



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- Hipertensión resistente - Capítulo 5

Comentados por sus autores

- Valor pronóstico de la hipertensión resistente enmascarada detectada por monitorización domiciliaria
- Hipertensión nocturna y riesgo de desarrollar Preeclampsia Temprana en embarazadas de alto riesgo

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Estrategia terapéutica inicial para lograr objetivos de control antihipertensivos: El cuarteto farmacológico
- Sueño y presión arterial nocturna. Relación con el riesgo de eventos cardiovasculares
- Evaluación del riesgo cardiovascular en mujeres posparto con trastornos hipertensivos

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*: Jimmy Andrés Buitrago Hurtado, «Arterias», arte digital.

Hipertensión resistente - Capítulo 5

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

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

TRATAMIENTO INVASIVO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

En este capítulo estudiaremos el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) resistente mediante dispositivos. Este tratamiento aún no está sustentado por guías para aplicarlo en la clínica, pero sí está muy avanzado en el terreno de la investigación, si bien algunos dispositivos más que otros.

Cabe aclarar que la denervación renal tuvo etapas en las cuales se realizaba en pacientes hipertensos resistentes en la práctica clínica, incluso aconsejado con un nivel de evidencia IIb C (consejo de expertos) en las guías europeas de 2013, tanto para la denervación renal como para la estimulación barorrefleja. Luego de mostrarse las debilidades de los estudios SIMPLICITY, en los cuales solo hubo evidencia respecto de la seguridad del método, que no es poca cosa, no mostró eficacia en el descenso de la presión arterial (PA), por lo menos en la comparación cabeza a cabeza con el tratamiento farmacológico correcto.

En este capítulo se expondrán los fundamentos de cada método invasivo y su evidencia, por lo menos hasta la fecha.

Terapia con dispositivos

Métodos

Las diferentes metodologías invasivas son:

- Denervación renal
- Estimulación barorreceptora carotídea o amplificación barorrefleja
 - Externo: generador de pulsos implantable
 - Interno: similar a *stent* (*stent-like*), genera distensión bulbo-carotídea

- Ablación del cuerpo carotídeo
- Anastomosis auriculoventricular ilíaca
- Estimulación cerebral profunda
- Estimulación del nervio mediano
- Estimulación del nervio vago

Lejos, la denervación renal es la que más publicaciones y experiencia tiene, la que más desarrollada se encuentra y más próxima a ser utilizada en la clínica.

Denervación renal

El fundamento de la denervación renal es eliminar los aferentes simpáticos renales, donde existe gran densidad. Esto genera una disminución de su aferencia al sistema nervioso central y, por lo tanto, disminuye el eferente simpático, lo que intenta reducir el tono simpático.

La primera generación de catéteres fueron los Simplicity, que mostraron la seguridad del método y prueba de concepto; sin embargo, inicialmente los trabajos de investigación fueron abiertos, no aleatorizados y sin evidencia externa de los controles de la PA, como la utilización de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Cuando se trasladó a trabajos con mayor rigurosidad científica, no se pudo demostrar su superioridad respecto del tratamiento farmacológico adecuado.

Estamos frente a la segunda generación de trabajos sobre denervación renal. Estos han mostrado eficacia en el descenso de la PA a corto plazo. Varios metanálisis demostraron su superioridad al compararse frente a placebo. No obstante, existen aún cuestiones poco claras; por ejemplo, si el descenso de la PA por la denervación renal se sostiene en el tiempo, y si trae los mismos efectos beneficiosos en

descender la morbimortalidad como el tratamiento farmacológico antihipertensivo.

En la bibliografía se mostró que el descenso de la PA por la denervación renal mostró mejoras en el daño de órgano blanco mediado por la HTA.

Por ahora existen dos metodologías que siguen avanzando en la investigación, la denervación por radiofrecuencia y la denervación renal por ultrasonido. En ambas se utilizan catéteres especiales y modificados para poder llegar más cerca a la pelvis renal, donde existe más densidad de ramas simpáticas, pero más lejanas a la luz arterial; por eso, los catéteres han sufrido modificaciones, como se observa en las Figuras 1, 2 y 3.

Los puntos que aún no están claros son:

1. Estaría indicada en ciertos fenotipos de pacientes: jóvenes, con obesidad, niveles altos de HTA, sin calcificación aórtica, sin rigidez arterial evaluada por velocidad de la onda de pulso, impresionan pacientes con alto tono simpático y sin daño ateromatoso arterial.

2. Falta confirmación metodológica para determinar *in situ* y en el momento de la ablación, si esta fue efectiva o no. Actualmente, se están utilizando en investigación, como la estimulación nerviosa renal, mapeando dicha estimulación mientras se realiza el procedimiento de ablación.

3. No se sabe aún si hay un recrecimiento de los filetes nerviosos renales y se restaura la inervación simpática, o no, y si el efecto hipotensor persiste o no, y por cuánto tiempo.

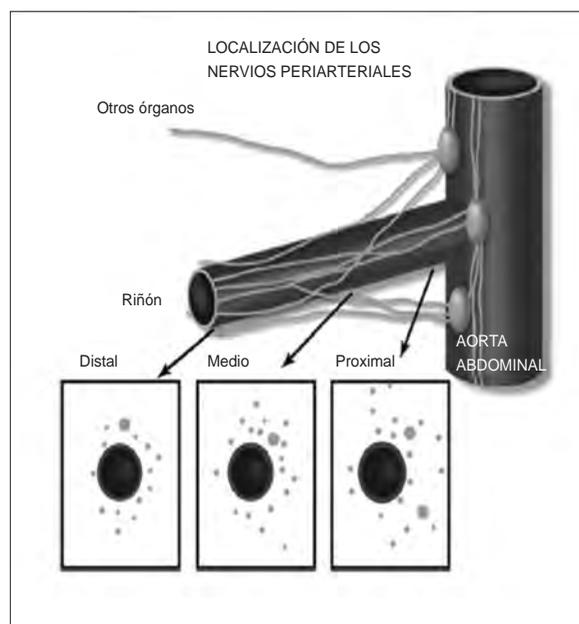


Figura 1. Enseñanza anatómica de la disposición de los nervios periarteriales renales

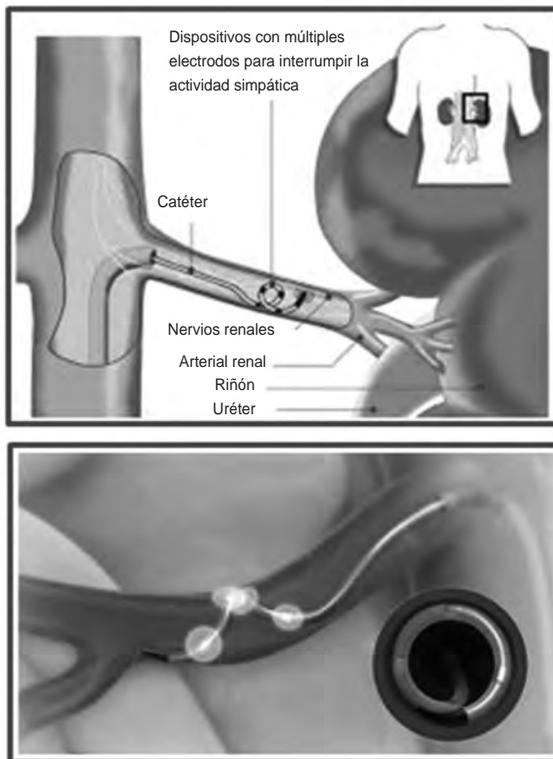


Figura 2. Catéter del Spyral HTN (en este caso On MED). Se observa el catéter modificado con múltiples electrodos que llega hasta lo profundo de la arteria renal, cerca de la pelvis renal.

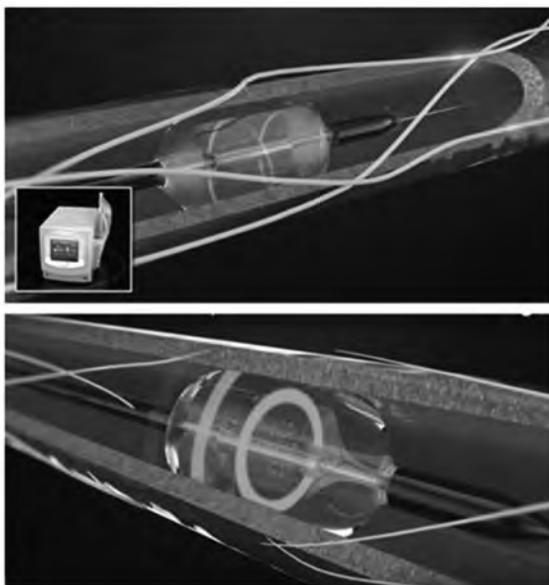


Figura 3. Catéter del RADIANCE, ablación por ultrasonido de la pared arterial renal.

4. Se están buscando otros fenotipos de HTA y esto va más allá de la resistencia, ya que podría ser utilizado en pacientes que deseen no tomar medicación de por vida o recibir menos.

5. Se van descubriendo otros nichos para usar la denervación renal, por ejemplo, el tratamiento de la fibrilación auricular.

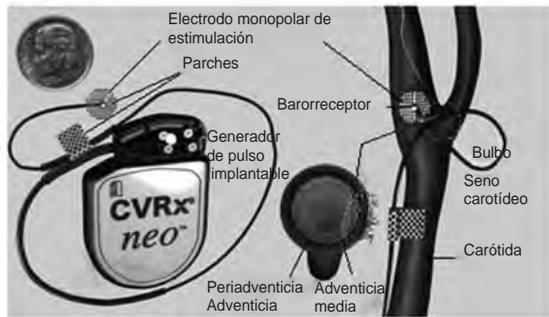


Figura 4. Segunda generación de equipo Barostism, con electrodo unilateral para estimular desde afuera los barorreceptores ubicados en el seno carotídeo (bulbo).

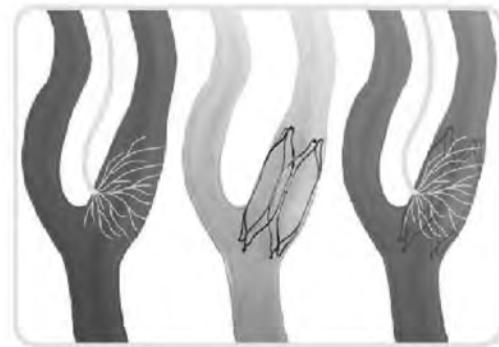
La denervación renal será una metodología que se sumará a la terapia antihipertensiva, aunque no se verá limitada a este campo. Su seguridad ya fue demostrada y, a medida que avanzan las investigaciones, se están definiendo con mayor certeza las indicaciones precisas de su aplicación.

Estimulación barorreceptora carotídea o amplificación barorrefleja Terapia de activación del barorreflejo: su fundamento

La regulación a corto y largo plazo está dada, entre otros, por la actividad del sistema nervioso autónomo, el cual se ve influido por los estímulos que reciben los barorreceptores ubicados en el arco aórtico y el seno carotídeo. La elevación de la PA impacta en estos receptores, de los cuales salen aferencias que, a nivel central, producen una disminución del tono simpático y una estimulación del tono parasimpático, generando disminución de las resistencias vasculares periféricas y el descenso de la PA. El estímulo externo actuaría como el estímulo del aumento de la PA.

La estimulación del seno carotídeo se logra mediante un catéter y un generador de estímulos similar a un marcapasos; es invasivo, dado que es necesario efectuar un bolsillo pectoral para el generador. La primera generación se llamó Rheos y los electrodos se ubicaban uno en cada arteria carótida a nivel del seno carotídeo. La segunda generación se llama Barostism Neo, con un generador de mayor duración y un electrodo unilateral. Los efectos adversos incluían la lesión del nervio facial, sobre todo en el de primera generación. Los efectos beneficiosos demostrados con la primera generación de estos equipos aún no se comprobaron con los de segunda generación, es decir, es aconsejable no trasladar la eficacia a esta segunda generación con menos efectos adversos, sino que se aconseja esperar los resultados de las investigaciones que se están llevando a cabo (Figura 4).

UBICACIÓN DEL IMPLANTE DE STENT MOBIUS HD



Mobius HD colocado en el seno carotídeo

Figura 5. Estimulación del barorreceptor carotídeo con stent autoexpansible colocado en la arteria carótida interna. Su expansión estimula a los barorreceptores desde el interior como si fuera un aumento de la presión arterial, produciendo disminución del tono simpático.

Terapia de amplificación endovascular del barorreflejo: fundamento

Se implanta unilateralmente el dispositivo MobiusHD, un stent autoexpansible, implantado en la arteria carótida interna. Debido a los cambios que se suceden en la geometría del vaso, como el incremento del radio y el estiramiento de la pared vascular, se estimulan los barorreceptores, percibiéndose un aumento de la PA y, al igual que el anterior, produce una aferencia inhibitoria simpática y estimulante parasimpática, que genera disminución de las resistencias periféricas. En las series de estudios realizados en seres humanos, denominados CALM, hasta ahora demostraron ser eficaces y seguros, pero se requieren investigaciones con mayor cantidad de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento (Figura 5).

Ablación del cuerpo carotídeo

Los quimiorreceptores periféricos se activan con la hipoxia, la hipercapnia, la hipoglucemia y la acidosis. Cuando se activan estos receptores se incrementa la actividad simpática. Esto es lo que se observa, por ejemplo, en el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. El cuerpo carotídeo es un quimiorreceptor, localizado en la bifurcación carotídea. El concepto de que su ablación disminuye la PA se demostró en animales de experimentación. Se realiza a través de una pequeña intervención o por ablación por ultrasonido mediante un catéter que ingresa por la vena yugular (sistema catéter yugular Cibiem) (Figura 6).

Existen pocos estudios sobre ablación quirúrgica y, por ahora, solo un trabajo con ablación por catéter transyugular. Los resultados en la HTA resistente son satisfactorios, pero falta contar con más evidencia y con mayor seguimiento.

MENSAJE:

El tratamiento invasivo solo se encuentra en etapas de investigación, no aprobado aún para la práctica clínica.
La denervación renal es el tratamiento que se encuentra más avanzado.

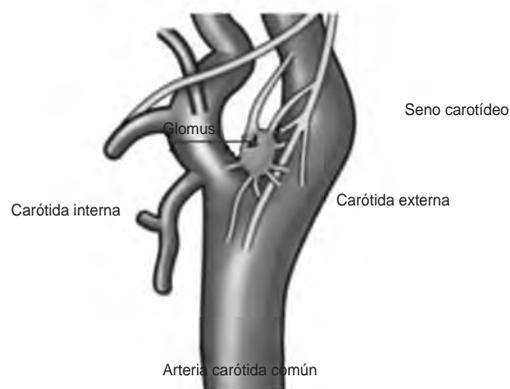


Figura 6. Ubicación del *glomus* o cuerpo carotídeo. Inervado por terminaciones propias y del nervio vago. Quimiorreceptor que controla la hipoxia y la hipercapnia.

El riesgo es la pérdida de la respuesta adecuada ante una alteración en el medio interno y su falta de compensación.

Anastomosis arteriovenosa ilíaca

El dispositivo acoplador ROX se basa en la generación de una fístula arteriovenosa a nivel de la ilíaca externa, con un diámetro fijo preestablecido que permite el pasaje de un volumen de sangre conocido. Esto produce una caída inmediata de la PA, debido a que se suma un segmento venoso de baja resistencia y alta distensibilidad. Demostró disminuir la PA sistólica y diastólica, secundaria a la reducción de las resistencias vasculares sistémicas. El único estudio de investigación que se llevó a cabo fue suspendido precozmente por los efectos adversos graves que se produjeron, con un 30% de estenosis u oclusión de la vena ilíaca y sus consecuencias (Figura 7).

El resto de las intervenciones, la estimulación cerebral profunda, la estimulación del nervio mediano

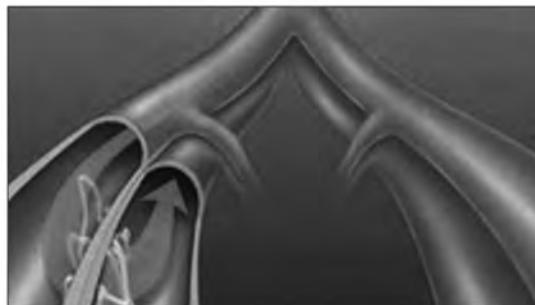


Figura 7. Dispositivo acoplador arteriovenoso ilíaco ROX.

y la estimulación del nervio vago, están en etapas aún experimentales a nivel de animales de investigación. El fundamento es estimular el parasimpático para contrarrestar el tono simpático.

Conclusiones

La mayoría de las terapias invasivas se basan en la inhibición del tono simpático y la estimulación del tono parasimpático, favoreciendo la vasodilatación y la bradicardia.

Existe mucha evidencia acerca de la seguridad de cada uno de ellos, sobre todo los que ya pasaron a investigación en seres humanos. También muchos de ellos probaron el concepto por el cual fueron generados. Faltan datos de eficacia y de precisión en las indicaciones, más allá de la HTA resistente.

Cuando se consideren estos tratamientos para la HTA, se deben tener muy en cuenta la fisiopatología subyacente y los mecanismos de la HTA, así como las afecciones y comorbilidades que los pacientes puedan presentar. Es imprescindible balancear los beneficios y los riesgos propios del procedimiento.

Bibliografía sugerida

- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Rev Arg Cardiol 86(2):1-53, 2018.
- de Jong MR, Hoogerwaard AF, Adiyaman A, Jan J, Smit J, Heeg JE, et al. Renal nerve stimulation identifies aorticorenal innervation and prevents inadvertent ablation of vagal nerves during renal denervation. Blood Press 27(5):271-279, 2018.
- Kunz M, Lauder L, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. The current status of devices for the treatment of resistant hypertension. Am J Hypertens 33(1):10-18, 2020.
- Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. Nat Rev Cardiol 17(10):614-628, 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. Eur Heart J 39(33):3021-3104, 2018.

Valor pronóstico de la hipertensión resistente enmascarada detectada por monitorización domiciliaria

Autora: Dra. Jessica Barochiner, médica

Institución: Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), UE de triple dependencia CONICET- Instituto Universitario del Hospital Italiano (UIHI)-Hospital Italiano (HIBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Barochiner describe para SIIC su artículo **Prognostic value of masked uncontrolled apparent resistant hypertension detected through home blood pressure monitoring**, de Barochiner J, Aparicio LS, Martínez R, Alfie J, Marín MJ, editado en *Journal of Hypertension* 39(11):2141-2146, Nov 2021. La colección en papel *Journal of Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2012. Indizada por MEDLINE, Index Medicus y SIIC *Data Bases*.

La definición actual de hipertensión resistente (HTR) exige descartar causas de pseudorresistencia, como el fenómeno de guardapolvo blanco (FGB).^{1,2} Si bien suele preferirse la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), que permite evaluar la presión arterial (PA) nocturna, la monitorización domiciliaria de la presión arterial (MDPA) es mejor tolerada, más económica y se ha convertido en una herramienta invaluable para la monitorización remota en el contexto de la COVID-19.^{3,4} Además, las guías no ponen foco en la HTR enmascarada (HTR-E), en la que la inercia terapéutica podría tener efectos particularmente deletéreos.

El objetivo de este estudio⁵ fue determinar si la HTR-E detectada por MDPA tiene valor pronóstico para eventos en pacientes hipertensos tratados con ≥ 3 fármacos, así como determinar características propias del fenómeno. Para ello, incluimos individuos hipertensos tratados con ≥ 3 fármacos, con MDPA realizada entre 2008 y 2015, los cuales fueron seguidos hasta el 30 de abril de 2020. Definimos HTR sostenidamente controlada (HTR-SC) a una PA de consultorio (PAC) $< 140/90$ mm Hg y una PA domiciliaria $< 135/85$ mm Hg; FGB a una PAC ≥ 140 o 90 mm Hg y una PA domiciliaria $< 135/85$ mm Hg; HTR-E a una PAC $< 140/90$ mm Hg

y una PA domiciliaria ≥ 135 u 85 mm Hg, y HTR sostenidamente mal controlada (HTR-SMC) a una PAC ≥ 140 o 90 mm Hg y una PA domiciliaria ≥ 135 u 85 mm Hg.

Comparamos las características de los pacientes con HTR-E frente a HTR-SC, y evaluamos el valor pronóstico de la HTR-E en términos de mortalidad total y cardiovascular, y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares fatales y no fatales, por medio de modelos de regresión de Cox, ajustando por potenciales factores de confusión. Encontramos que, en los 470 pacientes analizados (35.5% varones, con una mediana de edad de 73.2 años), la prevalencia de HTR-SC, FGB, HTR-E y HTR-SMC fue 31.2%, 20.9%, 15.6% y 32.3%, respectivamente. En comparación los sujetos con HTR-E y aquellos con HTR-SC, los primeros tenían mayor edad (74.1 frente a 68.5 años, $p < 0.001$) y más antecedentes de cardiopatía isquémica (19.2% frente a 8.9%, $p = 0.03$).

El seguimiento tuvo una mediana de 6.7 años y en su transcurso encontramos que, en los modelos multivariados, la HTR-E fue un predictor independiente de mortalidad cardiovascular y eventos cerebrovasculares: *hazard ratio* 4.9 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.2 a 19.9, $p = 0.03$) y 5.1 (IC 95%: 1.5 a 16.9, $p = 0.01$), respectivamente.

Concluimos, sobre la base de nuestros hallazgos, que la HTR-E detectada por MDPA posee valor pronóstico para eventos cardiovasculares. La MDPA sería útil para detectar sujetos con tratamiento intensivo de la PA, aparentemente bien controlados en consultorio, que tienen aumento del riesgo de eventos. Este es, a nuestro entender, el primer estudio que evalúa el valor pronóstico de la HT enmascarada detectada por MDPA en una subpoblación de pacientes intensamente tratados, muchos de los

cuales cumplen criterios de HTR. La mayoría de las guías se focalizan en la detección de falsos resistentes, pero no en buscar resistentes ocultos.

Nuestros resultados muestran que este fenómeno es frecuente y de fácil detección, lo que daría la oportunidad de progresar en el tratamiento antihipertensivo en sujetos que, de otro modo, hubiesen pasado inadvertidos solo teniendo en cuenta la presión de consultorio, quedando sometidos a mayor riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook R, Daugherty S, Dennison-Himmelfarb C, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 72(5):e53-e90, 2018.
2. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz J, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 57(5):898-902, 2011.
3. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res* 124(7):1061-1070, 2019.
4. Villar R, Sánchez RA, Boggia J, Peñaherrera E, Lopez J, Sebba Barroso W, et al. Recommendations for home blood pressure monitoring in Latin American countries: a Latin American Society of Hypertension position paper. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 22(4):544-554, 2020.
5. Barochiner J, Aparicio LS, Martínez R, Alfie J, Marín MJ. Prognostic value of masked uncontrolled apparent resistant hypertension detected through home blood pressure monitoring. *J Hypertens* 39(11):2141-2146, 2021.

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

Autor: Dr. Julián Minetto, médico especialista en Clínica Médica. Docente de las cátedras de Farmacología Aplicada y Medicina Interna, UNLP, La Plata, Argentina.

Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometaabólicas, Hospital San Martín, La Plata, 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 Sisnieguez, CE. 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 de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia) causa morbimortalidad materna y fetal con implicancias clínicas importantes.¹

El momento en el cual la paciente presenta 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 un peor pronóstico para todo este tipo de condiciones.²⁻³

La hipertensión nocturna ha demostrado en estudios previos ser un factor predictor de preeclampsia independiente de otros factores de riesgo en embarazadas de alto riesgo.¹ Sin embargo, no había datos de si la misma puede predecir los eventos tempranos. El punto de cohorte para considerarla temprana es la aparición menor a las 34 semanas de gestación.

En un estudio reciente se analiza una cohorte de 477 mujeres con embarazo de alto riesgo por características clínicas (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial o preeclampsia en embarazo previo, entre otras), derivadas al consultorio de enfermedades cardiometaabólicas para la realización de un protocolo

de medición arterial que incluyó la realización de mediciones ambulatorias de la presión arterial (MAPA) con equipos validados y el seguimiento de la paciente hasta la finalización del embarazo para buscar los eventos finales combinados, como aparición de: preeclampsia, síndrome de HELLP y eclampsia (PREEC).

Para el análisis se realizaron diferentes modelos donde el valor predictivo de la variable de hipertensión nocturna se probó en la predicción de PREEC independiente de los valores de presión arterial en consultorio y presión ambulatoria diurna; además, un segundo modelo ajustó esta variable por edad materna, edad gestacional a la realización del estudio, hipertensión crónica y el uso de antihipertensivos, aspirina o calcio.

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

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

Pero lo más interesante aun es que al realizar el ajuste 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 tiene 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. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisnieguez CE, Leiva Sisnieguez 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, Jan 2019.
2. 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.
3. Staff AC, Redman CG. The differences between early and late-onset pre-eclampsia. En Saito S (ed.). *Preeclampsia, comprehensive gynecology and obstetrics*. Springer, Singapore, 2018.

Estrategia terapéutica inicial para lograr objetivos de control antihipertensivos: el cuarteto farmacológico

Autora: Dr. Julián Minetto, médico especialista en Clínica Médica. Docente de las cátedras de Farmacología Aplicada y Medicina Interna, UNLP, La Plata, Argentina.

Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín, La Plata, Argentina.

Como se ha demostrado a lo largo de los años, el adecuado control de la presión arterial (PA) en los pacientes hipertensos sigue siendo un desafío. Reflejo de esto son los resultados de los estudios realizados en la Argentina, donde el porcentaje de control de la PA en estos pacientes sigue siendo bajo, ronda el 25%.¹

Los factores que pueden llevar al fracaso en el control de la PA son múltiples, complejos y tienen diferentes dominios, pero algunos de los más importantes están asociados con la inercia médica y la adhesión al tratamiento médico.²

Basados en estos principios, el grupo de trabajo de Chow³ realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, a doble ciego para la intervención. Se utilizó un comprimido (intervención) con irbesartán 37.5 mg, amlodipina 1.25 mg, indapamida 0.625 mg y bisoprolol 2.5 mg frente a irbesartán 150 mg (control).

El objetivo principal del estudio fue poder observar, a las 12 semanas, si los valores absolutos de PA sistólica no registrada eran menores con la intervención la intervención. Como objetivos secundarios se tuvieron en cuenta la tasa de pacientes bajo control de la PA (%) y otros valores cuantitativos de PA diastólica y valores ambulatorios con monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, sin tratamiento o en monote-

rapia, sin control en los valores de consultorio o ambulatorios. Los pacientes debían abandonar el tratamiento farmacológico antes de ingresar a la aleatorización.

Se incluyeron 300 pacientes en la rama de intervención y 291 en la rama control, en una población general con riesgo intermedio.

El seguimiento se planteó con un control a las 6 semanas, en el que se agregó medicación (amlodipina 5 mg) si no los pacientes alcanzaban el objetivo, y el criterio de valoración a las 12 semanas. Además, se les planteó realizar un seguimiento anual.

Los resultados muestran valores de PA medidos en consultorio (Omrom 907) de forma no observada y ambulatoria, menores en el grupo de intervención; asimismo, la necesidad de agregar otro fármaco para el control fue menor en el grupo de intervención, y la tasa de pacientes controlados por valores de consultorio fue más alta.

No hubo mayor tasa de efectos adversos leves, ni de caídas, síncope o daño renal agudo en la intervención. Sí se registraron valores mayores de glucemia y de creatinina, en comparación con el grupo control, pero dentro de los valores normales.

Los resultados mostraron resultados similares en el subgrupo seguido durante un año (417 sujetos, 80%).

Como conclusión, la combinación de múltiples fármacos en dosis fijas puede ser una estrategia que logre mejor control de la PA, con mejor tasa de adhesión, con

mayor facilidad para titular y combatir la inercia médica. Sin embargo, hacen falta estudios en la práctica diaria para poder comprobar estos resultados y, sobre todo, observar que no se produzca realmente una mayor tasa de efectos adversos con el uso en la población general.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial*, de los autores **Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP, et al.**; QUARTET Investigators. El artículo original fue publicado por *Lancet* 398(10305):1043-1052, Sep 2021.

Bibliografía

1. Delucchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fábregues G; por RENATA 2. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* 85:354-360, 2017.
2. van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: a systematic review. *J Hum Hypertens* 31(11):687-694, 2017.
3. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP, et al.; QUARTET Investigators. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet* 398(10305):1043-1052, 2021.

Sueño y presión arterial nocturna. Relación con el riesgo de eventos cardiovasculares

Autor: Dr. Diego Stisman, médico especialista en cardiología e hipertensión arterial

Institución: Expresidente distrito NOA, SAHA, San Miguel de Tucumán, Argentina

La presión arterial (PA) nocturna ha demostrado ser el principal predictor de riesgo de eventos cardiovasculares, con los valores de PA de consultorio y ambulatorios superiores a los diurnos.

La calidad y cantidad de horas en las que un individuo duerme influyen significativamente en su pronóstico. Así, una duración menor de 6 horas demostró asociarse con mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Esto es trascendente ya que, según estudios previos, un 35% de la población duerme menos de lo recomendado.

Sin embargo, no existían datos del impacto de la PA nocturna sobre el riesgo cardiovascular atribuible a la duración del sueño. Por ello, los investigadores analizaron la asociación entre la extensión del sueño y la PA nocturna domiciliaria y los eventos cardiovasculares.

Este estudio tiene la particularidad de evaluar a pacientes cuyos valores de PA nocturna se obtuvieron mediante dispositivos automáticos domiciliarios durante la monitorización domiciliaria de la presión arterial (MDPA). La población estaba constituida por participantes del estudio J-HOP, que investigó la relación entre la PA nocturna domiciliaria y los eventos cardiovasculares. La media de edad fue de 63 años, y el 83% de los participantes to-

maba antihipertensivos. La duración del sueño fue autoinformada. La PA nocturna se midió con dispositivos domiciliarios automáticos, en por lo menos una de 14 noches con tomas programadas a las 2, 3 y 4. Los eventos estudiados fueron: enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y su combinación. El período de seguimiento fue de 7 años.

Como resultados se puso de manifiesto que, cuando el sueño era < 6 horas frente a 6 a 9 horas, el riesgo de eventos cardiovasculares fue elevado, con un riesgo relativo (RR) de 1.85 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.07 a 3.22), principalmente para ACV. En pacientes con PA sistólica nocturna normal (< 120 mm Hg), el sueño corto se asoció con mayor riesgo de eventos (RR: 3.46 [IC 95%: 1.52 a 7.92]), mientras que los individuos con una duración óptima del sueño (6 a 9 horas) y valores de PA nocturna elevados (> 120 mm Hg) también presentaron un exceso de riesgo de ACV, con un RR de 2.76 (IC 95%: 1.26 a 6.04).

Tanto una duración óptima del sueño como un buen control de la PA nocturna se podrían considerar objetivos para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, aún falta evidencia al respecto.

Además, nuevamente se confirma la importancia de las tomas nocturnas automáticas en el domicilio. El agregado de mediciones nocturnas a la MDPA parece ser la solución a su principal limitación (que es no evaluar la noche), y representa una estrategia con evidencia creciente y que impresiona con un futuro promisorio.

Comentario realizado por el **Dr. Diego Stisman** sobre la base del artículo *Sleep and cardiovascular outcomes in relation to nocturnal hypertension: the J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study*, de los autores Kario K, Hoshide S, Nagai M, Okawara Y, Kanegae H. El artículo original fue publicado por *Hypertension Research* 44(12):1589-1596, Dic 2021.

Bibliografía

1. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, Hoshide S. Nighttime blood pressure measured by home blood pressure monitoring as an independent predictor of cardiovascular events in general practice. The J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study. *Hypertension* 73:1240-1248, 2019.
2. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, Ishii H, Uchiyama K, Yamagiwa K, et al. Comparative effects of an angiotensin II receptor blocker (ARB)/diuretic vs. ARB/calcium-channel blocker combination on uncontrolled nocturnal hypertension evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring. The NOCTURNE Study. *Circ J* 81(7):948-957, 2017.
3. Kollias A, Ntineri A, Stergiou G. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 35:442-452, 2016.

Evaluación del riesgo cardiovascular en mujeres con trastornos hipertensivos posparto

Autores: Dr. Julián Minetto, médico especialista en Clínica Médica. Docente de las cátedras de Farmacología Aplicada y Medicina Interna, UNLP, La Plata, Argentina.

Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín, La Plata, Argentina.

El estudio de Mokadem y col., de cohorte, se realizó en 100 mujeres previamente sanas que cursaron un embarazo, y a las cuales se les efectuó seguimiento en el posparto hasta un año después, con el objetivo de evaluar características clínicas y de laboratorio que señalen mayor riesgo cardiovascular en aquellas que tuvieron trastornos hipertensivos.

El grupo control estuvo conformado por 50 mujeres normotensas en el embarazo, y el segundo grupo fueron aquellas que cursaron con un trastorno hipertensivo en el embarazo (38 con preeclampsia y 12 con hipertensión gestacional), pero que no persistieron hipertensas en el puerperio.

Antes del inicio del estudio se realizó una historia clínica completa, con antecedentes personales y familiares, y quedaron excluidas las mujeres con diagnóstico de afecciones previas como diabetes, obesidad, hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica o dislipidemias familiares primarias.

Durante el embarazo, el seguimiento se llevó a cabo con mediciones en consultorio, suponiendo una debilidad del trabajo, ya que es sabido que un 20% a 30% de las embarazadas pueden cursar con HTA de guardapolvo blanco.

Las características entre ambos grupos de comparación fueron similares, aunque naturalmente se observó una diferencia en las semanas de nacimien-

to (37 vs. 35 semanas), así como en los antecedentes familiares de hipertensión en el embarazo y en los valores promedio de presión arterial diastólica y sistólica en el embarazo, sin otras diferencias que pudieran desequilibrar a los grupos.

A toda la cohorte se le realizó seguimiento, y al año se midieron los siguientes parámetros: ecocardiografía para medir índice de masa ventricular; grosor de la íntima en carótida y búsqueda de placas; perfil lipídico completo; función renal y depuración, calculada por fórmula; hemoglobina glucosilada (HbA_{1c} 1%) y muestra urinaria de albuminuria/creatinuria.

El estudio demostró que hubo diferencias significativas entre los grupos investigados, con aumento en los valores de la relación albuminuria/creatinuria, de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y triglicéridos, y descenso de los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en el grupo con trastornos hipertensivos.

Todas estas diferencias significativas son de dudoso significado clínico, ya que todos los valores de las variables evaluadas se encuentran dentro de los valores de referencia, mientras que el resto de las variables evaluadas mencionadas –incluidas aquellas que evaluaban daño de órgano hipertensi-

vo– no tuvieron diferencias significativas entre los grupos. Este estudio de ninguna manera niega el aumento del riesgo cardiovascular que se produce en todas las mujeres que han tenido trastornos en el embarazo a largo plazo, pero pone en evidencia que los cambios en la disfunción endotelial que van a producir el aumento de eventos a largo plazo en esta población, no generan trastornos que nosotros, como médicos, detectemos tempranamente en el posparto. Por ello, el interrogatorio sigue siendo la base fundamental para poder considerar este factor de riesgo en las pacientes con este antecedente importante, a la hora de realizar la evaluación cardiovascular y para jerarquizar y recategorizar a esta.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Short term cardiovascular risk in normotensive women after hypertensive pregnancy*, de los autores El Mokadem MO, Hady YA, Yaquob SM, Fahim AS. El artículo original fue publicado por *Hipertensión y Riesgo Vascular* 38(2):56-62, 2021.



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).