Dra. Jessica Barochiner

Prosecretario

Dr. Nicolás Renna

Tesorero

Dr. Diego Fernández

Protesorero

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. Cesar 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*: Marcelo Kuperman, «Corazón», arte digital, 2011.

Hipertensión resistente - Capítulo 4

Autora: Dra. Laura Brandani, médica cardióloga, especialista en hipertensión arterial

Institución: Jefa de Prevención, Centro Periférico Fundación Favalaro. Médica de planta, Laboratorio de estudios no invasivos, Centro Médico Santa María de la Salud, San Isidro, Argentina

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE: NO FARMACOLÓGICO Y FARMACOLÓGICO

Introducción

En este capítulo hablaremos del tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) resistente. Lo dividiremos en tratamiento no farmacológico y tratamiento farmacológico. Dejaremos para un próximo capítulo el desarrollo de los tratamientos invasivos, ya que aún, o al momento de la escritura de esta revisión, se encuentran en etapa de investigación.

Respecto del tratamiento no farmacológico, la mayor parte de la evidencia está basada en trabajos en HTA en general y no en HTA resistente específicamente. En general, los estudios con tratamiento no farmacológico en la HTA resistente incluyeron pocos pacientes o con poco tiempo de seguimiento. Además, este grupo de pacientes puede incluir una gran heterogeneidad, con insuficiencia renal o no. De todas maneras, respecto de este tratamiento no farmacológico, explicaremos en cada cambio de estilo de vida, cuál es la evidencia en la población específica de HTA resistente.

Tratamiento no farmacológico

Pérdida de peso

La pérdida de peso ha demostrado ser eficaz en el descenso de la presión arterial (PA). Esa reducción puede ser de hasta 4.5 mm Hg en la presión arterial sistólica (PAS) y 3.2 mm Hg en la presión arterial diastólica (PAD), cuando hablamos de hipertensos en general. No hay evidencia en hipertensos resistentes. Las guías estimulan el objetivo de descenso del 5% al 10% del peso corporal en pacientes con sobrepeso u obesidad, para ayudar al descenso de la PA. Se puede aplicar también en la HTA resistente. Faltaría información en esta población, así como en la persistencia y el mantenimiento del descenso de peso por más de un año, con respecto a la eficacia en el tratamiento de la HTA.

Dieta hiposódica

Existe mucha evidencia respecto del descenso del sodio en la dieta y su relación lineal con el descenso de la PA. Esto es más efectivo en individuos diabéticos, en pacientes con síndrome metabólico, y en adultos mayores y muy mayores. Se estima que, por cada 1 g de descenso del sodio en la dieta, se produce una reducción de la PAS de entre 2.1 y 1.2 mm Hg. Esta disminución es mucho más evidente en pacientes con insuficiencia renal crónica y en individuos de raza negra.

En relación con la HTA resistente, existen trabajos con poca cantidad de pacientes que han demostrado mucha mayor eficacia de las dietas hiposódicas, con descensos de la PAS de hasta 22.7 mm Hg y de la PAD de 9.1 mm Hg, confirmado con monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), sobre todo disminuciones de la PA diurna.

Aún no queda claro si existe una curva en forma de U de la dieta hiposódica, para la cual hay sospechas de que tal vez valores muy bajos de sodio en la dieta (< 1.5 g/día) por largos períodos (6 a 12 meses), traerían aparejada una estimulación secundaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema simpático, produciendo fenómenos contraproducentes. Por lo tanto, parece prudente seguir con los consejos de las diferentes guías, que reafirman la adopción de la dieta hiposódica de 2.3 g/día, y podría descender aún más (1.5 g/día), pero, para ciertos pacientes, con la individualización del cuadro clínico, como por ejemplo, los hipertensos resistentes, y no hacerlo de manera indiscriminada para todos los pacientes.

Dieta DASH

Recordemos que la dieta DASH se focaliza en una alimentación variada y enriquecida con potasio, incorporando frutas, verduras, pescados, granos enteros y aceite de oliva, y restringiendo el consumo de alcohol a < 10 g/día en las mujeres y < 20 g/día en los hombres. Como vemos, es indepen-

diente del sodio, ya que puede ser o no hiposódica. Por supuesto, esta combinación potencia los efectos hipotensores de la dieta.

Esta dieta ha demostrado ser muy eficaz para reducir la PA. No hay evidencia en la HTA resistente específicamente. Se debe tener cuidado con instaurar esta dieta en pacientes con HTA resistente que presenten falla renal, debido al riesgo de manifestar hiperpotasemia.

Ejercicio

El ejercicio físico aeróbico y de resistencia, o su combinación, ha demostrado ser eficaz en descender la PA en los sujetos hipertensos en general. El beneficio demostrado es de un descenso de PAS/PAD de 8.3/5.2 mm Hg, respectivamente, con ejercicio aeróbico por varias semanas. El ejercicio dinámico de resistencia también demostró un descenso de 1.8/3.2 mm Hg en la PAS y la PAD, respectivamente, en pacientes hipertensos en general. Nuevamente, en hipertensos resistentes hay escasa evidencia. Sin embargo, trabajos que incluyeron un número reducido de pacientes, demostraron seguridad, tanto con el ejercicio de caminatas en cinta como con la gimnasia acuática. Por lo tanto, si bien hay poca información, se aconseja seguir las pautas de ejercicio de las diferentes guías, es decir, realizar caminatas ≥ 150 min/semana, divididos en 3 a 5 sesiones de 30 a 40 minutos cada una, de moderada intensidad, suplementada con 2 a 3 sesiones de ejercicio de resistencia liviana por semana.

Debido a que la HTA resistente se da más frecuentemente en obesos y adultos mayores, los cuales presentan tal vez más probabilidad de no poder realizar una actividad moderada o intensa, se les debe aconsejar actividad liviana y más repartida, por ejemplo, 6 min por hora durante 8 horas, este esquema también demostró descenso de la PA y mejoría del síndrome metabólico, punto importante para prevenir la aparición de diabetes.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de la eficacia de las medidas no farmacológicas. Si bien estos datos son extraídos de su efecto en pacientes con HTA en general, y existe poca evidencia en la HTA resistente, sugerimos implementar estas medidas también en estos pacientes, con los recaudos ya mencionados del riesgo de hiperpotasemia con la dieta DASH, y con ejercicio liviano y repetitivo en individuos obesos y n adultos mayores. Siempre deben darse indicaciones individuales de acuerdo con las características y posibilidades de cada paciente.

Tratamiento farmacológico

Respecto al tratamiento farmacológico, estos pacientes siempre tienen que recibir dosis máximas

MENSAJE 1:

- Las medidas no farmacológicas son eficaces y seguras.
- Existe poca evidencia en HTA resistente.

Tabla 1. Eficacia del descenso de la presión arterial con las medidas no farmacológicas.

MODIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	REDUCCIÓN PAS (mm Hg)
Reducción peso	IMC normal (8-25 kg/m ²)	• 5-20 c/kg ↓
Adoptar dieta DASH	Frutas, verduras, baja en grasas y lácteos, reducido contenido de grasas saturadas	• 8-14
Reducción de sodio	2.3 g Na o 6 g NaCl	• 2-8
Incrementar el potasio	Meta: 3500 a 5000 mg/día	• 4-5
Consumo moderado de alcohol	≤ 2 medidas en hombres / ≤ 1 medida en mujeres	• 4
Actividad física:		
• Aeróbica	• Caminatas rápidas (30 min x 5 días)	• 5-8
• Dinámica	• 90-150 min/semana, 6 ejercicios, 3 sets de ejercicios, 10 repeticiones	• 4
• Isométrica	• 4 x 2 min (<i>hand grip</i>), 3 sesiones/sem, 8-10 sem	• 5

IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica.

toleradas de los 3 fármacos de primera línea: bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) y diuréticos.

Este tipo de pacientes son, en general, dependientes del volumen, por lo que la elección del diurético es muy importante. Además, existen algunos datos en la literatura de que el bloqueo secuencial de las nefronas previene la aparición de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, por ejemplo, con la utilización de espironolactona, furosemida y amilorida.

La hidroclorotiazida no induce natriuresis cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) es de 45 ml/min/1.73 m² o menor, pero la clortalidona induce la natriuresis a pesar de la TFG de 30 ml/min/1.73 m². O sea, no todos los diuréticos tiazídicos son iguales, sino lo contrario, impresionan como un grupo de fármacos heterogéneos. Debemos separar las tiazidas de los agentes similares a tiazidas (clortalidona e indapamida).

Las tiazidas y los similares a tiazidas son apropiados hasta una TFG de 25 a 30 ml/min/1.73 m². Por debajo de esos valores y en estados con hipoalbuminemia grave (albumina < 3.0 g/l), deben utilizarse diuréticos de asa, de vida media larga, tal como la torasemida, en lugar de diuréticos de asa de corta duración, como la furosemida y la bumetanida.

En la Figura 1 se presenta un resumen del tratamiento farmacológico.

Durante muchos años, la discusión se centró en cuál sería el cuarto fármaco en los pacientes con HTA resistente. Luego de un gran bagaje de evidencia, se demostró que la espironolactona, con el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides, por lejos es el agente que ha demostrado ser muy eficaz en estos pacientes, en comparación con otros fármacos como betabloqueantes y alfa bloqueantes. Esto se debe a que los pacientes con HTA resistente

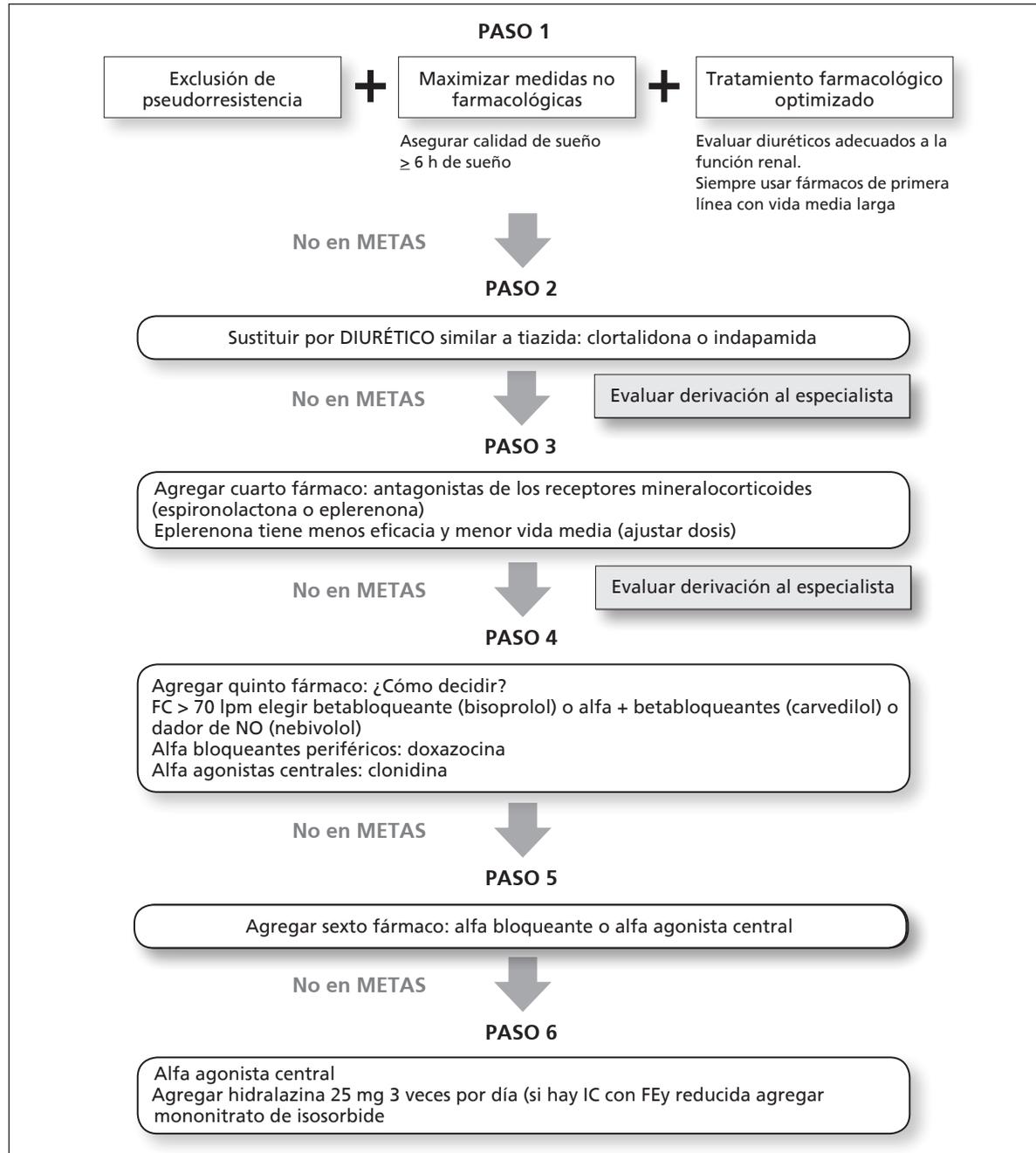


Figura 1. Algoritmo de tratamiento del paciente con HTA resistente.

FC, frecuencia cardíaca; FEy, fracción de eyección; IC, insuficiencia cardíaca; NO, óxido nítrico
Modificado de Carey *et al.*, 2018.

tienen un mecanismo fisiopatológico basado en aumento de volumen. Más adelante se hará referencia a los pacientes con HTA refractaria, un fenotipo de HTA extrema y con un mecanismo central basado en aumento del tono simpático.

Los fármacos bloqueantes de los receptores de mineralocorticoides más estudiados para la HTA resistente son la espironolactona y la eplerenona. Esta última tiene la mitad de la eficacia antihipertensiva que la espironolactona, pero posee más del 50% de menor afinidad por los receptores androgénicos, por lo tanto, no produce los efectos adversos indeseables de la espironolactona, como ginecomastia, mastodinia y disminución de la libido. La eplerenona es una buena opción ante los efectos adversos antiandrogénicos observados con la espironolactona, pero se debe recordar la menor eficacia; es decir, 25 mg de espironolactona equivaldrían a 50 mg de eplerenona.

Ambas pueden darse en una o dos tomas diarias, sin que se haya demostrado diferencia, aunque algunos trabajos estiman que puede darse de manera escalonada, primero una vez por día, y luego aumentarse, a las 4 semanas (tiempo en el cual se logra un efecto estable de la medicación), a dos veces por día si no se logran los efectos antihipertensivos. Siempre se debe vigilar el valor de potasio en sangre antes de las sucesivas titulaciones.

Algunos autores clasifican a la HTA resistente por el número de fármacos requeridos para controlarla. Es así como la HTA, cuando no está controlada con 3 agentes o está en metas, pero con la utilización de un cuarto medicamento, se denomina HTA resistente; vale decir, hasta la espironolactona inclusive se considera HTA resistente. Cuando es necesario avanzar con más fármacos para lograr la meta, se la

denomina HTA refractaria. Existe la teoría de que son fenotipos diferentes de HTA.

La HTA resistente es más dependiente del volumen, se presenta en personas más añosas y más en hombres. La HTA refractaria es más infrecuente (la mitad de la frecuencia de la resistente), aparentemente depende del aumento del tono simpático, y se manifiesta más en mujeres y en jóvenes. Este fenotipo de HTA requiere de 5 o más fármacos para alcanzar la meta de PA.

MENSAJE 2:

- 3 fármacos de primera línea, dosis plenas, vida media larga.
- Optimizar diuréticos.
- El cuarto fármaco SIEMPRE es espironolactona o, en su defecto (por efectos adversos: ginecomastia dolorosa, disminución de la libido), eplerenona.

Conclusiones

Como conclusión de este capítulo queremos remarcar, ante todo, la importancia de la correcta elección de los 3 fármacos de primera línea: bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos de vida media larga, IECA/ARA II y diuréticos tiazídicos.

Todos a las máximas dosis toleradas. Luego, avanzar mejorando el diurético, cambiando a los similares a tiazidas con vida media más larga comprobada y menor incidencia de hipopotasemia y alteraciones metabólicas.

Finalmente, ante la necesidad del agregado de un cuarto agente, este, por lejos, es la espironolactona, inclusive a bajas dosis. En este paso ya se puede plantear la derivación al especialista en HTA.

Bibliografía sugerida

- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb C, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 72(5):53-90, 2018.
- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Arg Cardiol* 86(2):1-53, 2018.
- Fouassier D, Blanchard A, Fayol A, Bobrie G, Boutouyrie P, Azizi M, Hulot JS. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. *ESC Heart Fail* 7(5):2561-2571, 2020.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 39(33):3021-3104, 2018.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina sobre la ECA2 y TMPRSS2 en pulmón humano

Autora: Dra. Mariela M. Gironacci, Investigadora Principal del CONICET, Profesora Adjunta Regular

Institución: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Gironacci describe para SIIC su artículo **Renin-angiotensin system blockade on angiotensin-converting enzyme 2 and TMPRSS2 in human type II pneumocytes**, de Silva MG, Falcoff NL, Corradi GR, Alfie J, Seguel RF, Tabaj GC, et al., editado en *Life Sciences* 293:120324, Mar 2022. La colección en papel de *Life Sciences* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2020. Indizada por Medline, Index Medicus y SIIC *Data Bases*.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) tipo 2 actúa como receptor del coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), el agente etiológico de la COVID-19.¹ La proteína espiga del SARS-CoV-2 se une a la ECA2 y luego es clivada por la proteasa transmembrana celular TMPRSS2, permitiendo así la fusión de las membranas celular y viral y, por ende, la entrada del virus al huésped.

La ECA2 se expresa principalmente en pulmón, corazón, esófago, riñón, vejiga e íleon, y en células específicas tales como las células alveolares tipo II, los cardiomiocitos, las células del túbulo proximal del riñón y las células epiteliales del esófago, entre otras.² Las células alveolares (neumocitos) de tipo II (Nc2), progenitoras del epitelio pulmonar, son clave para mantener la homeostasis pulmonar.³ Estas células son las responsables de las funciones secretoras del pulmón, reduciendo así la tensión superficial de los alvéolos, evitando que colapsen. La ECA2 se expresa principalmente en Nc2 y actúa como protectora en el daño pulmonar agudo ya que metaboliza la angiotensina (Ang) II a Ang-(1-7), la cual ejerce efectos protectores y opuestos a los de la Ang II.⁴

Evidencias en animales muestran que los inhibidores de la ECA (IECA) o los bloqueantes del receptor de Ang II (BRA) aumentan el contenido

proteico de la ECA2. Esto generó que varios autores sugirieran que pacientes hipertensos tratados con dichos fármacos tendrían mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, no existen datos sobre el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) y la ECA2 en el pulmón humano. En nuestro trabajo hemos investigado el efecto del bloqueo del SRA sobre la expresión de la ECA2 y TMPRSS2 en Nc2 de sujetos normotensos e hipertensos tratados con IECA/BRA.

El presente es un estudio observacional retrospectivo, con información insensible, por lo que no se requirió consentimiento informado. Las muestras de parénquima pulmonar de sujetos normotensos (n = 20) e hipertensos tratados con enalapril (n = 22), perindopril (n = 1), valsartán (n = 9), losartán (n = 7), telmisartán (n = 1) o candesartán (n = 1) (total de sujetos tratados con IECA/BRA = 37), sometidos a cirugía por diversos motivos (cáncer, enfermedades pulmonares intersticiales, bullas, bronquiectasia) se obtuvieron de los archivos unificados del Servicio de Patología del Hospital Municipal de Vicente López “Prof. Houssay” y del Hospital Provincial del Tórax “Dr. Cetrángolo”.

No encontramos diferencias en el porcentaje de Nc2 que expresan ECA2 entre los sujetos normotensos e hipertensos tratados con IECA/BRA, ni entre no fumadores, ex fumadores o fumadores, ni

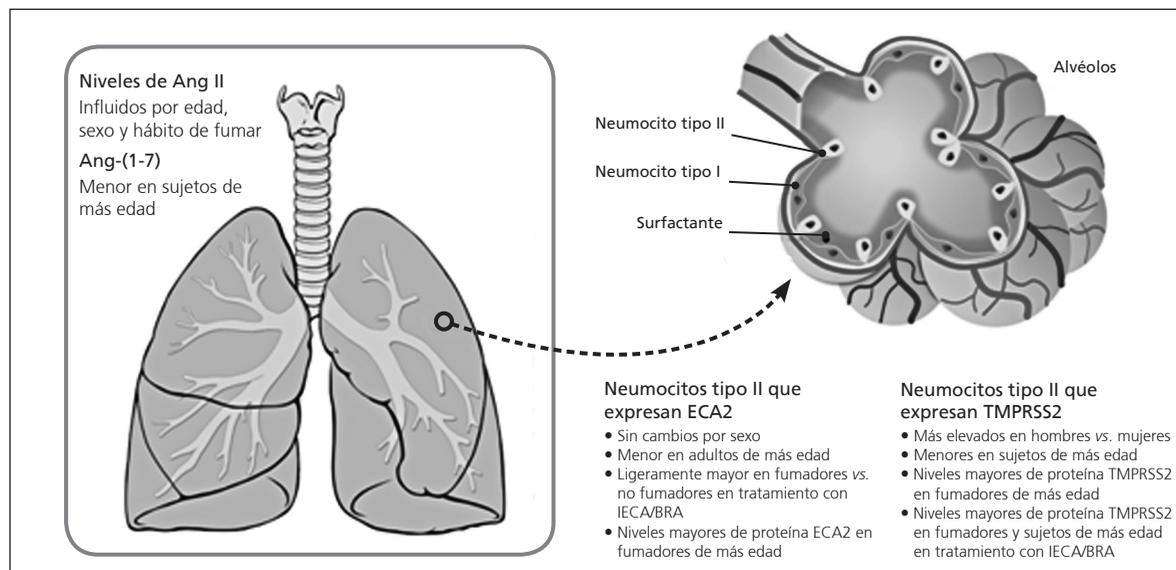


Figura 1. Resumen de resultados.

Ang, angiotensina; BRA, bloqueantes del receptor de angiotensina; ECA, enzima convertidora de angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

entre hombres y mujeres. Sin embargo, los sujetos mayores de 60 años presentaron menor porcentaje de Nc2 que expresan ECA2.

Al realizar un análisis estadístico comparando todas las variables al mismo tiempo, es decir, tabaquismo, sexo, edad y tratamiento antihipertensivo, encontramos una interacción significativa entre el tratamiento antihipertensivo y el tabaquismo sobre el porcentaje de Nc2 que expresan ECA2. Esto significa que el porcentaje de Nc2 que expresan ECA2 depende de si el sujeto es fumador, ex fumador o no fumador, bajo tratamiento antihipertensivo o no. En cuanto a los sujetos fumadores, los que estaban bajo tratamiento con bloqueo del SRA mostraron mayor porcentaje de Nc2 que expresan ECA2, en comparación con los normotensos. Dentro del grupo de hipertensos tratados con IECA/BRA, los fumadores y ex fumadores tuvieron mayor porcentaje de Nc2 que expresan ECA2 vs. los no fumadores. Estos datos sugieren que el tabaquismo y el bloqueo del SRA aumentan el porcentaje de Nc2 que expresan ECA2.

Asimismo, observamos que los fumadores y ex fumadores añosos mostraron niveles de ECA2 más altos que los que nunca habían fumado.

En cuanto a los niveles de TMPRSS2, encontramos que el porcentaje de Nc2 que expresan TMPRSS2 fue mayor en hombres que en mujeres y en sujetos menores de 60 años, pero no fue diferente entre los sujetos tratados con IECA/BRA y los no tratados. Sin embargo, hubo una asociación positiva del contenido de proteína TMPRSS2 con la edad y el tabaquismo en sujetos tratados con IECA/BRA, con niveles altos de proteína TMPRSS2 más evidentes en adultos mayores tratados con IECA/BRA y fumadores. En la Figura 1 se resumen los resultados obtenidos.

Concluimos que el tratamiento con IECA/BRA influye en el contenido de TMPRSS2 del pulmón humano, pero no en el contenido de ECA2, y este efecto depende de la edad y el hábito de fumar. Este hallazgo puede ayudar a explicar la mayor susceptibilidad a la COVID-19 observada en fumadores y pacientes mayores con afecciones cardiovasculares tratadas.

Bibliografía

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(2):271-280.e8, 2020.
2. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 14(2):185-192, 2020.
3. Bissonnette E, Lauzon-Joset JF, Debley J, Ziegler S. Cross-talk between alveolar macrophages and lung epithelial cells is essential to maintain lung homeostasis. *Front Immunol* 11:583042, 2020.
4. Kuba K, Imai Y, Penninger J. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 6(3):271-276, 2006.

Hipertensión nocturna y riesgo de presentar preeclampsia temprana en embarazadas de alto riesgo

Autor: Dr. Julián Minetto, médico, especialista en clínica médica; docente

Institución: Cátedras de Farmacología Aplicada y Medicina Interna, Universidad Nacional de La Plata; Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín de La Plata, Buenos Aires, Argentina



Minetto describe para SIIC su artículo **Nocturnal hypertension and risk of developing early-onset preeclampsia in high-risk pregnancies**, de Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Minetto J, Balbín E, Soria A, *et al.*, editado en *Hypertension Research* 44(12):1633-1640, Dic 2021. La colección en papel de *Hypertension Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2019. Indizada por MEDLINE, Index Medicus y SIIC *Data Bases*.

La aparición de preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP es causante de morbimortalidad materna y fetal, con repercusiones clínicas importantes.

El momento en el cual la paciente manifiesta el episodio de preeclampsia está relacionado con diferencias en los resultados materno-fetales, con mayor riesgo de recurrencia de los trastornos en embarazos posteriores y con el riesgo cardiovascular individual de la paciente a largo plazo; las pacientes que presentan preeclampsia temprana tienen peor pronóstico para todo este tipo de cuadros.^{1,2}

En estudios previos, la hipertensión nocturna ha demostrado ser un factor predictor de preeclampsia independiente de otros factores de riesgo, en embarazadas de alto riesgo.³ Sin embargo no había datos de si esta puede predecir los eventos tempranos; se toma como punto de cohorte para considerarla temprana la aparición menor de 34 semanas de gestación.

En el reciente estudio se analizó una cohorte de 477 mujeres con embarazo de alto riesgo por características clínicas (hipertensión arterial [HTA], diabetes [DBT], enfermedad renal crónica [ERC], HTA o preeclampsia en embarazo previo, entre otras), que eran derivadas al consultorio de enfermedades cardiometabólicas para la realización de un protocolo de medición arterial que incluía la realización de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) con equipos validados y el

seguimiento de la paciente hasta la finalización del embarazo, para búsqueda de los criterios de valoración combinados: aparición de preeclampsia, síndrome HELLP y eclampsia (PREEC).

Para el análisis se planteó realizar diferentes modelos en los que el valor predictivo de la variable hipertensión nocturna fuera sometido a prueba, para comprobar su independencia en la predicción de PREEC, más allá de los valores de presión arterial en consultorio y de presión ambulatoria diurna; además, un segundo modelo donde se lo ajustaría por edad materna, edad gestacional a la realización del estudio, hipertensión crónica y uso de fármacos antihipertensivos, aspirina o calcio.

Se encontraron 130 PREEC, de las cuales 69 fueron tardías y 44 tempranas. Los resultados fetales fueron peores en el grupo de preeclampsia temprana, como era de esperar.

Las cifras de presión arterial tanto en consultorio como en MAPA fueron más elevadas en las pacientes con preeclampsia temprana vs. preeclampsia tardía y no preeclampsia. Asimismo, el fenotipo de hipertensión nocturna fue el más prevalente (88.6%) en el fenotipo de preeclampsia temprana.

Lo más interesante fue que, ajustados por los valores de consultorio y por la presión diurna y otros factores de riesgo de preeclampsia, el hecho de tener hipertensión nocturna aumenta 5.26

(1.67-16.60) la posibilidad de presentar el evento, y visto a la inversa, solamente un 1.6% de las pacientes que no tienen hipertensión nocturna presenta preeclampsia.

Como conclusión, la hipertensión nocturna medida con MAPA predice la preeclampsia temprana en

las próximas semanas, y es un fenotipo altamente frecuente, por lo que el valor predictivo negativo de no tener hipertensión nocturna después de las 20 semana es muy alto en embarazadas de alto riesgo, y permite identificar un fenotipo de preeclampsia de más riesgo, tanto para la madre como para el feto.

Bibliografía

1. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 209(6):544.e1-544.e12, 2013.
2. Staff AC, Redman CWG. The Differences between Early and Late-Onset Pre-eclampsia S. Saito (ed.), *Preeclampsia, Comprehensive Gynecology and Obstetrics*. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-10-5891-2_10
3. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Leiva Sisniegues BC, Balbín E, Stavile RN, et al. Nocturnal hypertension in high-risk mid-pregnancies predict the development of preeclampsia/eclampsia. *J Hypertens* 37(1):182-186, 2019.

Efectos del uso de diuréticos tiazídicos para el control de la presión arterial en pacientes con IRC avanzada

Autor: Dr. Carlos Castellaro, médico nefrólogo

Institución: Servicio de Nefrología, CEMIC; Coordinador de Grupos de Trabajos de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La pérdida de la función renal es causa de hipertensión arterial (HTA), en la que uno de los mecanismos es la sobrecarga hidrosalina. Los diuréticos, y en particular las tiazidas y los agentes similares a tiazidas, son fármacos útiles e indicados para el control de la presión arterial (PA), aun en pacientes con disfunción renal.

El uso de diuréticos del tipo tiazídicos o de asa se realiza sobre la base de la tasa de filtrado glomerular (TFG), dado que son fármacos que actúan a nivel de la luz tubular a partir de su filtración, por lo que a menor TFG menor es la biodisponibilidad del diurético en la luz tubular; debido a esto, se necesita más potencia o más dosis a medida que cae la TFG para alcanzar mismos efectos. Actualmente, la recomendación aceptada es no utilizar diuréticos tiazídicos con $TFG < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ de superficie corporal, ya que aun con evidencia de la utilidad en esta población, la falta de estudios aleatorizados hace que la decisión de su uso se base en datos observacionales.

Buscando dar claridad al tema, se ha publicado recientemente en NEJM el estudio clínico CLICK (*Chlortalidone In Chronic Kidney disease*), de diseño a doble ciego, aleatorizado, y que compara el efecto antihipertensivo de la clortalidona vs. placebo en la población de pacientes con $TFG < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

En este estudio se aleatorizaron 1:1, 160 pacientes con PA no controlada: $142.6 \pm 8.1/74.6 \pm 10.1 \text{ mm Hg}$ en el grupo de clortalidona ($n = 81$) y $140.1 \pm 8.1/72.5 \pm 9.3 \text{ mm Hg}$ el grupo placebo ($n = 79$). La TFG basal fue de $23.2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Los pacientes fueron asignados a duplicar la dosis de clortalidona, partiendo de 12.5 mg y duplicando

cada 4 semanas, hasta un máximo de 50 mg si la PA era mayor de 135/85 mm Hg (según las mediciones estandarizadas realizadas en cada una de las visitas de seguimiento). La edad promedio fue de 66 años, el 60% presentaba diabetes y en el 42% de los pacientes aleatorizados la causa de insuficiencia renal crónica (IRC) fue la nefropatía diabética. La cantidad promedio de fármacos antihipertensivos utilizados fue de 3.4 ± 1.4 . Antes de la aleatorización, se estandarizaron los tratamientos antihipertensivos previos, se les indicó dieta con $< 100 \text{ mmol/día}$ de sodio y se tomaron muestras de sangre para electrolitos, glucosa, renina/aldosterona, NT-proBNP y pruebas de función renal, y muestra de orina para determinar albumina, sodio y creatinina.

El objetivo primario del estudio fue el cambio de la presión arterial sistólica (PAS) por monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) al cabo de 12 semanas de tratamiento; los objetivos secundarios fueron los cambios en la albuminuria (RAC: relación albúmina/creatinina), el NT-proBNP, la renina/aldosterona y el volumen corporal total medido por pletismografía.

Los resultados pusieron de manifiesto una reducción de la PAS de -11.5 mm Hg (intervalo de confianza [IC] del 95%: -13.9 a -8.1) en el grupo de clortalidona vs. -0.5 mm Hg (IC 95%: -3.5 a 2.5) en el grupo placebo. La diferencia entre ambos grupos fue de -10.5 mm Hg (IC 95%: -14.6 a -6.4 ; $p < 0.001$). Entre los objetivos secundarios se observó una reducción significativa de la RAC (-52% vs. -4%) y del NT-proBNP (-30% vs. -11%) a favor de la clortalidona.

Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento activo e incluyeron: aumento

de la creatinina, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia e hiperglucemia. Con relación a la creatinina, el aumento de más del 25% del valor basal se dio en el 45% de los pacientes tratados con clortalidona vs. 13% en aquellos que recibieron placebo. Este aumento fue considerablemente mayor en quienes recibían diuréticos de asa de forma concomitante.

Como conclusión, podemos decir que el uso de diuréticos tiazídicos, en este caso clortalidona, es útil para reducir la PA en pacientes con IRC y TFG < 30 ml/min/1.73 m². La mayor reducción se ob-

tiene en las primeras 4 semanas de tratamiento y coincide con el descenso del peso corporal, el volumen corporal y el NT-proBNP, lo que sugiere que el principal mecanismo de descenso de PA se asocia con cambios del volumen. Pero, claramente, no es el único mecanismo, dado que, a las 2 semanas de la suspensión del uso de clortalidona, el efecto antihipertensivo sigue siendo mayor en el grupo que fue tratado con el fármaco activo vs. los que no lo recibieron. El deterioro funcional renal es una de las limitantes de su uso, en particular asociado con diuréticos de asa.

Comentario realizado por el *Dr. Carlos Castellaro* sobre la base del artículo *Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease*, de los autores Agarwal R, Sinha A, Cramer A, Balmes-Fenwick M, Dickinson J, Ouyang F, Tu W. El artículo original fue publicado por *New England Journal of Medicine* 385(27):2507-2519, Dic 2021.

Bibliografía

1. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 39:171-182, 2014.
2. Sinha AD, Agarwal R. Thiazide diuretics in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 17:13, 2015.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr D, Collins K, Dennison-Himmelfarb C, 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. *Hypertension* 71(6):e13-e115, 2018.

Control intensivo de la presión arterial en pacientes mayores con hipertensión arterial

Autor: Dr. Walter Espeche, médico, jefe de sala de Clínica Médica
Institución: Coordinador de Unidad Cardiometabólica, Hospital San Martín de La Plata; Profesor Adjunto, Medicina Interna Cátedra D, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

El recientemente trabajo publicado STEP (*Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients*) es un estudio desarrollado en China, en adultos de entre 60 y 80 años, de diseño prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado, que tuvo como objetivo evaluar los eventos cardiovasculares combinados en una rama con control de la presión arterial (PA) intensivo (PA sistólica entre 110-130 mm Hg) y otra rama con tratamiento estándar (PA sistólica entre 130-150 mm Hg).

Es importante destacar que, a diferencia del estudio SPRINT, las mediciones fueron realizadas en el consultorio por un médico/enfermero con aparato automático y con las condiciones tradicionales de la técnica de medición.

En cuanto a la distribución basal de ambos grupos, ~76% de los participantes tenía entre 60 y 70 años de edad, sin desequilibrios iniciales en otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular previa), con un puntaje de Framingham > 15%, similar en ambos grupos (65.1 vs. 64.5, intensivo y estándar, respectivamente).

Cabe destacar que fueron excluidos los participantes que presentaban antecedentes de diabetes no controlada, accidente cerebrovascular (ACV), hipotensión ortostática, demencia y expectativa de vida menor de 3 años.

Los eventos combinados demostrados en un período de seguimiento medio de 3.34 años fueron de 147 (3.5%) individuos en el grupo de tratamiento intensivo vs. 196 (4.6%) en el grupo estándar. Estos datos representan una disminución

del riesgo de eventos combinados del 36% en el grupo de tratamiento intensivo (*hazard ratio* [HR] = 0.74, $p = 0.007$). Este riesgo fue representado principalmente por los eventos de morbilidad cardiovascular, con mayor impacto en la insuficiencia cardíaca descompensada (0.1% vs. 0.3%; HR = 0.27; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.08 a 0.98), seguida por síndrome coronario agudo (1.3% vs. 1.9%; HR = 0.67; IC 95%: 0.47 a 0.94) y ACV (1.1% vs. 1.7%; HR = 0.67; IC 95%: 0.47 a 0.97), sin diferencias significativas en los riesgos de revascularización coronaria (HR = 0.69; IC 95%: 0.40 a 1.18) ni fibrilación auricular (HR = 0.96; IC 95%: 0.55 a 1.68). Es importante resaltar, al analizar por separado los criterios de valoración combinados, que las muertes por razones cardiovasculares no demostraron diferencias significativas entre los 2 grupos (0.4% vs. 0.6%, tratamientos intensivo y estándar, respectivamente; HR = 0.72; IC 95%: 0.39 a 1.32).

En cuanto a la aparición de eventos adversos, no hubo eventos adversos serios definidos como síncope (HR = 3.02; IC 95%: 0.61 a 14.97) y fractura (HR = 0.79; IC 95%: 0.40 a 1.56). Sin embargo, la hipotensión ortostática fue mayor en el grupo de individuos con tratamiento intensivo (HR = 1.31; IC 95%: 1.02 a 1.68).

Como conclusión, este estudio tiene resultados contundentes sobre el tratamiento intensivo de objetivos entre 110-130 mm Hg en individuos hipertensos de entre 60 y 80 años.

No obstante, debe sumar al conocimiento previo, con la esperanza de nuevas investigaciones que involucren nuevas poblaciones y etnias, así

como tener en cuenta situaciones del mundo real (fragilidad, polifarmacia, hipotensión ortostática, expectativa de vida).

Hasta tanto todas estas condiciones puedan ser dilucidadas, el tratamiento y los objetivos terapéuticos en este grupo etario deben ser individualizados.

Comentario realizado por el Dr. Walter Espeche sobre la base del artículo *Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension*, de los autores Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, *et al*; STEP Study Group. El artículo original fue publicado por *New England Journal of Medicine* 385:1268-1279, Sep 2021.

Bibliografía

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen J, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358(18):1887-1898, 2008.
2. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder J, Sink K, Rocco M, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 373(22):2103-2116, 2015.
3. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 374(21):2032-2043, 2016.

Hipertensión en el embarazo: diagnóstico, objetivos de presión arterial y farmacoterapia

Autor: Dra. Mariana Galarza, médica cardióloga

Institución: Servicio de Cardiología, Sanatorio Allende; Secretaria Distrito Centro, SAHA, Córdoba, Argentina

Los trastornos hipertensivos del embarazo están en aumento debido a la edad materna más avanzada, la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular; estos trastornos abarcan a la hipertensión crónica, la gestacional, la preeclampsia/eclampsia y la preeclampsia sobreimpuesta. La incidencia varía entre 7.5% y 15.3% por embarazo o por mujer, respectivamente.

Estos trastornos son una de las principales causas de morbimortalidad materna y fetal relacionadas con el embarazo. Además, las mujeres afectadas también tienen mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los estados hipertensivos de la gestación, al contrario de lo que ocurrió con la población general, poco se han modificado en los Estados Unidos y en el mundo en los últimos años.

Se define hipertensión en el embarazo como valores de presión arterial (PA) $\geq 140/90$ mm Hg en 2 mediciones separadas al menos por 4 horas.

Para prevención es importante el control preconcepcional de factores de riesgo. Se recomienda el uso de aspirina, comenzando entre las semanas 12 y 16 de gestación, en dosis de 81 a 150 mg/día en mujeres con riesgo de preeclampsia. Existen estudios no concluyentes con pravastatina, y se cree que la metformina disminuye la secreción de sFlt1 (tiro-sina quinasa 1).

Las guías actuales recomiendan el manejo con la PA de consultorio y el control domiciliario en mujeres hipertensas crónicas o con hipertensión gestacional. Recordar que la hipertensión de bata blanca está presente en entre el 4% y el 30% de las gestantes, y que esto predispondría a la preeclampsia; que la hipertensión secundaria representa menos del 10%, es más frecuente en menores de 30 años y está asociada con peores resultados maternos y

fetales; también, debido al aumento de la obesidad, las apneas del sueño tomaron un papel mayor en la hipertensión secundaria entre las embarazadas.

La hipertensión posparto (6 a 12 semanas luego del parto) se presenta en el 8% de los embarazos normales y hasta en el 50% de las mujeres con antecedentes de preeclampsia, y contribuye a complicaciones como accidente cerebrovascular, miocardiopatías y trastornos metabólicos.

Determinar la PA óptima requiere un balance entre bienestar materno y fetal. Existen diferencias entre las sociedades con respecto al comienzo de la terapia antihipertensiva, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomienda iniciar con valores de presión arterial sistólica (PAS) sostenidos ≥ 160 mm Hg o de presión arterial diastólica (PAD) ≥ 110 mm Hg, con objetivo de PA 160-120/110-80 mm Hg; en cambio, la *International Society of Hypertension* (ISH), Canadá y la Organización Mundial de la Salud (OMS) con PA $\geq 140/90$ mm Hg con objetivo de 130/80 mm Hg.

Hay evidencia de que la terapia antihipertensiva reduce a la mitad la incidencia de hipertensión grave. Como primera línea se recomienda la monoterapia con labetalol o a-metildopa; algunas sociedades incluyen nifedipina. Estos fármacos son comparables con respecto a su seguridad y eficacia, y se sugiere que los profesionales elijan en función de la experiencia y la familiaridad de uso con cada uno. Se sigue contraindicando el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina, y no se recomienda el uso de diuréticos.

Cada vez hay más interrogantes, faltan estudios, identificar biomarcadores, definir valores de tratamiento/objetivo y esquema terapéutico; es importante progresar en este campo para garantizar que todas las mujeres en el mundo reciban una atención óptima antes, durante y después del embarazo.

Comentario realizado por la **Dra. Mariana Galarza** sobre la base del artículo *Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a Scientific Statement from the American Heart Association*, de los autores Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi S, McMurtry Baird S, Magee L, *et al.* El artículo original fue publicado por *Hypertension* 79(2):21-41, Dic 2021.

Bibliografía

1. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD002252, 2018.
2. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 68:1153-1159, 2016.
3. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 373:2103-2116, 2015.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

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