



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículos de revisión

- Cronobiología de la presión arterial e hipertensión nocturna

Comentados por sus autores

- Hipertensión nocturna aislada en individuos con el virus de la inmunodeficiencia humana
- Valor pronóstico de la monitorización domiciliaria de la presión arterial en pacientes con hipertensión bajo tratamiento

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Ensayo clínico TIME: No es solo una cuestión de tiempo
- EMPA-KIDNEY: los iSGLT-2 protegen al riñón, independientemente de la diabetes
- Utilidad de un puntaje predictivo de hipertensión nocturna e hipertensión nocturna enmascarada a través de la monitorización domiciliaria en la práctica clínica
- IECA y ARA II en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. ¿Suspender o no suspender, esa era la cuestión?

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

Secretario

Dr. Pablo D. Rodriguez

Prosecretaria

Dra. Jessica Barochiner

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.

Cronobiología de la presión arterial e hipertensión nocturna

Autora: Dra. Analia Lorena Tomat, bioquímica. Profesora Adjunta; Investigadora independiente CONICET

Institución: Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; IQUIMEFA (UBA-CONICET), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Los valores de presión arterial (PA) varían continuamente para adaptarse a las necesidades de nuestro cuerpo y, así como otras funciones de nuestro organismo, muestran un ritmo circadiano con cifras de PA más elevadas durante el día y más bajas por la noche. En las primeras horas de la mañana que preceden al despertar y al comienzo de la actividad, se produce un primer pico que se prolonga por 4 a 6 h, lo que ocupa casi toda la mañana. También, existe un segundo pico de menor magnitud entre 10 y 12 h más tarde (19:00 a 21:00 h). Por ello, durante la mañana existe mayor riesgo de eventos cardiovasculares en individuos con un inadecuado control de su PA.¹⁻³

Durante la noche se produce una disminución del 10% al 20% de los valores de PA con respecto al día, que permiten adecuar la perfusión orgánica durante el descanso nocturno. Las etapas del sueño ejercen efectos profundos sobre la PA. Durante los estadios del sueño más profundo (etapas 3 y 4), la respiración se vuelve regular y la PA y la frecuencia cardíaca disminuyen. Por su parte, los estadios de sueño menos profundos (etapas 1 y 2) y de movimientos oculares rápidos (REM) coinciden con niveles de PA más elevados, aunque menores que los encontrados durante el estado de vigilia diurna. La activación del sistema nervioso simpático (SNS) durante el sueño REM y los episodios breves de activación en respuesta a estímulos externos, generan este incremento de la PA más frecuentemente durante la segunda parte de la noche.¹⁻³

Diagnóstico

La hipertensión nocturna es un problema frecuentemente pasado por alto debido a que se diagnostica utilizando la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante 24 horas. Según el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial (SACSAHA-FAC) y las guías europeas, la hipertensión

nocturna se define cuando los valores promedios de seis o más medidas de la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD), registradas desde que el paciente se acuesta hasta que se levanta, son mayores o iguales a 120/70 mm Hg, respectivamente. Sin embargo, las guías norteamericanas son más estrictas, ya que la define cuando el promedio de los valores de la PAS y la PAD nocturna son $\geq 110/65$ mm Hg. Aunque la MAPA proporciona más mediciones y es más precisa, Kario y col. demostraron que la PAS obtenida mediante la monitorización de la PA en el hogar es un buen predictor de eventos cardiovasculares.^{4,6}

Para el estudio de las alteraciones del ritmo circadiano de la PA, se calcula el porcentaje en que disminuye la PAS nocturna respecto de la PAS diurna, conocido como *dipping*. Sobre la base de este porcentaje, se definen 4 patrones de disminución de la PA nocturna: *extreme dipper*, $> 20\%$; *dipper*, $\leq 20\%$ y $> 10\%$; *non-dipper*, $\leq 10\%$ y $> 0\%$, y *riser*, $\leq 0\%$. Esta clasificación suele basarse en los datos de MAPA.^{4,5}

Como se describe en la Tabla 1, existen muchas condiciones asociadas con la hipertensión nocturna o con la ausencia del descenso de la PA nocturna. Entre ellas se encuentran la edad avanzada, la raza, el estilo de vida, la calidad y cantidad del sueño y diferentes enfermedades metabólicas, endocrinas, respiratorias, cardiovasculares, renales y nerviosas. La diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica (ERC) y la apnea obstructiva del sueño (AOS) son las tres afecciones más frecuentemente vinculadas con la hipertensión nocturna. Enfermedades más frecuentes en los pacientes de edad avanzada y después de un accidente cerebrovascular, como el insomnio, la disfunción cognitiva, la fragilidad, el caminar lento, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión secundaria, también están estrechamente relacionadas con alteraciones de la PA nocturna.⁵

Tabla 1. Principales factores asociados con la hipertensión nocturna o con la ausencia del descenso de la PA nocturna.

Pacientes de edad avanzada
Raza:
<ul style="list-style-type: none"> • Asiáticos debido a su mayor consumo de sal y su mayor sensibilidad a la sal. • Individuos de raza negra de EE.UU. e Inglaterra presentan menor descenso medio de las cifras de PA nocturna y elevada prevalencia del patrón <i>non-dipper</i>, frente a los individuos de raza blanca.
Estilo de vida:
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Estrés • Ingesta alta de sal • Baja actividad física durante el día • Baja calidad y cantidad del sueño • Nicturia
Enfermedades:
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción del sistema nervioso autónomo: hipotensión ortostática • Hipertensión esencial, resistente, sensible a la sal • Preeclampsia y eclampsia • Diabetes mellitus • Apneas obstructivas del sueño • Disfunción cognitiva, demencia • Enfermedad renal crónica • Insuficiencia cardíaca congestiva • Hiperaldosteronismo primario, feocromocitoma, paraganglioma, síndrome de Cushing • Trasplante orgánico

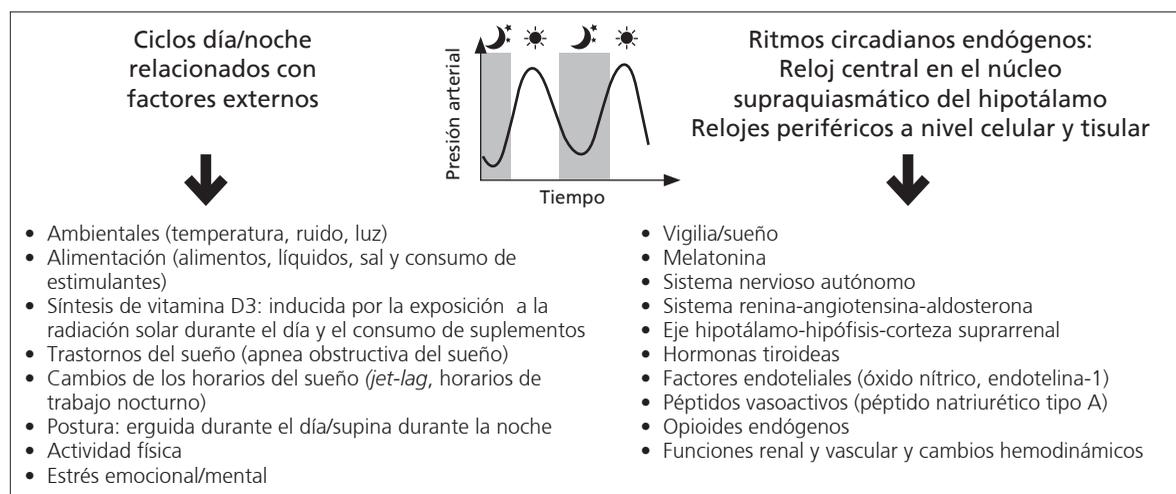


Figura 1. Cronobiología de la presión arterial: factores que determinan cambios de la presión arterial durante 24 horas.

La PA nocturna representa el mínimo nivel de PA necesario para una adecuada perfusión de los órganos. En consecuencia, un aumento de la PA por la noche, asociado con las AOS, con el sueño REM y con la nicturia, demuestra una sobrecarga sobre el sistema cardiovascular con impacto negativo en el corazón, el riñón y las estructuras vasculares. Un perfil *non-dipper* refleja un mecanismo inadecuado de regulación de la PA, y se asocia con la ingesta de sal, la sensibilidad a la sal, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, la diabetes, el insomnio, las alteraciones en la estructura vascular y cardíaca y la disfunción renal, y es un predictor independiente de eventos cardiovasculares. Por otra parte, tanto un aumento brusco matutino de la PA (exacerbado por desencadenantes como el frío, el ejercicio, el tabaquismo o el estrés en el lugar de trabajo) como la

falta de aumento de la PA matinal (como se observa en el patrón *riser*), confieren mayor riesgo de eventos cardiovasculares.⁵⁻⁷

Por otra parte, la hipertensión nocturna también puede presentarse como hipertensión nocturna aislada, es decir una elevación de la PA nocturna en presencia de PA diurna normal, por lo que, con frecuencia, se trata de una condición “enmascarada”. Esta debe considerarse en personas con daño orgánico (rigidez arterial, daño cardíaco) y con valores normales de PA en el consultorio, ya que presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. Salazar y col. demostraron que la hipertensión nocturna es el fenotipo más prevalente de hipertensión enmascarada, y más de un tercio de los individuos con hipertensión nocturna presentan hipertensión nocturna aislada.^{8,9}

Mecanismos implicados en el desarrollo de la hipertensión nocturna o en la ausencia del descenso de la PA nocturna

Para establecer estos mecanismos debemos conocer los factores que determinan los cambios de la PA durante 24 h. Como se describe en la Figura 1, se pueden agrupar en factores externos, determinados por los cambios cíclicos día/noche, y factores regulados por ritmos circadianos endógenos.^{2,10}

Ritmo circadiano

El ritmo circadiano se refiere al biorritmo endógeno, con un ciclo de 24 h impulsado por un reloj molecular intrínseco y periódico que ajusta el comportamiento y las actividades fisiológicas a los cambios ambientales externos. En los mamíferos, existe un reloj central en el núcleo supraquiasmático (SCN, por su sigla en inglés) del hipotálamo, que sirve como marcapasos maestro para el cuerpo, ya que controla y sincroniza los relojes periféricos ubicados a nivel tisular (corazón, riñón, vasos sanguíneos, etc.) así como a nivel de los diferentes tipos celulares que conforman estos tejidos (Figura 1). La luz ambiental envía señales al SCN a través del tracto hipotalámico retiniano, y se cree que el SCN establece el “tiempo maestro” para el resto del cuerpo. Los relojes periféricos integran señales del SCN y de otros estímulos, como el ejercicio o la disponibilidad de nutrientes, mediante señales hormonales y neuronales.^{3,11,12}

En los mamíferos, los componentes moleculares centrales del reloj circadiano son un grupo de factores de transcripción que mediante bucles de retroalimentación transcripcionales y traduccionales regulan la expresión de genes circadianos, así como un gran número genes relacionados con las funciones cardiovascular y renal. Estos incluyen a *BMAL1* (*brain and muscle aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator like 1*), *CLOCK* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*), *Per1/2/3* (*period 1/2/3*) y *Cry1/2* (*cryptochrome 1/2*). *CLOCK* y *BMAL1* son factores de transcripción que forman un heterodímero y se unen al ADN para promover la expresión de los genes *Per* y *Cry* durante el día. Cuando *Per* y *Cry* aumentan en el citoplasma, pueden formar un heterodímero y regresar al núcleo para inhibir su propia expresión al unirse e inactivar *CLOCK:BMAL1*, lo cual determina la diferencia entre el día y la noche. A medida que se degradan *Per* y *Cry*, la transcripción de *BMAL1* y *CLOCK* comienza de nuevo.^{3,11,12}

Estudios realizados en roedores *knockout* o con mutaciones en los genes de este reloj central, han demostrado su importancia para determinar los va-

lores de PA, así como el ritmo circadiano de esta.¹³ Esto se ha comprobado tanto cuando las alteraciones genéticas se realizan en todo el organismo como cuando ocurre en un tejido o célula específico. Los estudios moleculares en seres humanos muestran resultados semejantes. Dos polimorfismos de nucleótido único en el gen *BMAL1* se asociaron con diabetes e hipertensión en más de 10 000 personas de más de 400 familias. A igual que en modelos de animales, se demostró también mayor expresión de *PER1* en los riñones de individuos hipertensos, en comparación con normotensos. Más aún, se encontraron asociaciones entre los polimorfismos de nucleótido único de diferentes genes circadianos (*PER1*, *CRY1*, *CLOCK* y *PER3*) y valores de PA altas en dos cohortes distintas de individuos caucásicos.^{3,13}

La oscilación circadiana en la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) y de las sustancias biológicamente activas (hormonas, péptidos y neurotransmisores, entre otros) está controlada por los relojes central y periféricos endógenos. De este modo, sus ritmos biológicos pueden modular las variaciones cíclicas de la resistencia periférica, la función renal, la función cardiovascular y la PA.¹⁴

El perfil circadiano de la PA, tanto en normotensos como en hipertensos no complicados, deriva en gran medida de la variación día/noche del SNA junto con los cambios de la postura, la realización de actividad física y el estrés mental/emocional. Durante el sueño nocturno, existe mayor actividad del sistema nervioso parasimpático (SNP), regulación en disminución (*down regulation*) de receptores adrenérgicos, disminución de los niveles de catecolaminas plasmáticas y de la actividad de barorreflejo, así como activación del SNS durante el sueño REM. La regulación negativa general del SNS y la regulación positiva del SNP durante el sueño en la mayoría de los sujetos normotensos, sin trastornos del sueño, se asocia típicamente con una disminución de la frecuencia cardíaca (20% a 25% aproximadamente), del gasto cardíaco (29% aproximadamente), del volumen sistólico (7% aproximadamente) y de la resistencia vascular periférica total (22% aproximadamente), en comparación con los valores medios al despertar.¹⁰

Los ciclos luz/oscuridad, el ritmo circadiano de sueño/vigilia, la actividad física, la excitación, la postura y el consumo de alimentos influyen significativamente en la concentración de catecolaminas plasmáticas. En personas normotensas en posición supina, las concentraciones plasmáticas de norepinefrina y epinefrina libres aumentan rápidamente antes de despertarse por la mañana y alcanzan concentraciones máximas durante la mañana o temprano en la tarde. Además, la variación de 24 h en

las concentraciones de norepinefrina es inherente y está controlada por un reloj circadiano endógeno, ya que su disminución nocturna se observa incluso en individuos privados de sueño.¹⁰

Por lo tanto, la hipertensión nocturna podría ser la primera manifestación de la hipertensión como consecuencia de la sobreestimulación simpática, y en este caso suele estar relacionada con eventos cardiovasculares adversos (enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca) o con daño de otros órganos diana (insuficiencia renal, disfunción cognitiva y arteriopatía periférica) porque pasa mucho tiempo sin ser detectada. Esto se refiere especialmente a la hipertensión nocturna aislada.²

En los pacientes de edad avanzada, el patrón *non-dipper* se asocia con disfunción del SNA y mala calidad del sueño (despertares para orinar, episodios de insomnio, dolor y AOS). Además, estos pacientes son particularmente propensos a la hipotensión ortostática, como consecuencia de la disfunción del SNA.²

La función renal también presenta un ritmo circadiano que se relacionan con los ritmos circadianos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y de la hormona antidiurética (ADH). Así, durante las horas vespertinas se observa mayor flujo sanguíneo renal (FSR), tasa de filtración glomerular (TFG), volumen urinario y excreción de sodio, potasio y cloruro en personas activas durante el día, independientemente del horario de las comidas, del nivel de actividad, el sueño y la postura. Mientras, durante la noche el FSR, la resistencia vascular y la TFG se reducen, aunque la disminución del flujo urinario es mucho más pronunciada de lo esperado, en particular en individuos no ancianos.¹⁰

Actividad diurna y sueño nocturno

Se ha descrito una disminución de la actividad de renina plasmática (PRA), de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de la angiotensina II (ANG II) en horas del atardecer y la noche temprana. También se ha demostrado en modelos animales una disminución en la expresión del receptor AT1 en el SCN durante el período de descanso medio o tardío; por su parte, durante el sueño tardío y la mañana se produce un aumento de la PRA, la ANG II y la actividad de ECA plasmática, así como de la expresión del receptor AT1 en el SCN (modelos en animales). La aldosterona plasmática presenta un pico máximo entre la mitad y la última parte del sueño; durante la vigilia, la concentración de esta hormona es controlada por el SRAA. Los ritmos circadianos de la PRA, la ANG II y la aldosterona están modulados también por la periodicidad de 24 h del SNS.¹⁰

En relación con la ADH, se observa una disminución durante la actividad diurna y un incremento durante el sueño nocturno. La amplitud del ritmo circadiano de la ADH disminuye con la edad. Por ello, se observa un cambio en la hora pico de producción y volumen de orina, que pasa a producirse en horas de la tarde/primeras horas de la noche en personas jóvenes, y hasta después de las 00:00 h, durante el sueño nocturno, en individuos de mayor edad. En las personas de edad avanzada, esto se asocia con nicturia. Otras causas importantes de la nicturia es la elevación anormal de la PA durante el sueño o un patrón de PA *non-dipper* relacionada con alteraciones en el sueño.¹⁰

En circunstancias normales, la PA y la excreción renal de sodio son máximas durante la vigilia diurna y mínimas durante el sueño nocturno. La relación entre la PA y la natriuresis se controla durante el día mediante la postura erguida y la actividad; por lo tanto, es principalmente durante la noche cuando la sensibilidad al sodio ejerce con mayor fuerza los efectos correctores. La sensibilidad a la sal se produce por disfunción renal y por hiperactividad simpática y del SRAA, procesos que son favorecidos a su vez por el envejecimiento, el estrés, la obesidad, la diabetes mellitus y los trastornos del sueño (AOS e insomnio). Se ha demostrado que un consumo elevado de sodio o una alteración en su excreción durante el día, así como la sensibilidad alta a la sal, son las principales causas de un patrón de 24 horas *non-dipper* o hipertensión nocturna. Como respuesta compensatoria, durante el descanso nocturno se produce un aumento del volumen circulante y de la PA que, mediante el mecanismo de natriuresis por presión, favorece la excreción del exceso de sodio mediante un incremento de la natriuresis y la diuresis nocturna.¹⁰

Poco se sabe sobre la existencia de un ritmo circadiano del SRAA intrarrenal o si influye en la alteración de la PA diurna y el daño renal. En pacientes con ERC, la activación del SRAA intrarrenal, inducida por especies reactivas de oxígeno e interleuquinas inflamatorias, favorece el desarrollo de hipertensión nocturna y de patrones de PA *non-dipper* y *riser*, así como pueden generar mayor daño renal.¹⁵ Isobe y col.¹⁶ evaluaron el ritmo circadiano de excreción urinaria de angiotensinógeno (U-AGT) como marcador de la actividad del SRAA intrarrenal, en individuos sin y con ERC clasificados según los ritmos circadianos de PA. Se observó que los niveles de U-AGT durante el día fueron más altos que durante la noche en pacientes con ERC. El ritmo circadiano de U-AGT/creatinina fueron paralelos a la excreción de proteínas y albumina y de PA. En pacientes con ERC y patrón *riser*, el

ritmo circadiano de U-AGT/creatinina desapareció porque los niveles nocturnos de estos últimos estaban elevados a niveles cercanos del día, y las fluctuaciones circadianas en la proteinuria ocurrieron paralelas a las fluctuaciones en los niveles de AGT urinario. Por lo tanto, el SRAA intrarrenal se activa en pacientes con ERC y no se suprime por la noche en sujetos con ERC que muestran hipertensión nocturna, lo que contribuye al daño renal.¹⁶ Más aún, otro estudio indicó que los cambios en la administración del inhibidor del SRAA de la mañana a la noche mejoró el daño renal mediante la supresión del SRAA intrarrenal, en pacientes con ERC e hipertensión nocturna.¹⁷

Finalmente, los trastornos del ritmo sueño-vigilia también pueden llevar a la aparición de hipertensión nocturna. Estos se definen por una interrupción persistente o recurrente en el patrón de sueño-vigilia, que se debe principalmente a una alteración del sistema circadiano (trastornos intrínsecos/endógenos) o a una desalineación entre el ritmo circadiano endógeno y el ritmo-horario de sueño-vigilia requerido por el entorno físico o el horario de actividades sociales o laborales (trastornos extrínsecos/exógenos).¹⁸

La interrupción del ritmo circadiano en personas que realizan trabajos por turnos es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión, inflamación y enfermedad cardiovascular, incluso después de controlar los factores de riesgo tradicional. Un estudio experimental bajo condiciones altamente controladas demostró que la desalineación circadiana aumenta la PA de 24 h y los marcadores inflamatorios (proteína C-reactiva, interleuquina 6, factor de necrosis tumoral [TNF]-alfa) en trabajadores por turnos.¹⁹

Además, tanto la AOS como la hipertensión son enfermedades multifactoriales, y varios mecanismos fisiopatológicos las vinculan, como la hipoxia intermitente, la fragmentación del sueño, los cambios de la presión intratorácica negativa, la disfunción endotelial, la activación del SNA y el SRAA, y el aumento del estrés oxidativo.¹⁸

Por otra parte, la reducción en la producción y secreción de melatonina a lo largo de la noche estaría involucrada en la patogénesis de la hipertensión nocturna y de los patrones *non-dipper* y *riser*. Más aún, en hipertensos de edad avanzada, la caída nocturna de la PAS fue significativamente mayor en individuos con mayor excreción de melatonina. En condiciones fisiológicas y ante la presencia de luz, el SCN inhibe al núcleo paraventricular (PVN, por su sigla en inglés) y, de manera consecuente, se inhibe indirectamente la producción y secreción de melatonina de la glán-

dula pineal. En ausencia de luz, o en condiciones de poca luz, hay una desinhibición del PVN, lo que a su vez resulta en la producción y secreción de melatonina. En general, existe una gran cantidad de evidencia que apoya el papel de la melatonina en la regulación de la PA. Entre los mecanismos que explican sus efectos hipotensores se describen la activación del sistema del óxido nítrico endotelial que promueve la vasodilatación, acciones antioxidantes al activar a enzimas antioxidantes y disminuir la producción de radicales libres y la regulación del SNA.^{20,21}

Consideraciones finales

Por lo tanto, teniendo en cuenta la revisión realizada, el aumento de la PA durante la noche puede producirse por diferentes factores: aumento de la resistencia vascular y de la rigidez arterial, hiperactividad del SNS, alteración del barorreflejo, aumento en la sensibilidad a la sal y la dieta elevada en sal, hiperactividad del SRAA, reducción en la producción y secreción de melatonina y alteraciones en los ciclos de sueño-vigilia por episodio de AOS y despertares.⁵ Como se describe en la Figura 2, estos factores desencadenan mecanismos fisiopatológicos heterogéneos que explican el riesgo específico de hipertensión nocturna. Los aumentos repentinos de la PA nocturnos inducidos por el impulso simpático, pueden desencadenar la aparición nocturna de eventos cardiovasculares (accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca aguda, arteriopatía coronaria, etc.) y pueden incrementar el daño en los órganos inducido por la edad (disfunción cognitiva, ERC). Por otra parte, la hipertensión nocturna puede ser la etapa final de la hipertensión en casos de daño orgánico avanzado y enfermedad patológica. Cuando la PA nocturna aumenta, puede expresar cambios estructurales avanzados de las arterias grandes y pequeñas (incremento de la rigidez arterial y la resistencia vascular), así como aumento del volumen circulante debido a la capacidad reducida de los riñones para excretar sodio. Durante el sueño, la posición supina incrementa el retorno venoso desde las partes inferiores del cuerpo hasta el corazón, lo que aumenta la precarga del ventrículo izquierdo (VI). El aumento de la tensión de la pared del VI (poscarga) inducido por la hipertensión nocturna, sumado al incremento de la precarga del VI generado por el aumento del volumen circulante, constituyen un riesgo para la aparición de insuficiencia cardíaca. Además, el aumento simultáneo del volumen circulante nocturno y la PA empeora de manera sinérgica la función renal al incrementar la presión intraglomerular y la hiperfiltración.⁵

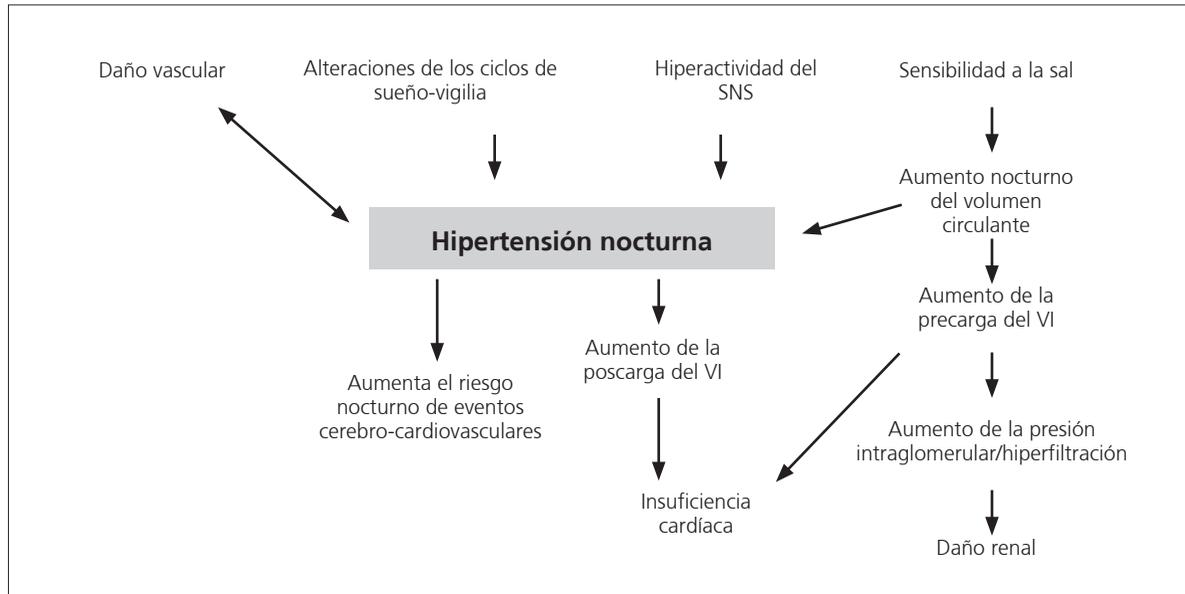


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión nocturna. SNS, sistema nervioso simpático; VI, ventrículo izquierdo.

Las bases fisiopatológicas de la hipertensión arterial nocturna nos demuestra que la prevención de las enfermedades cardiovasculares implica conocer

y controlar los valores de PA, para lo cual se requiere mayor monitorización diurna y nocturna de la PA en la práctica clínica.

Bibliografía

- Bendersky M. Cronoterapia en hipertensión arterial [Chronotherapy in arterial hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc* 32(3):119-124, Jul-Sep 2015.
- Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int* 30(1-2):17-30, Mar 2013.
- Rhoads MK, Balagee V, Thomas SJ. Circadian regulation of blood pressure: of mice and men. *Curr Hypertens Rep* 22(6):40, May 2020.
- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 86 (Suplemento 2):1-49, 2018.
- Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence. *Hypertension* 71(6):997-1009, Jun 2018.
- 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. *Hypertension* 73(6):1240-1248, Jun 2019.
- Fujiwara T, Hoshide S, Tomitani N, Cheng HM, Soenarta AA, Turana Y, et al. Clinical significance of nocturnal home blood pressure monitoring and nocturnal hypertension in Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 23(3):457-466, Mar 2021.
- Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension* 61(2):278-283, Feb 2013.
- Salazar MR, Espeche WG, Balbín E, Leiva Sisniegues CE, Minetto J, Leiva Sisniegues BC, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. *J Hypertens* 38(3):434-440, Mar 2020.
- Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev* 33:4-16, Jun 2017.
- Lecarpentier Y, Schussler O, Hébert JL, Vallée A. Molecular mechanisms underlying the circadian rhythm of blood pressure in normotensive subjects. *Curr Hypertens Rep* 22(7):50, Jul 2020.
- Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med* 119:108-114, May 2018.
- Zhang J, Sun R, Jiang T, Yang G, Chen L. Circadian blood pressure rhythm in cardiovascular and renal health and disease. *Biomolecules* 11(6):868, Jun 2021.
- Hou T, Guo Z, Gong MC. Circadian variations of vasoconstriction and blood pressure in physiology and diabetes. *Curr Opin Pharmacol* 57:125-131, Apr 2021.
- Ohashi N, Isobe S, Matsuyama T, Ishigaki S, Tsuji N, Fujikura T, et al. Night-time activation of the intrarenal renin-angiotensin system due to nocturnal hypertension is associated with renal arteriosclerosis in normotensive IgA nephropathy patients. *Hypertens Res* 41(5):334-341, May 2018.
- Isobe S, Ohashi N, Fujikura T, Tsuji T, Sakao Y, Yasuda H, et al. Disturbed circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system: relevant to nocturnal hypertension and renal damage. *Clin Exp Nephrol* 19(2):231-239, Apr 2015.

17. Aoki T, Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Matsuyama T, Sato T, et al. Chronotherapy with a renin-angiotensin system inhibitor ameliorates renal damage by suppressing intrarenal renin-angiotensin system activation. *Intern Med* 59(18):2237-2244, 2020.
18. Kario K, Hettrick DA, Prejbisz A, Januszewicz A. Obstructive sleep apnea-induced neurogenic nocturnal hypertension: a potential role of renal denervation? *Hypertension* 77(4):1047-1060, Apr 2021.
19. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(10):E1402-1411, Mar 2016.
20. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 45(8):755-766, Aug 2018.
21. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 175(16):3190-3199, Aug 2018.

Hipertensión nocturna aislada en individuos con el virus de la inmunodeficiencia humana

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

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



Minetto describe para SIIC su artículo **Hipertensión nocturna aislada en individuos con el virus de la inmunodeficiencia humana**, de Espeche W, Salazar MR, Minetto J, Suárez-Fernández C, De los Santos Gil I, Gómez Berrocal A, editado en *Hipertensión y Riesgo Vascular* 39(4):149-156, Oct-Dic 2022. La colección en papel de *Hipertensión y Riesgo Vascular* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2022. Indizada por Medline, Index Medicus y SIIC Data Bases.

El estudio comentado es de tipo transversal, y se realizó con una base de datos de pacientes de España con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se reclutaron 116 individuos sin tratamiento farmacológico, a los cuales, luego de una evaluación clínica, se les efectuó en la misma semana una monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA) con un equipo validado (Spacelab o Microlife).

Los pacientes se dividieron por categorías de consultorio según las guías de la *European Society of Hypertension* (ESH 2018);¹ los individuos en MAPA se clasificaron de acuerdo con su fenotipo, considerando valores de corte promedio: diurnos, \geq a 135/85 mm Hg, y nocturnos, \geq a 120/70 mm Hg. La hipertensión nocturna aislada se define en presencia de valores diurnos $<$ 135/85 mm Hg y nocturnos $>$ 120/70 mm Hg.²

Los resultados nos muestran que en esta población de alto riesgo cardiovascular (al igual que otras, como los sujetos con enfermedad renal crónica o con diabetes), la hipertensión nocturna aislada es mas prevalente que en la población general (\approx 13%);³ en el estudio comentado fue del 23%, lo que lo hace el primero en demostrar esta asociación en esta población.

Esto podría representar uno de los mecanismos asociados con el aumento del riesgo cardiovascular en esta población especial, explicados por todo lo que implica la hipertensión nocturna con respecto a los mecanismos de lesión tisular nocturna, los niveles elevados del tono simpático y el aumento del sodio corporal.

El fenotipo de hipertensión nocturna aislada no tuvo relación con otras características del individuo, ni pudo asociarse con otros factores de riesgo cardiovascular del paciente con VIH, como podrían ser los inhibidores de la proteasa, los niveles de CD4, la carga viral y la duración del tratamiento antirretroviral, tal como se ha visto en otras investigaciones.⁴

Además de este hallazgo, y de manera similar a lo que ocurre en la población general, el fenotipo de hipertensión nocturna aislada no guarda relación con las categorías de presión arterial dentro de valores normales en consultorio; por ello, es difícil de encontrar, a menos que se haga una evaluación de la presión arterial nocturna.

En estudios previos se ha demostrado que el hecho de tener hipertensión nocturna, aunque sea aislada, tiene peor pronóstico cardiovascular, con aumento de eventos como accidente cerebrovascular (ACV) e infarto agudo de miocardio (IAM).⁵ Por ello, detectar este fenotipo de pacientes en

aquellos que no presentan hipertensión en consultorio podría ser un nuevo enfoque para redefinir y deshomogeneizar a esta población, que suele ser de pacientes jóvenes y sin otros factores de riesgo, para predecir más precisamente eventos.

Finalmente, podemos decir que la hipertensión nocturna aislada es un fenómeno más frecuente de encontrar en poblaciones de alto riesgo cardiovascular, y los pacientes con VIH no son la excepción.

Bibliografía

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Bur-nier M, et al.; Authors/Task Force Members. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 36:1953-2041, 2018. Erratum: *J Hypertens* 37:226, 2019.
2. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li LH, Wang GL, Wang JG. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertension* 50:333-339, 2007.
3. Salazar MR, Espeche WG, Balbín E, Leiva Sisiñéguez CE, Minetto J, Leiva Sisiñéguez BC, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertensi on office blood pressure categories. *J Hypertens* 38:434-440, 2020.
4. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-infected adults: novel pathophysiologic mechanisms. *Hypertension* 72:44-55, 2018.
5. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. International data base on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes investigators prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 28:2036-2045, 2010.

Valor pronóstico de la monitorización domiciliaria de la presión arterial en pacientes con hipertensión bajo tratamiento

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 (IUI)-Hospital Italiano (HIBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



Barochiner describe para SIIC su artículo **Prognostic value of home blood pressure monitoring in patients under antihypertensive treatment**, de Barochiner J, Aparicio LS, Martínez R, Boggia J, editado en *Journal of Human Hypertension* 26:1-8, Sep 2022. La colección en papel de *Journal of Human Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008. Indizada por Medline, Index medicus y SIIC Data Bases.

La valoración de la presión arterial (PA) fuera del consultorio es considerada un pilar fundamental en el abordaje de los pacientes hipertensos. Contamos con dos técnicas recomendadas por las guías nacionales e internacionales,¹⁻³ la monitorización ambulatoria y la monitorización domiciliaria de presión arterial (MAPA y MDPA, respectivamente). Esta última es similar a la MAPA (y mejor tolerada que esta) para muchas de las indicaciones de la práctica clínica habitual. Su papel pronóstico ha sido investigado en varios trabajos en la población general, que demostraron un valor predictivo independiente de la PA domiciliaria para mortalidad y eventos cardiovasculares.⁴⁻⁶ Sin embargo, en el caso de los hipertensos bajo tratamiento, la evidencia es menos contundente, no solo por ser estos estudios mucho más escasos, sino porque los resultados obtenidos son poco extrapolables y presentan algunas limitaciones metodológicas.⁷⁻⁹ De este modo, existe en la actualidad una brecha en el conocimiento respecto del valor adicional que posee la medición de la PA fuera del consultorio por sobre la de consultorio en la predicción del

riesgo cardiovascular, especialmente marcado en los sujetos hipertensos que ya se encuentran tratados y cuando se utiliza la MDPA como técnica de medición. Por otro lado, nunca se había llevado a cabo en nuestro medio un estudio sobre el valor pronóstico de la MDPA que tuviese en cuenta las particularidades de nuestra población. Nos propusimos entonces en el presente trabajo determinar si la PA domiciliaria basal posee un valor agregado por sobre la PA de consultorio, y otros factores en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial en tratamiento. Incluimos 1582 sujetos hipertensos con tratamiento estable por ≥ 4 semanas, con MDPA realizada entre el 1 de septiembre de 2008 y el 31 de diciembre de 2015, con un protocolo de 4 días de mediciones (por duplicado), matutinas, a la tarde y vespertinas, utilizando un equipo OMRON 705 CP. Los pacientes fueron seguidos hasta el 30 de abril de 2020, consignando la aparición del criterio de valoración primario (combinado de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares fatales y no fatales). El valor pronóstico de la MDPA

basal se analizó tanto como variable continua como categorizada (controlados [PA domiciliaria < 135/85 mm Hg] vs. no controlados [PA domiciliaria \geq 135 u 85 mm Hg]), empleando modelos de riesgos proporcionales de Cox. Durante el seguimiento (mediana de 5.9 años) se registraron 164 muertes y 254 eventos cardiovasculares o cerebrovasculares no fatales. El criterio de valoración primario ocurrió en 273 pacientes. La MDPA mostró una asociación significativa con el surgimiento de eventos: *hazard ratio* (HR) 1.79 (inter-

valo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.41 a 2.28, $p < 0.01$). Luego de ajustar por otros factores de riesgo, la asociación se mantuvo marginalmente significativa para la MDPA, sin descartar y descartando el primer día, y significativa para cada uno de los períodos (matutino, tarde y vespertino). De este modo, encontramos que la MDPA es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares fatales y no fatales en pacientes hipertensos tratados, lo que resalta el valor de esta herramienta tan subutilizada en nuestro medio.

Bibliografía

1. Delucchi A, Marín M, Páez O, Bendersky M, Rodríguez P. Principales conclusiones del Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 36:96-109, 2019.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, 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: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 138(17):e426-483, Oct 2018.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 36(12):2284-2309, Dic 2018.
4. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement. *J Hypertens* 16:971-975, 1998.
5. Niiranen T, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula A. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home Study. *Hypertension* 55(6):1346-1351, Jun 2010.
6. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation* 111(14):1777-1783, 2005.
7. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 291(11):1342-1349, Mar 2004.
8. Shimada K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimamoto K, et al. The importance of home blood pressure measurement for preventing stroke and cardiovascular disease in hypertensive patients: a sub-analysis of the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. *Hypertens Res* 31(10):1903-1911, Oct 2008.
9. Shimada K, Kario K, Kushiro T, Teramukai S, Zenimura N, Ishikawa Y, et al. Prognostic significance of on-treatment home and clinic blood pressure for predicting cardiovascular events in hypertensive patients in the HONEST study. *J Hypertens* 34(8):1520-1527, Ago 2016.

Ensayo clínico TIME: No es solo una cuestión de tiempo

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

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

El ciclo circadiano de los seres humanos determina que, en circunstancias normales, los valores de presión arterial (PA) nocturnos tengan un descenso en comparación con los diurnos. Estados fisiopatológicos variados, como la hipertensión arterial, pueden hacer perder este ritmo normal (*dipping*) con consecuencias variadas, pero que se han relacionado con aumento de los eventos cardiovasculares. Más aún, la hipertensión nocturna, que es más reproducible que el patrón circadiano, ha demostrado ser una de las principales entidades que pueden predecir eventos cardiovasculares a futuro, incluso más que los valores diurnos.¹ El aumento matutino fisiológico de la PA (*morning surge*) está correlacionado también con la aparición de eventos cardiovasculares. En estudios previos (HARMONY²) no se había podido demostrar diferencias de PA en mediciones ambulatorias con la dosificación de la medicación antihipertensiva; y de forma contraria e inverosímil por cuestiones epidemiológicas y metodológicas, se había informado disminución de eventos cardiovasculares (HYGIA trial³).

En este contexto, el estudio TIME tiene como objetivo mostrar si la medicación usual de los pacientes empleada a la noche vs. la matinal disminuye los eventos cardiovasculares. Esto se llevó a cabo mediante un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto y, por cierto, muy pragmático. El reclutamiento, la aleatorización y el seguimiento fueron a través de una red virtual con

questionarios para el paciente, y los resultados finales también se compararon con las hospitalizaciones y los registros de muertes regionales. Se reclutaron alrededor de 10 500 pacientes por rama, con un seguimiento promedio de 5.2 años y con una edad de 65 años en promedio: el 13% de los participantes eran diabéticos y el 13% presentaban eventos cardiovasculares previos. Los criterios de valoración buscaban diferencias en el tiempo hasta el primer evento del compuesto: muerte cardiovascular, infarto y accidente cerebrovascular no fatal. Finalmente, el criterio de valoración primario se registró en el 3.4% del grupo de dosis nocturna vs. el 3.7% del grupo de dosis matinal, sin diferencias en las tasas de eventos, con un *hazard ratio* de 0.95 (intervalo de confianza del 95%: 0.83 a 1.10; $p = 0.53$). Ningún resultado de evento individual mostró diferencias, ni hubo mayores efectos adversos, ni leves ni graves. Como limitación, no todos los pacientes incluidos informaron su medicación basal, por lo que no sabemos si las características de estos pueden influir en los resultados.

Como conclusión práctica: a la fecha, no tenemos evidencias que indiquen una dosificación nocturna vs. la dosificación matutina tradicional tenga algún efecto clínico relevante, ni a favor de su uso ni en contra. Quedará por investigar si, en pacientes seleccionados, como hipertensos nocturnos diagnosticados o población especial, este tratamiento tiene algún beneficio mayor.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial*, de los autores Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown M, Webb D, et al. El artículo original fue publicado por *Lancet* 400(10361):1417-1425, Oct 2022.

Bibliografía

1. Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence. *Hypertension* 71(6):997-1009, Jun 2018.
2. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, Apostolopoulou M, Chapman N, Cross M, et al. Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 72:870-873, 2018.
3. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al.; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 41(48):4565-4576, Dic 2020.

EMPA-KIDNEY: los iSGLT-2 protegen al riñón, independientemente de la diabetes

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

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

En el estudio *Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease* (EMPA-KIDNEY) se reclutaron pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con depuración de creatinina entre 20 y 45 ml/min, independientemente de su albuminuria, y pacientes con filtrado glomerular (FG) mayor de 45 ml/min, pero con albuminuria/creatinuria mayor de 200 mg/día. Los participantes debían estar en tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA)/antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 (ARA II). El 85% de los pacientes finalmente los usó, excepto contraindicación o intolerancia. No era criterio de inclusión ser diabético para ser incluido en el estudio (45% con diabetes). El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la aparición de un evento combinado renal, definido como la progresión a ERC terminal (diálisis o trasplante renal), la caída del FG menos de 10 ml/min o el 40% del FG de forma persistente por lo menos por 1 mes, o la muerte por causas renales. Se aleatorizaron, en una relación 1:1, a un grupo con empagliflozina 10 mg/día por vía oral vs. un grupo que recibió placebo. En el análisis por intención de tratar, el criterio de valoración primario se observó en el 13.1% de la rama de empagliflozina vs. el 16.9% en la rama placebo, con un *hazard ratio* (HR) de 0.72 (intervalo de confianza del 95%: 0.64 a 0.82, $p < 0.001$). Los criterios de valoración secundarios relacionados con la enfermedad renal, como la progresión de dicha afección por filtrado aislada o la

progresión a enfermedad renal fueron a favor de la intervención, con valores de p significativos; sin embargo, los criterios de valoración de muerte cardiovascular u hospitalizaciones no lo fueron, probablemente debido a la baja incidencia de los eventos y la falta de poder del estudio. El análisis de subgrupos para pacientes con distinto FG o la presencia o no de diabetes mostró resultados favorables en el criterio de valoración primario para todos los grupos. Se informaron efectos adversos graves directamente, por lo que no se encontraron diferencias en estos resultados. Tampoco en amputaciones, ni falla renal aguda, hiperpotasemia o fracturas. Se observaron 6 casos de cetoacidosis diabética en el grupo de empagliflozina vs. 1 caso en el grupo placebo solamente.

Estos hallazgos fueron compatibles con otros obtenidos en estudios previos, como el DAPA-CKD, en el que el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2) en una población con nefropatía establecida, independientemente de la presencia de diabetes, disminuye la caída del FG y la progresión a enfermedad terminal y a muerte por causa renal.

Como conclusión, los iSGLT-2 tienen evidencia en criterios de valoración renales, independientemente de la presencia de diabetes, y también se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que es importante comenzar a jerarquizar su utilización en este grupo de pacientes.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Empagliflozin in patients with chronic kidney disease*, de los autores EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. El artículo original fue publicado por *New England Journal of Medicine* Nov 2022.

Utilidad de un puntaje predictivo de hipertensión nocturna e hipertensión nocturna enmascarada a través de la monitorización domiciliaria en la práctica clínica

Autor: Dr. Juan Ignacio Pérez Duhalde, médico especialista en clínica médica

Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Servicio de Clínica Médica, HIGA San Martín de La Plata, La Plata, Argentina

La medición ambulatoria de la presión arterial (PA) es, al día de hoy, el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Es bien conocida su mayor capacidad para predecir eventos cardiovasculares cuando la comparamos con los registros obtenidos en el consultorio. Asimismo, durante los últimos años hemos acumulado evidencia acerca de la relevancia de la hipertensión nocturna y su asociación con los eventos cardiovasculares. Sabemos que el hecho de tener buen control ambulatorio (diurno) de la PA no es suficiente, dado que la posibilidad de la presencia de hipertensión nocturna en esos pacientes implica un riesgo cardiovascular residual. Por otro lado, existen publicaciones que demuestran la equivalencia de la toma nocturna de la PA con equipos validados (monitorización domiciliaria de la presión arterial [MDPA]) y la determinación de esta mediante una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y su asociación con daño de órgano blanco y enfermedad cardiovascular. Pese a esto, la evaluación de la PA nocturna no es una conducta extendida en la práctica diaria.

En consonancia con esto, se publicó recientemente en *Journal of Hypertension* un estudio del grupo de Kario cuyo objetivo fue desarrollar una herramienta (puntaje) de fácil aplicación y con adecuada capacidad de predecir hipertensión nocturna, para poder así decidir en quiénes resulta imperiosa la medición de la PA durante la noche.

Para esto, se llevó a cabo un análisis *post hoc* del estudio *J-HOP Nocturnal BP*, realizado en Japón entre 2005 y 2012, en el que se reclutaron 2787 pacientes con al menos dos factores de riesgo cardiovascular –que incluyeron hipertensión, diabetes,

dislipidemia, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular preexistente (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular)– y en quienes se realizaron mediciones diurnas y nocturnas de PA mediante dispositivos domiciliarios. En un primer análisis se investigaron, mediante la aplicación de modelos de regresión, los factores de riesgo asociados con hipertensión nocturna en lo que se llamó grupo “calibración”. Luego, en una segunda instancia, se evaluó la capacidad del puntaje en el grupo “validación”. Lo mismo se hizo para hipertensión nocturna enmascarada.

Como resultados, se destacó que el sexo masculino, el índice de masa corporal (IMC) elevado ($> 25 \text{ kg/m}^2$), la diabetes, la excreción urinaria de albúmina (EUA) mayor de 30 mg/g creatinina, la PA en consultorio ($> 140/90 \text{ mm Hg}$) y la PA domiciliaria (promedio mañana y tarde $> 135/85 \text{ mm Hg}$) elevadas estuvieron relacionados con la hipertensión nocturna. Se asignó 1 punto a sexo masculino, IMC y EUA; 2 puntos a diabetes; 3 puntos a PA en consultorio $> 140/90 \text{ mm Hg}$, y 6 puntos a PA domiciliaria $> 135/85 \text{ mm Hg}$. Más del 75% de los casos de hipertensión nocturna en el grupo “validación” presentaron al menos 10 puntos (área bajo la curva: 0.691, intervalo de confianza 95%: 0.647 a 0.735). Además, se encontró asociación entre la PA de consultorio elevada con la PA domiciliaria bien controlada (guardapolvo blanco) e hipertensión nocturna enmascarada, lo que apoya lo registrado en publicaciones previas recientes.

Las guías internacionales, desde hace tiempo insisten en el control de la PA durante las 24 horas. Aun así, continúan siendo pocos los pacientes en los que se determina su PA nocturna,

pese a conocer los riesgos que su mal control implica. Es por esto que, más allá de que este puntaje pueda tener algunas limitaciones, como por ejemplo no haber incluido trastornos del sueño o el consumo de sodio (factores claramente rela-

cionados con la hipertensión nocturna), considero que es una buena herramienta inicial en el camino hacia un mejor conocimiento y control de la PA nocturna, con la consecuente reducción de riesgo cardiovascular.

Comentario realizado por el **Dr. Juan Ignacio Pérez Duhalde** sobre la base del artículo *Simple predictive score for nocturnal hypertension and masked nocturnal hypertension using home blood pressure monitoring in clinical practice*, de los autores Narita K, Hoshide S, Ae R, Kario K. El artículo original fue publicado por *Journal of Hypertension* 40(8):1513-1521, Jun 2022.

Bibliografía

1. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home Study. *Hypertension* 55:1346-1351, 2010.
2. Hoshide S, Yano Y, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, et al. Morning and evening home blood pressure and risks of incident stroke and coronary artery disease in the Japanese general practice population: the Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertension* 68:54-61, 2016.
3. Kario K, Hoshide S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al., on behalf of the JAMP study group. Night-time blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis. *Circulation* 42:1810-1820, 2020.

IECA y ARA II en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. ¿Suspender o no suspender, esa era la cuestión?

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

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

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA II) son fármacos que han demostrado tener un beneficio en la reducción de la proteinuria y la disminución de la caída del filtrado glomerular (FG) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) a largo plazo, independientemente del control de la hipertensión arterial.¹

Sin embargo, la eficacia y la seguridad de estos fármacos en estadios avanzados de la enfermedad, con FG menor de 30 ml/min, son controvertidas y han surgido estudios que hablan de un empeoramiento del FG con su uso,² mientras que otros se expresan a favor.³

El estudio STOP ACEi es de diseño aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico, llevado a cabo en el Reino Unido (PROBE), con adjudicación de evento por un comité independiente.

Se aleatorizaron 411 pacientes, en una relación 1:1, a suspender el IECA/ARA II vs. continuarlo, con un seguimiento cada 3 meses y con pautas de control estándar de tratamiento, con un objetivo de presión arterial (PA) de 140/85 mm Hg, por 3 años. Los pacientes seleccionados fueron todos aquellos

con ERC, con FG menor de 30 ml/min, que estaban en tratamiento estable con IECA o ARA II. La muestra del estudio incluyó pacientes de alrededor de 60 años en promedio, un 30% de los cuales eran diabéticos. Las causas de la ERC fueron muy variadas; los pacientes presentaban una mediana de 1 g de proteinuria.

En el seguimiento promedio de 3 años, los criterios de valoración primarios no demuestran una diferencia en mililitros/minuto del FG. El poder del estudio fue del 80% para encontrar diferencias de 5 ml/min, por lo que es bastante claro en este punto. No se encontraron diferencias en cuanto a los efectos adversos en ambos grupos. Otros criterios de valoración secundarios renales, como el tiempo hasta la diálisis, la disminución del 50% del FG, la calidad de vida o los eventos cardiovasculares, tampoco mostraron diferencias significativas, aunque el poder no se calculó para estos y solo se observaron diferencias pequeñas.

Como conclusión, podemos decir que en pacientes con ERC en estadios 4 y 5 en tratamiento con IECA/ARA II, no sería necesario suspender el tratamiento de estos fármacos.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease*, de los autores Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, et al.; STOP ACEi Trial Investigators. El artículo original fue publicado por *New England Journal of Medicine* 387(22):2021-2032, Dic 2022.

Bibliografía

1. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349:1857-1863, 1997.
2. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 25:3977-3982, 2010.
3. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 51:793-797, 1997.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siic.salud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley Nº 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).