

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- La hipertensión en mayores de 80 años

Comentados por sus autores

- Nuevos intermediarios involucrados en el desarrollo de la segunda fase de fuerza
- Los componentes pulsátiles de la presión arterial central no están mayormente asociados con mortalidad y eventos cardiovasculares que los periféricos
- Programación de alteraciones en el sistema renina-angiotensina renal por la deficiencia de zinc durante el crecimiento fetal y posnatal
- Translocación del receptor Mas al núcleo celular de neuronas del tallo encefálico de ratas hipertensas luego del estímulo con angiotensina (1-7)

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Guías de práctica de hipertensión global de la Sociedad Internacional de Hipertensión 2020
- Fármacos antihipertensivos y riesgo de depresión

lostapres[®]

ramipril

**El Inhibidor de la ECA
con mayor protección
cardíaca y renal**

**Micro-Hope
(Heart Outcomes Prevention Evaluation)**

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

Ramipril redujo AUE al año ●
y al final del estudio

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



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

Revista Hipertensión Arterial

Consejo Editorial

Dirección Ejecutiva
Dra. Mariela Gironacci

Asesor Científico
Dr. Gabriel Waisman

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

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



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dra. Irene Ennis

Presidente anterior

Dra. Judith Zilberman

Vicepresidente 1°

Dr. Marcos Marín

Vicepresidente 2°

Dr. Walter Espeche

Secretario

Dr. Martín Salazar

Pro-Secretario

Dr. Nicolás Renna

Tesorero

Dr. Alejandro Aiello

Pro-Tesorero

Dr. Ramiro Sánchez

Vocales

Dr. Gustavo Blanco (Mar del Plata)

Dr. Carlos Castellaro (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Marcelo Choi (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Mildren Del Sueldo (Córdoba)

Dr. Diego Fernández (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. María Victoria Ferretti (Rosario)

Dr. Daniel Llanos (Neuquén)

Dr. Diego Márquez (Salta)

Dra. Rocío Martínez (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Pablo Rodríguez (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Diego Stisman (Tucumán)

Dra. María Celeste Villa-Abrille (La Plata)

Revisores de Cuentas

Dr. Fernando Filippini

Dr. Daniel Olano

Dra. Analía Tomat

Asesores de Gestión

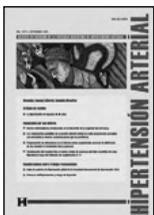
Dr. Felipe Inserra

Dr. Felipe Martínez

Dr. Alberto Ré



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC *Art Data Bases*: Pepe Valera Rosillo, «El mercader de latidos», detalle, técnica mixta sobre papel, 2010.

La hipertensión en mayores de 80 años

Autor: Dr. Joaquín José Serra, Especialista en Cardiología y Clínica Médica, Maestrado en hipertensión arterial; expresidente de la Sociedad de Cardiología de Entre Ríos

Institución: Jefe de Cardiología, Sanatorio La Entrerriana, Paraná, Argentina

Introducción

Definir “adulto mayor” es complejo, esto se debe a que tanto la literatura médica de habla inglesa como la de habla hispana han utilizado la terminología en forma confusa, e incluso esta ha ido cambiando con el tiempo. Por ejemplo, el término *elderly* se utilizó en los primeros estudios para definir a mayores de 60 años, luego para mayores de 65 años, y fue así cambiando hasta llegar en la actualidad a los mayores de 80 años, para quienes, en general, nos referimos como “muy añosos” o *very old/elderly*, aclarando que estos valores de corte son totalmente arbitrarios. Por otro lado, se sabe que la edad cronológica es, a menudo, un pobre subrogante para la edad biológica. Sabemos que hay una marcada variación entre pacientes con igual edad cronológica y su estado funcional, que abarca desde personas deportistas e independientes en un extremo, hasta frágiles y dependientes, en el otro. Más allá de la semántica, en la actualidad en general se acepta hacer un corte a los 65 años (adulto mayor) y otro para los mayores de 80 años (adulto muy mayor). Es sobre este último grupo al cual nos referiremos.

Es bueno recordar que al menos tres cuartas partes de los mayores de 80 años tendrán lo que se

definen como “hipertensión sistólica aislada” (≥ 140 y < 90 mmHg).¹ Vale decir aquí que muchos autores sugieren retirar el término de “aislada”, y proponen que se defina solamente como “hipertensión sistólica”, puesto que el término aislada le otorga a esta entidad una benignidad que, como veremos, en verdad no la tiene.

Epidemiología

Datos de los Estados Unidos muestran que casi el 80% de los mayores de 80 años son hipertensos, y la prevalencia es aún mayor en hombres que en mujeres.² En la Argentina, el estudio RENATA 2, publicado por Delucchi y col., muestra una prevalencia de hipertensión arterial (HTA) que parece ser similar.³ En este registro, el 77.3% de los mayores de 65 años son hipertensos. Si bien no se informaron datos en mayores de 80 años, se observa un sostenido aumento de la prevalencia de HTA por cada década evaluada por encima de los 35 años, por lo que podemos suponer un piso no menor que ese 77.3% (Figura 1). Siguiendo con este registro, el dato más preocupante es que solo el 30% de los mayores de 65 años tiene su presión arterial (PA) controlada.

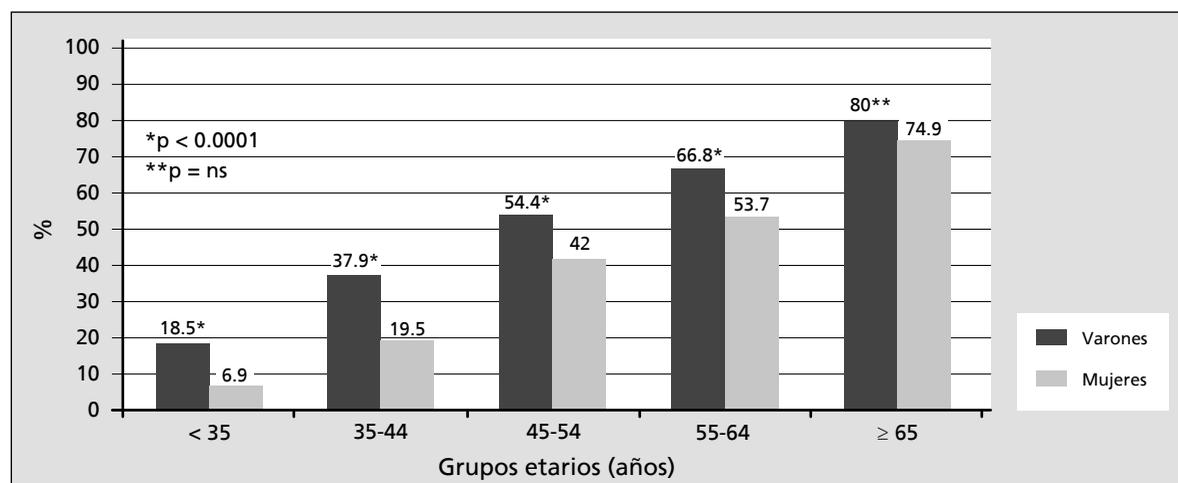


Figura 1. Prevalencia de hipertensión arterial según edad y sexo. Estudio RENATA 2 (Con autorización del autor).³

HTA y riesgo cardiovascular de la población mayor de 80 años

Puede parecer una obviedad hablar de HTA y riesgo cardiovascular (CV) en la actualidad, pero debemos recordar que, para el adulto mayor, por décadas se postuló a la HTA como un fenómeno “natural” del envejecimiento. Por esto no sorprende que, aún hoy, para este grupo permanezca en la mentalidad de muchos médicos el concepto de que los niveles elevados de PA son un fenómeno “fisiológico”.

En este sentido, estudios epidemiológicos de la talla del *Framingham* y el *Physicians Health Study* trajeron luz sobre este aspecto y mostraron claramente un aumento del riesgo CV en este grupo etario. Los resultados fueron muy similares, y globalmente mostraron que la HTA aumenta un 60% el riesgo de insuficiencia cardíaca (IC), un 47% la enfermedad cardiovascular (ECV), un 44% más de probabilidades de cardiopatía isquémica (CI) y 42% más chances de accidente cerebrovascular (ACV), resaltando sobre este punto que, según Framingham, la HTA es el mayor factor de riesgo para ACV.⁴

Estos estudios epidemiológicos cerraron la discusión sobre las consecuencias de la HTA, en lo referente al riesgo CV, en mayores de 80 años.

Beneficios del tratamiento. Un poco de historia

Cerrada ya la discusión sobre el riesgo que ejerce la HTA en adultos añosos, la pregunta que debemos responder a continuación es si tratarlos resulta beneficioso.

Es bueno remarcar aquí que hubo, y de hecho aún los hay, prejuicios y temores en iniciar tratamiento en personas tan añosas. Los motivos son variados. En primer lugar, la errada creencia de que es parte normal del envejecimiento; el recelo que en general tenemos los médicos a iniciar tratamientos en personas de edad avanzada, ya sea, por ejemplo, al temor de efectos adversos, o decidir en aumentar el número de medicamentos prescritos en una población en la que abunda la polifarmacia. Pero, en mi opinión, el principal motivo del alto grupo de subtratados se basa en el miedo, nunca demostrado, de que el tratamiento aumenta el riesgo de ACV por hipoperfusión cerebral o, incluso, la muerte. Para entender este punto es necesario poner en contexto los conocimientos, con el que hasta hace algunos años se manejaba la HTA en el adulto mayor.

La hipótesis de que el tratamiento antihipertensivo podría ser perjudicial en esta población fue señalada, en 1986, por el Grupo Europeo de trabajo para la HTA en añosos (para la época, > 60 años). Años después fue publicado por el grupo INDANA

el primer metanálisis de subgrupos de mayores de 80 años, en el que se mostraba que el tratamiento disminuía la IC, el ACV y eventos CV, pero con leve tendencia (aunque limítrofe desde el punto de vista estadístico) al aumento de mortalidad total;^{5,6} esto último acrecentaba aún más las dudas de tratar estos pacientes.

La primera evidencia concreta que vino a poner luz en este asunto llegó en 1991, de la mano del estudio SHEP.⁷ Este último fue diseñado con el objetivo primario de evaluar la capacidad del tratamiento antihipertensivo (clortalidona vs. placebo) para disminuir el ACV en pacientes añosos, que en la época fue considerado como una edad mayor de 60 años. Se aleatorizaron casi 5000 pacientes, con el 45% de mayores de 70 años, de los cuales el 14% era mayor de 80 años. La presión arterial sistólica (PAS) estuvo entre 160 y 220 mmHg. El objetivo de PAS era menor de 160 mmHg en los sujetos que tenían más de 180 mmHg al ingreso, pero si presentaban entre 160 mmHg y 180 mmHg, el objetivo era reducir la PAS en 20 mmHg. El seguimiento fue de 4.5 años. El resultado mostró una disminución del 36% del ACV, con un 32% de reducción de eventos CV (objetivo secundario). El grupo de clortalidona tuvo solo un ligero aumento de efectos adversos.

Los resultados del SHEP dieron pie para realizar el estudio HYVET,⁸ diseñado específicamente para evaluar, en individuos mayores de 80 años, la respuesta al tratamiento antihipertensivo. Fueron ingresados casi 4000 pacientes mayores de 80 años, con una PAS > 160 mmHg, con el mismo objetivo primario que el SHEP (ACV), que se asignaron a un tratamiento activo con indapamida frente a placebo. Este estudio tuvo casi 2 años de seguimiento. La recomendación era llevar la PAS por debajo de 150 mmHg. Los resultados del HYVET no solo corroboraron lo que se había insinuado en el SHEP, al demostrar que en pacientes mayores de 80 años el tratamiento farmacológico reduce un 30% el ACV fatal y no fatal (que era su objetivo primario), sino que, ante una inesperada disminución de la mortalidad total del 21%, el estudio tuvo que ser detenido precozmente. De manera sorprendente, hubo menos eventos adversos graves en el grupo de intervención que en el grupo placebo.

Este estudio cerró años de discusiones empíricas, y aún hoy sigue siendo el argumento científico más sólido para el tratamiento de estos pacientes.

Si bien el HYVET estableció argumentos claros sobre los beneficios del tratamiento a octogenarios hipertensos, el hecho sorprendente fue la disminución en la mortalidad, que no había sido observada en investigaciones previas, incluso en poblaciones de menor edad, como en el estudio Syst-Eur.

Con la intención de aportar información referente a la mortalidad, en 2010 fue publicado un metanálisis cuyo objetivo primario fue evaluar la mortalidad total analizando todos los estudios que tuviesen subgrupos de individuos mayores de 80 años.⁹ De manera simplificada, el objetivo primario (mortalidad total) no muestra ningún efecto significativo, pero en sintonía con la evidencia anterior, ratifica los resultados beneficiosos del tratamiento sobre el ACV, la IC y los eventos CV, así como un alto perfil de seguridad.

Un estudio llamado SPRINT

La evidencia actual más importante la tenemos a través del estudio SPRINT,¹⁰ publicado en 2015. Este resonante trabajo (no por eso menos polémico), evaluó en más de 9000 pacientes una estrategia intensiva vs. una estándar en sujetos hipertensos no diabéticos de alto riesgo CV, teniendo como uno de los criterios de ingreso ser mayores de 75 años.

El objetivo primario era un compuesto de infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome coronario agudo no infarto, ACV, IC o muerte CV. El estudio fue detenido precozmente por razones éticas (con 3.2 años de seguimiento), y mostró una reducción del riesgo relativo (RRR) del objetivo primario del 25%, y una RRR del 27% de mortalidad total, que era uno de sus objetivos secundarios. Estos datos son por todos conocidos.

El motivo de mostrar este estudio se debe a que algo más del 28% de los ingresados cumplían con el criterio de edad (más de 2600 mayores de 75 años).

Al analizar por separado este subgrupo (con un promedio de edad de 80 años), se observa que tanto los beneficios (incluso la mortalidad total) como los eventos adversos fueron similares al resto de la población estudiada, destacando que el objetivo de PAS ya no era 150 mmHg como en el HYVET, sino < 120 mmHg (media alcanzada de 121/69 mmHg).

En resumen, este trabajo, independientemente que tenga puntos conflictivos, no hace más que reafirmar el concepto de seguridad y beneficios del tratamiento al adulto mayor hipertenso.

Entonces, como concepto global podemos decir, conforme a la evidencia actual, que el tratamiento farmacológico al adulto mayor hipertenso otorga una RRR de IC del 50%, de ACV del 30% al 35% y de ECV entre el 25% y el 30%. No está resuelto aún (por datos contradictorios) si este beneficio es trasladable también a la mortalidad. No debemos olvidarnos que estamos hablando de un grupo etario en el que quizás es tan importante la calidad como la cantidad de vida.

¿Cuándo y qué niveles de PA debemos alcanzar?

No cabe duda que este es el punto más conflictivo. Basta solo con observar las diferentes guías para rápidamente entender que ni siquiera en grupos menos complejos hay aceptación general sobre los objetivos de PA.

Excede el objetivo de este artículo un análisis pormenorizado de este tema, por lo que solo nos referiremos de un modo global.

Como principio general, debemos tener en cuenta que todos estos pacientes deben ser evaluados utilizando una escala de fragilidad debidamente validada. Los ancianos frágiles e internados en instituciones han sido prácticamente excluidos de todos los estudios; por lo tanto, la decisión del tratamiento debe ser valorada en forma individual por el médico tratante, poniendo el énfasis en el riesgo/beneficio de utilizar fármacos sin mayor evidencia que lo respalde.

Seguiremos las recomendaciones del Consenso Argentino de HTA de 2017 (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones para inicio y metas de PA según el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2017. Con autorización de la publicación.¹

Tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 65 y < 80 años: inicio de tratamiento con PAS \geq 140 o PAD \geq 90 mmHg y objetivo de PA < 140/90 mmHg • Edad \geq 80 años: inicio de tratamiento con PA \geq 160 o 90/90 mmHg y objetivo de PA < 150/90 mmHg 	Clase I, Evidencia B
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes frágiles: decisión del tratamiento antihipertensivo en manos del médico tratante, basado en el riesgo/beneficio en cada caso individual 	Clase I, Evidencia C
<ul style="list-style-type: none"> • Si el paciente octogenario tiene un tratamiento antihipertensivo previo y este es bien tolerado, debe continuarse 	Clase IIa, Evidencia C

Como se puede ver, existen 3 escenarios posibles: el primero se refiere a pacientes a quienes se les diagnostica HTA luego de haber superado los 80 años. Es este el grupo en el que las recomendaciones difieren según las diferentes guías. Nuestro consenso sugiere iniciar el tratamiento cuando la PAS supere los 160 mmHg, con el objetivo de conseguir una PA < 150/90 mmHg (principio HYVET). Es sin dudas una recomendación conservadora.

El segundo escenario son los denominados ancianos frágiles, a quienes nos hemos referido en párrafos anteriores. Si bien es cierto que en el estudio SPRINT han sido incluidos pacientes con marcha reducida que podían desplazarse hasta la consulta

médica, el tema es motivo de discusión. Lo que está claro es que los internados en forma permanente, o no autoválidos, han sido sistemáticamente excluidos de los trabajos, y la decisión queda a juicio del profesional interviniente.

Finalmente, nos encontramos con hipertensos previos que llegan a los 80 años tomando medicación. Este grupo debe continuar su tratamiento en tanto y cuanto sea bien tolerado.

Quisiera hacer aquí un breve comentario sobre las recomendaciones referentes a los objetivos de PA en individuos mayores de 80 años según diferentes recomendaciones. Las guías norteamericanas de 2017 sugieren una PAS < 130 mmHg, en tanto que las canadienses de 2017 señalan valores < 120 mmHg. Ambas directrices basan su recomendación en los resultados del antes mencionado estudio SPRINT. Extrapolar los resultados del SPRINT (la forma de registrar la PA; un estudio enteramente norteamericano entre otros tantos aspectos) a la Argentina es, al menos, controvertido. Por lo tanto, entiendo que, como recomendación general, las guías argentinas tienen mayor reproducibilidad. Vale aclarar en este punto que en 2017 las normativas del *American College of Physicians/American Association of Family Physicians* proponen, al igual que nuestro consenso, un objetivo < 150/90 mmHg.¹¹

Tratamiento No farmacológico

No existe discusión que todos los adultos mayores hipertensos deberían tener un abordaje inicial con medidas no farmacológicas. Sin embargo, la evidencia de esta recomendación es escasa. Hay que remontarse a finales de los noventa cuando se publicó el TONE Trial,¹² el cual demostró los efectos beneficiosos de las medidas no farmacológicas en pacientes añosos.

Este estudio incorporó casi 1000 hipertensos de entre 60 y 80 años, hipertensos leves, tratados con un fármaco. Según fuesen obesos o no, se los asignaba a 4 estrategias: disminución de peso, reducción de ingesta de sodio, ambos o placebo. Luego de 4 semanas de intervención se les retiraba el fármaco, y el objetivo primario era mantenerlos en las visitas sucesivas libres de medicación o presentar algún ECV. Al cabo de 30 meses de seguimiento, en el grupo de obesos el 36% de los asignados a reducción de sodio, el 40% de los asignados a reducción de peso y el 53% de los asignados a ambas medidas permanecían libres de medicación, lo que demostró la utilidad de estas medidas en esta población. En contrapartida, se ve claramente cómo decae progresivamente el porcentaje de pacientes libres de medicación desde la primera

consulta hasta la última a los 30 meses (cercana al 50%), lo que pone en evidencia el talón de Aquiles del tratamiento no farmacológico, que no es ni más ni menos que su baja adhesión.

Los datos del TONE Trial confirman entonces con números, los beneficios de las medidas higiénico-dietarias en una población en la que la inactividad, el sedentarismo y la ingesta elevada de alcohol y sodio son casi la norma.

Farmacológico

Toda vez que decidamos realizar tratamiento farmacológico debemos tener en cuenta los siguientes principios generales. En primer lugar, se debe recordar que esta es una población con alto nivel de hipotensión ortostática, lo que nos obliga a realizar en forma regular registros de PA en posición de pie. En el mismo sentido, la pseudo hipertensión y el “fenómeno de guardapolvo blanco” son entidades de alta prevalencia en este grupo, por lo que deberían ser excluidas en forma sistemática.

En segundo lugar, nos encontramos con una población con mayor tendencia a presentar efectos adversos, muchos de ellos como consecuencia de cambios fisiopatológicos relacionados con el envejecimiento, lo que puede afectar tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de los antihipertensivos.

Como norma, deberíamos recordar que en esta población los efectos adversos son más frecuentes, más graves y menos específicos que en los jóvenes. Se suma, además, el alto nivel de comorbilidades que presentan, así como la polifarmacia, que es casi la regla.

Finalmente hay que decir que, a contramano de las recomendaciones actuales para la mayoría de los hipertensos, se sugiere iniciar en adultos añosos con monoterapia, teniendo en cuenta que en los casos de ser necesario las combinaciones farmacológicas, deben ser realizadas a las dosis más bajas disponibles. En el mismo sentido, las titulaciones de dosis deben ser más cuidadosas que en el resto de los hipertensos.

Hecha todas las salvedades previas, una vez que hemos decidido iniciar tratamiento farmacológico debemos evaluar cuál es la mejor opción.

Actualmente el consenso general indica que es más importante el nivel de reducción de la PA que la elección del fármaco en sí, aun en esta población, como lo mostrara el metanálisis de Law.¹³

Analicemos brevemente los puntos más importantes de cada grupo farmacológico.

Los diuréticos son de primera línea y han sido usados por décadas. La indapamida y la clortalidona tienen la mayor cantidad de evidencia (HYVET,

SHEP, SPRINT). La elección de una tiazida en especial es aún motivo de debate. Si bien es cierto que la indapamida y la clortalidona tienen un tiempo de acción más prolongado y son más potentes por miligramo que la hidroclorotiazida en bajar la PA, es cierto también que no hay ningún trabajo cabeza a cabeza que haya evaluado resultados como para poder recomendar una de preferencia. Se debe tener en cuenta que pueden producir hipotensión ortostática, insuficiencia renal aguda, cambios en el perfil lipídico, aumento del ácido úrico, insulino-resistencia y caída del potasio, pudiendo esta última mitigarse al asociarlas con diuréticos ahorradores de potasio. También debe tenerse en cuenta que con un tasa de filtrado glomerular por debajo de 45 ml/min su efectividad disminuye, y si el filtrado se encuentra por debajo de los 30 ml/min debe ser reemplazado por un diurético de asa.

A pesar de las recomendaciones antes mencionadas, es importante decir que a bajas dosis son bien tolerados.

Los bloqueantes cálcicos son ampliamente utilizados para el tratamiento de la HTA, y si bien es cierto que no hay ensayos específicos en pacientes mayores de 80 años, sí los hay en sujetos añosos. A modo de recordatorio, podemos nombrar el Syst-China y el Syst-Eur^{14,15} (nitrendipina) en individuos mayores de 60 años; el STONE¹⁶ (nifedipina) en sujetos hipertensos de entre 60 y 70 años; el INSIGHT, subgrupo de hipertensión sistólica¹⁷ (nifedipina oros) en pacientes mayores de 66 años, por solo nombrar algunos de los trabajos más relevantes.

Estos fármacos han mostrado ser muy bien tolerados y efectivos, en especial para el tratamiento de la HTA sistólica. Probablemente esto se debe a su efecto beneficioso sobre la presión aórtica central. Se sugiere preferentemente la utilización de dihidropiridinas. Se debe recordar también que los bloqueantes cálcicos son de preferencia ante el uso crónico de antiinflamatorios no esteroides, como también en aquellos hipertensos con angina crónica estable, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o arritmia supraventricular.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) están entre las clases de fármacos más ampliamente utilizados; sin embargo, debido a que la mayor parte de la evidencia con IECA en el adulto mayor hipertenso es como combinación y nunca fueron testeados como únicos agentes, se aconseja utilizarlos como segunda opción cuando es necesaria la asociación de fármacos (preferentemente junto a tiazidas).

El concepto de que los adultos mayores tienen bajos niveles de angiotensina II y por ello los IECA

tendrían menos efecto, ha sido echado por tierra por estudios como el HYVET y PROGRESS,¹⁸ entre otros, que mostraron su efectividad. Sin embargo, siguen siendo de primera línea en sujetos mayores de 80 años con indicaciones específicas, como en la IC, el pos-IAM y la insuficiencia renal crónica. No debe pasarse por alto la necesidad de chequeos rigurosos, tanto de la función renal como del ionograma plasmático.

Los betabloqueantes, a pesar de haber sido usados por décadas, en la actualidad se encuentran un paso por detrás de los fármacos mencionados previamente como agentes de primera línea. Las comparaciones con las tiazidas en estudios de los años noventa, como el MRC *Working Party*,¹⁹ mostraron que a igual descenso de PA las tiazidas tienen mayores beneficios.

Los menores beneficios probablemente estén relacionados con el menor descenso de la PA central, como también con su peor perfil metabólico. Sin embargo, y al igual que los IECA, siguen siendo de primera línea en hipertensos con indicaciones especiales, como algunos tipos de arritmias, la cardiopatía isquémica, la IC y el temblor esencial, entre otras.

Una breve reseña sobre grupos de fármacos que no tienen un espacio claro entre los individuos mayores de 80 años. Los recetores de angiotensina 2 (ARA2) tienen muy poca evidencia, y su uso sería en pacientes con indicación de IECA, pero intolerantes a ellos.

Con respecto a los alfa bloqueantes, su único lugar estaría dado como coadyuvantes al tratamiento de los síntomas urinarios, especialmente de la hipertrofia prostática, pero debido a la mala tolerancia y la falta de evidencia no se aconsejan como de uso rutinario con el solo objeto de disminuir la PA. En caso de ser utilizados, se debe tener especial cuidado si se combinan con diuréticos tiazídicos, ya que potencian su principal efecto adverso que es la hipotensión ortostática, a la cual, ya de por sí, este grupo está predispuesto.

Los de acción central, por iguales motivos que los alfa bloqueantes, no tendrían un lugar específico.

Finalmente, cuando sean necesarias las combinaciones farmacológicas, debe hacerse especial énfasis en las asociaciones fijas (en una misma píldora), ya que como lo mencionáramos previamente, es una población en la que la polifarmacia y la baja adhesión abundan.

La asociación de una tiazida con un IECA parece ser la más razonable y sostenida por la evidencia. La asociación de un IECA con un bloqueante cálcico ha sido testada en el estudio ACCOMPLISH,²⁰ el cual tuvo un 41% de participantes mayores de

75 años, y demostró ser una asociación efectiva y segura.

El uso mayor que en doble asociación no ha sido probado y, por el contrario, algunos datos mostrarían un efecto perjudicial. La triple asociación quedaría relegada a casos muy puntuales y con máxima precaución en su utilización.

Conclusiones

Podemos concluir entonces que la HTA, en pacientes mayores de 80 años, es altamente prevalente, con baja tasa de control y con efectos en la morbimortalidad que han sido claramente establecidos.

El tratamiento ha demostrado su efectividad, quedando aún sin responder el efecto en la mortalidad.

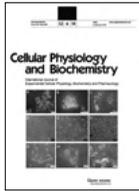
Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 86(Suppl 2):1-53, 2018.
2. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 25:305-313, 1995.
3. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G, Alcalá G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. *Estudio RENATA 2. RevFedArgCardiol* 46(2):91-95, 2017.
4. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 22:312-318, 1991.
5. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, de Leeuw P, et al. Influence of antihypertensive drug treatment on morbidity and mortality in patients over the age of 60 years. European Working Party on High blood pressure in the Elderly (EWPHE) results: sub-group analysis on entry stratification. *J Hypertens Suppl* 4(6):5642-5647, 1986.
6. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 353:793-796, 1999.
7. Probstfield JL, Applegate WB, Borhani NO, Curb JD, Cutler JA, Davis BR, et al. The systolic hypertension in the elderly program (SHEP): an intervention trial on isolated systolic hypertension. *ClinExpHypertens A* 11(5-6):973-989, 1989.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358(18):1887-1898, 2008.
9. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *JHypertens* 28(7), 1366-1372, 2010.
10. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 373(22):2103-2116, 2015.
11. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *AnnInternMed* 166(6), 430-437, 2017.
12. Whelton PK. TONE Collaborative Research Group: Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly. *JAMA* 279:839-846, 1998.
13. Law M, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338:b1665, 2009.
14. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *ArchInternMed* 160(2):211-220, 2000.
15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *TheLancet* 350(9080):757-764, 1997.
16. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Pagé V, Ghadirian P, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly. *JHypertens* 14(10):1237-1245, 1996.
17. Mancia G, Ruilope L, Palmer C, Brown M, Castaigne A, De Leeuw P, et al. Effects of nifedipine GITS and diuretics in isolated systolic hypertension—a subanalysis of the INSIGHT study. *BloodPress* 13(5):310-315, 2004.
18. Chalmers J, Neal B, MacMahon S, PROGRESS Management Committee. PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study): regional characteristics of the study population at baseline. PROGRESS Management Committee. *JHypertens* 18(1):S13, 2000.
19. Parry MW. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 304(6824):405-412, 1992.
20. Amerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 359(23):2417-2428, 2008.

Nuevos intermediarios involucrados en el desarrollo de la segunda fase de fuerza

Autora: Lic. Maite R. Zavala. Licenciada en Biotecnología y Biología Molecular

Institución: Becaria Doctoral (CONICET); Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.



Zavala describe para SIIC su artículo **p38-MAP kinase negatively regulates the slow force response to stretch in rat myocardium through the up-regulation of dual specificity phosphatase 6 (DUSP6)**. Zavala MR, Díaz RG, Medina AJ, Acosta MP, Escudero DS, Ennis IL, Pérez NG, Villa-Abrille MC, editado en *Cellular Physiology & Biochemistry* 52(2):172-185, 2019.

La colección en papel de *Cellular Physiology & Biochemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2020. Indizada por Medline, Index Medicus y SIIC Data Bases.

En el presente trabajo se evaluó el papel de la p38-MAPquinasa (p38-MAPK) en el desarrollo de la segunda fase de fuerza (SFF), así como su efecto sobre la regulación de la actividad del intercambiador Na^+/H^+ (NHE1) en el miocardio.

La SFF es la manifestación mecánica de un mecanismo autocrino/paracrino disparado por el estiramiento, que culmina con activación del NHE1, aumento de la concentración intracelular de Na^+ y, consecuentemente, de la concentración de Ca^{2+} al favorecer el modo inverso del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, responsable final del desarrollo de la SFF.¹

El NHE1 es una proteína integral de membrana, encargada de regular el pHi a través del intercambio electroneutro de un H^+ intracelular por un Na^+ extracelular, y es uno de los principales mecanismos alcalinizantes. Sin embargo, la hiperactividad de este intercambiador se ha asociado con diversas afecciones, como la hipertrofia cardíaca.²

Estudios previos del grupo de trabajo han demostrado que la SFF se cancela al inhibir o silenciar el NHE1, lo que ha permitido sugerir que tanto la activación del NHE1 como de las quinasas que modulan su actividad, ERK1/2 y p90RSK, resultan cruciales para su desarrollo. En el músculo liso vascular se ha descrito que la p38-MAPK regula de forma negativa la actividad del NHE1,³ por lo que dicha quinasa podría afectar el desarrollo de la SFF. Sin embargo, se desconocía el papel de la p38-MAPK sobre el desarrollo de la SFF.

Los experimentos se realizaron en músculos papilares aislados de ventrículo izquierdo de ratas Wistar macho, los cuales fueron estirados del 92% al 98% de su longitud máxima. Se midió la fuerza desarrollada y, luego del estiramiento, se estudió la actividad de diversas quinasas, así como la actividad del NHE1.

Los resultados mostraron que la p38-MAPK regula de forma negativa el desarrollo de la SFF, ya que utilizando un inhibidor específico de dicha quinasa la SFF fue significativamente mayor, efecto que no se manifestó al utilizar un análogo inactivo del inhibidor. Por otro lado, se observó que el estiramiento aumentó los niveles de fosforilación de la p38-MAPK, así como de las quinasas redox sensibles ERK1/2 y p90RSK. Además, y de acuerdo con lo demostrado previamente,⁴ se produjo un incremento en la actividad del NHE1, como consecuencia del aumento de la fosforilación del residuo Ser703, inducido por la p90RSK.⁵ Sin embargo, al inhibir la p38-MAPK se obtuvieron aumentos mayores de la SFF, lo que indica que su activación (inducida por el estiramiento) limita la activación de las quinasas ERK1/2 y p90RSK. Asimismo, se comprobó que al inhibir a la p38-MAPK, el estiramiento indujo un incremento mayor en la actividad del NHE1.

En conjunto, estos resultados permitieron sugerir que la p38-MAPK modularía de forma negativa la actividad de las quinasas ERK1/2 y p90RSK, así

como del NHE1, disminuyendo el desarrollo de fuerza contráctil durante la SFF.

Por último, para dilucidar el mecanismo por el cual la p38-MAPK estaría ejerciendo su efecto negativo sobre las quinasas, se estudió el papel de la DUSP6, una fosfatasa dual conocida por desfosforilar a la ERK1/2 citosólica.⁶ Los datos obtenidos mostraron que el estiramiento provoca un incre-

mento tanto del ARNm como de la expresión de la DUSP6, efecto que fue evitado al inhibir a la p38-MAPK.

El trabajo presenta evidencia de que la activación de la p38-MAPK y de la DUSP6 posestiramiento del miocardio modulan de manera negativa el desarrollo de la SFF, al limitar la fosforilación/activación del NHE1.

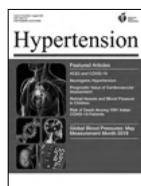
Bibliografía

1. Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304(2):175-182, 2013.
2. Karmazyn M, Gan XT, Humphreys RA, Yosida H, Kusumoto K. The myocardial Na(+)-H(+) exchange: structure, regulation, and its role in heart disease. *Circ Res* 85(9):777-786, 1999.
3. Kusuhashi M, Takahashi E, Peterson T, Abe J, Ishida M, Han J, et al. p38 Kinase is a negative regulator of angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle cells: effects on Na+/H+ exchange and ERK1/2. *Circ Res* 83(8):824-831, 1998.
4. Villa-Abrille MC, Caldiz C, Ennis I, Nolly M, Casarini M, Chiappe de Cingolani G, et al. The Anrep effect requires transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Physiol* 588:1579-1590, 2010.
5. Maekawa N, Abe J, Shishido T, Itoh S, Ding B, Sharma V, et al. Inhibiting p90 ribosomal S6 kinase prevents (Na+)-H+ exchanger-mediated cardiac ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 113(21):2516-2523, 2006.
6. Owens DM, Keyse SM. Differential regulation of MAP kinase signalling by dual-specificity protein phosphatases. *Oncogene* 26(22):3203-3213, 2007.

Los componentes pulsátiles de la presión arterial central no están mayormente asociados con mortalidad y eventos cardiovasculares que los periféricos

Autor: Dr. Lucas S. Aparicio, Médico

Institución: Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



Aparicio describe para SIIC su artículo **Los componentes pulsátiles de la presión arterial central no están mayormente asociados con mortalidad y eventos cardiovasculares que los periféricos**. Huang Q, Aparicio L, Thijs L, Wei F, Melgarejo J, Cheng Y, et al., editado en *Hypertension* 76(2):350-358, Ago 2020. La colección en papel de *Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2020. Indizada por Medline, PubMed y SIIC *Data Bases*.

Más de medio siglo de investigaciones nos han dado a entender que los componentes pulsátiles de la presión arterial (PA), o sea la presión sistólica y la presión de pulso, confieren riesgo cardiovascular.¹ También sabemos que, a diferencia de la presión diastólica y la presión media, estos son los componentes que varían desde el centro (aorta) hacia la periferia (brazo).² Pero lo que permanece incierto aún es si la asociación con eventos cardiovasculares es mayor para la denominada PA sistólica aórtica o central (PASc) que para la medida clásicamente en la periferia (PASp), o mayor para la presión de pulso central (PPc) *versus* la periférica (PPp).

Con el fin de llenar este vacío de conocimiento, construimos una base incluyendo mediciones centrales y periféricas de múltiples cohortes en 4 continentes, denominada *International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification* (IDCARS), que permitió realizar este metanálisis de datos individuales de cohortes retrospectivo, multiétnico, con tiempo al evento.

En 5608 participantes incluidos en la base (54.1% mujeres; media de edad, 54.2 años) reclutados en 9 estudios, la mediana de seguimiento fue de 4.1 años. La PASc y la PPc, estimada por tonometría de la onda radial, promedió 123.7 y 42.5 mmHg, y la PASp y la PPp, 134.1 y 53.9 mmHg, respecti-

vamente. El criterio principal de valoración compuesto cardiovascular, incluidos mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales, ocurrió en 255 participantes (4.5%). A lo largo de cuartiles de la distribución de la PPc, la tasa de eventos aumentó exponencialmente (4.1, 5.0, 7.3 y 22.0 por 1000 personas-año), con estimados comparables para la PASc, la PASp y la PPp. Los *hazard ratios* multivariados ajustados, que expresan el riesgo por cada 1 desviación estándar (DE) de incremento en la PA, fueron 1.50 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.33 a 1.70) para la PASc, 1.36 (IC 95%: 1.19 a 1.54) para la PPc, 1.49 (IC 95%: 1.33 a 1.67) para la PASp y 1.34 (IC 95%: 1.19 a 1.51) para la PPp ($p < 0.001$). Posteriores ajustes de la PASc y la PPc, respectivamente, por PASp y PPp, y viceversa, removieron lo significativo de los *hazard ratios*. El agregado de PASc, PPc, PASp y PPp al modelo base, incluidas las covariables, aumentó el ajuste del modelo ($p < 0.001$), con incrementos de R^2 generalizado en el rango de 0.37% a 0.74%, pero el agregado de una segunda PA a un modelo que ya incluyera otra no lo aumentó. Los análisis de criterios de valoración secundarios, incluidos mortalidad total (204 muertes), eventos coronarios (109) y accidente cerebrovascular (89), y varios análisis de sensibilidad produjeron resultados coincidentes.

En conclusión, las asociaciones de los criterios de valoración primarios y secundarios con PAS y PP no fueron mayores si la PA fue medida a nivel central o periférico. Esto tendría un gran impacto en la comunidad médica, sobre todo la que se dedica a hipertensión arterial, puesto que luego de la

gran repercusión que tuvo estos años la idea de medir la presión central, y la aparición de múltiples dispositivos en el mercado que, a su vez, implican inversiones, estos resultados nos podrían orientar a, eventualmente, seguir midiendo la PA por las vías clásicas.

Bibliografía

1. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet* 380:2063-2066, 2012.
2. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 46:200-204, 2005.

Programación de alteraciones en el sistema renina-angiotensina renal por la deficiencia de zinc durante el crecimiento fetal y posnatal

Autora: Dra. Analía Lorena Tomat, Médica, Profesora adjunta
Institución: Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Investigador independiente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco (IQIMEFA); Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



Tomat describe para SIIC su artículo **Fetal and postnatal zinc restriction: sex differences in the renal renin-angiotensin system of newborn and adult Wistar rats**. Gobetto MN, Mendes Garrido Abregú F, Caniffi C, Veiras L, Elesgaray R, Gironacci M, et al., editado en *Journal of Nutritional Biochemistry* 81:108385, Jul 2020. La colección en papel de *Journal of Nutritional Biochemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada por PubMed, Medline, Elsevier BIOBASE y SIIC *Data Bases*.

La deficiencia de zinc durante la vida fetal y posnatal constituye un entorno adverso para el desarrollo del tejido renal. Consecuentemente, las alteraciones de la morfología y la función renales contribuyen a la programación de hipertensión y enfermedades renales en la edad adulta.^{1,2}

La deficiencia de zinc parece ser un problema de salud pública en países de altos, medianos y bajos ingresos, principalmente en niños y embarazadas. El 17.3% de la población mundial presenta una ingesta inadecuada de zinc.^{3,4}

En estudios anteriores mostramos que la restricción moderada de zinc durante el crecimiento prenatal y posnatal induce un aumento de la presión arterial (PA) sistólica (PAS) y disminuye la función renal en ratas macho adultas. Estas alteraciones se asocian con menor número de nefronas, aumento de procesos oxidativos y apoptóticos, y disminución de la actividad del sistema de óxido nítrico (NO) renal y vascular.^{5,6} Las hembras son menos sensibles a esta deficiencia, ya que presentaban niveles normales de PAS.⁷

La activación inapropiada del sistema renina-angiotensina (SRA) renal puede contribuir a la programación de enfermedades renales en la edad adulta.⁸⁻¹⁰

Todos los componentes claves del SRA se expresan en el riñón. La enzima convertidora de angio-

tensina (ECA) transforma la angiotensina I (AngI) en angiotensina II (AngII). La AngII, al interactuar con el receptor AT1 (AT1R), favorece la vasoconstricción renal y la reabsorción de sodio, y promueve procesos oxidativos, inflamatorios y fibróticos. Por su parte, la interacción de la AngII con el receptor AT2 (AT2R) estimula el sistema del NO y promueve vasodilatación, diuresis y natriuresis. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) contribuye a la producción de Ang(1-7), péptido que contrarresta las acciones de la AngII sobre el AT1R.^{1,11}

El objetivo de este estudio fue evaluar la morfología renal y la expresión de elementos claves del SRA renal a los 6 y 81 días de vida, en las crías machos y hembras expuestas a la deficiencia moderada de zinc durante la vida fetal, la lactancia o el crecimiento posdestete.

A los 6 días de vida, cuando el período nefrogénico no ha terminado, las crías macho deficientes presentaron menores áreas de filtración glomerular, mayor número de células apoptóticas en la corteza renal, remodelado hipertrófico de las arterias renales e incremento de los niveles de AngII, de la relación AngII/Ang(1-7), y de la expresión de ECA, AT1R y AT2R. La activación del eje AngII-AT1R podría contribuir a las alteraciones morfológicas de los vasos y glomérulos renales, mientras que la

AngII, mediante AT2R, podría estimular procesos apoptóticos.

A los 81 días, también observamos una exacerbación del eje AngII-AT1R y aumento en la relación media/luz de las arterias de resistencia en la corteza renal, en las crías macho expuestas a la restricción dietaria de zinc durante toda la vida. Este desequilibrio del SRA también contribuiría al aumento del estrés oxidativo y a la disminución de la actividad del sistema del NO y de la tasa de filtrado glomerular, previamente informados.⁵⁻⁷ Además, una dieta adecuada de zinc durante la vida posterior al destete no mejoró las alteraciones del SRA renal inducidas por esta deficiencia

en las primeras etapas del desarrollo, demostrando un efecto de programación. Como se observa en otros modelos de programación fetal y posnatal, las crías hembra fueron menos afectadas por este daño nutricional y presentaron mayor protección, dada la menor relación AngII/Ang(1-7) y la mayor expresión de la ECA2.

El aporte de este estudio a la comunidad científica es relevante, ya que destaca la importancia de los micronutrientes en la dieta durante el embarazo, la lactancia y el crecimiento, para asegurar un adecuado desarrollo morfológico y funcional del riñón y, por tanto, para prevenir enfermedades cardiovasculares en la vida adulta.

Bibliografía

1. Nüsken E, Dötsch J, Weber LT, Nüsken K-D. Developmental programming of renal function and re-programming approaches. *Front Pediatr* 6:36, 2018.
2. Tomat AL, Salazar FJ. Mechanisms involved in developmental programming of hypertension and renal diseases. *Gender differences. Horm Mol Biol Clin Investig* 18(2):63-77, 2014.
3. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS ONE* 7(11):e50568, 2012.
4. Gupta S, Brazier AKM, Lowe NM. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet* 33(5):624-643, Oct 2020.
5. Tomat AL, Inserra F, Veiras L, Vallone MC, Balaszczuk AM, Costa MA, et al. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295(2):R543-549, 2008.
6. Tomat AL, Costa MA, Girgulsy LC, Veiras L, Weisstaub AR, Inserra F, et al. Zinc deficiency during growth: influence on renal function and morphology. *Life Sci* 80(14):1292-1302, 2007.
7. Tomat AL, Juriol LV, Gobetto MN, Veiras LC, Mendes Garrido Abregú F, Zilberman J, et al. Morphological and functional effects on cardiac tissue induced by moderate zinc deficiency during prenatal and postnatal life in male and female rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305(11):H1574-1583, 2013.
8. Kranch-Shorthouse RA, Bauer AS, Magness RR, Lopez GE, Segar JL, Blohowiak SE, et al. Ovine uterine space restriction causes dysregulation of the renin-angiotensin system in fetal kidneys. *Biol Reprod* 96(1):211-220, 2017.
9. Forhead AJ, Jellyman JK, Blasio MJ de, Johnson E, Giussani DA, Broughton Pipkin F, et al. Maternal dexamethasone treatment alters tissue and circulating components of the renin-angiotensin system in the pregnant ewe and fetus. *Endocrinology* 156(8):3038-3046, 2015.
10. Mao C, Liu R, Le Bo, Chen N, Li S, Xia S, et al. High-salt diets during pregnancy affected fetal and offspring renal renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 218(1):61-73, 2013.
11. South AM, Shaltout HA, Washburn LK, Hendricks AS, Diz DI, Chappell MC. Fetal programming and the angiotensin-(1-7) axis: a review of the experimental and clinical data. *Clin Sci* 133(1):55-74, 2019.

Translocación del receptor Mas al núcleo celular de neuronas del tallo encefálico de ratas hipertensas luego del estímulo con angiotensina (1-7)

Autora: Dra. Flavia M. Cerniello. Doctora en Bioquímica
Institución: Departamento de Química Biológica, IQUIFIB (UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Cerniello describe para SIIC su artículo **Mas receptor is translocated to the nucleus upon agonist stimulation in brainstem neurons from spontaneously hypertensive rats but not normotensive rats**. Cerniello FM, Silva MG, Carretero OA, Gironacci MM, editado en *Cardiovascular Research* 116(12):1995-2008, Oct 2020. La colección en papel de *Cardiovascular Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada por Index medicus, PubMed, Medline y SIIC Data Bases.

El desarrollo de este trabajo fue muy desafiante, desde el principio y más aún cuando detectamos por primera vez inmunofluorescencia del receptor (R) Mas en el núcleo celular, lo cual parece ser una característica propia de neuronas obtenidas de determinada cepa de rata.

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un sistema complejo interconectado, que puede simplificarse como representado por dos ejes: un eje presor y un eje depresor.^{1,2}

El eje formado por la angiotensina (Ang) II, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 1 y el RAT1 constituyen el eje presor del SRA, y su sobreactivación es responsable de los efectos vasoconstrictores, proliferativos, hipertensivos y fibróticos del SRA asociados con la aparición de hipertensión arterial (HTA) y de enfermedades cardiovasculares. El otro eje es el representado por la Ang-(1-7), la ECA2 y el R Mas, R específico de la Ang-(1-7). Este eje induce efectos vasodilatadores, cardioprotectores, renoprotectores y antihipertensivos, con lo cual regula el eje presor del SRA.

Existe un SRA completo y funcional en el cerebro.^{1,2} El SRA cerebral participa activamente en la modulación de la liberación de neurotransmisores.² La Ang II es bien conocida por facilitar la neurotransmisión noradrenérgica. En contraposición, de-

mostramos previamente en nuestro laboratorio que la Ang-(1-7) tiene efectos simpatoinhibidores.³

La unión de un agonista a un R acoplado a proteína G (RAPG), no solo provoca su activación, sino que también desencadena su desensibilización, con la consecuente endocitosis de R. La regulación de la endocitosis y el tráfico de los RAPG dentro de las células son de fundamental importancia para la respuesta molecular a una perturbación fisiológica. De hecho, algunas enfermedades están asociadas con alteraciones en la internalización y el tráfico de los R.^{4,6}

Al realizar este trabajo, nos planteamos como primer objetivo esclarecer la internalización y el tráfico del R Mas en cultivos primarios de neuronas del tronco encefálico de ratas normotensas Wistar-Kyoto (WKY), y luego estudiar el mecanismo de internalización y tráfico del R Mas en neuronas del tronco encefálico de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), planteando la hipótesis de que la internalización y el tráfico del R Mas estarían alterados a nivel central en este modelo de HTA.

En las neuronas de ratas normotensas WKY e hipertensas SHR, demostramos que el R Mas está presente tanto en la membrana plasmática como en el núcleo celular; también detectamos niveles de Ang-(1-7) intracelulares e intranucleares mediante radioinmunoensayo. Esto está de acuerdo con la

nueva concepción de un SRA intracelular como sistema modulador intracrino. Sin embargo, en las neuronas de ratas SHR, la unión de la Ang-(1-7) al R Mas está disminuida, así como los niveles de Ang-(1-7) intraneuronales, y no observamos activación de vías de señalización relacionadas con la activación del R Mas luego del estímulo con el agonista. Por lo tanto, el eje depresor del SRA, conformado por la Ang-(1-7) y el R Mas, estaría desfavorecido en las neuronas de las ratas hipertensas.

Nuestros resultados también mostraron que el R Mas, luego del estímulo con la Ang-(1-7), es internalizado por una vía dependiente de clatrina y caveolas. El R es finalmente reciclado a la membrana plasmática mediante vesículas de reciclado lento y, por ende, competente para responder a un nuevo estímulo en las neuronas de ratas WKY y SHR. Sin embargo, encontramos diferencias en el tráfico del R Mas en neuronas de ratas SHR con respecto a WKY (Figura 1), con mayor internalización del R Mas, menor reciclado a la membrana plasmática y, de manera sorprendente, direccionamiento al núcleo celular.

De esta manera, menor cantidad del R Mas quedaría expuesta en la membrana plasmática al ligando extracelular en las neuronas de las ratas hipertensas,

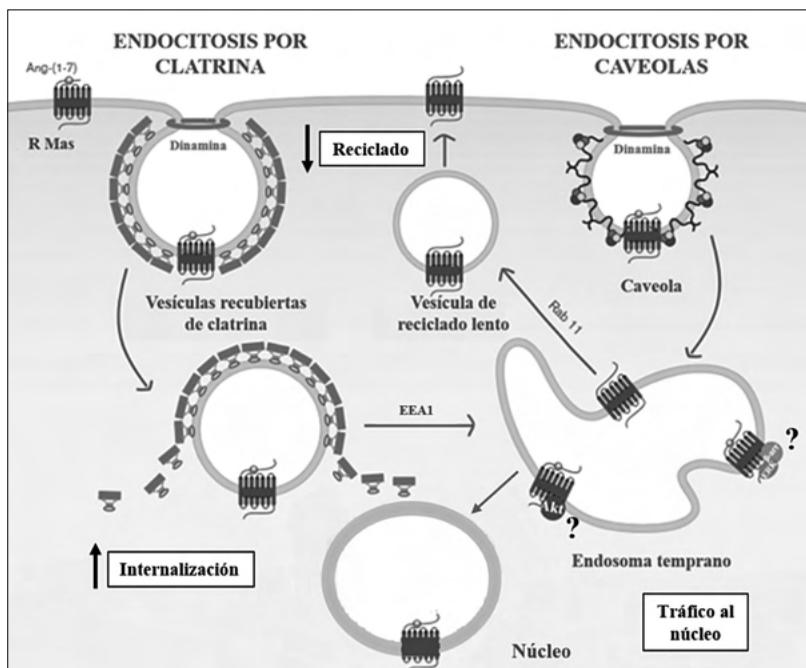


Figura 1. Tráfico de R Mas en neuronas de tallo cerebral de ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

lo cual contribuiría al desequilibrio del SRA, en detrimento del eje depresor, observado en la HTA.

La translocación del R Mas al núcleo celular en las neuronas de las ratas SHR no solo implica mayor secuestro del R al núcleo, sino que puede dar lugar a respuestas intranucleares que contribuirían al estado hipertensivo de las ratas SHR o constituirían mecanismos compensatorios.

El tráfico de los RAPG al núcleo celular y su consecuencia en la fisiología y fisiopatología celular resta aún ser esclarecido, y este es un desafío todavía mayor.

Bibliografía

- Mascolo A, Sessa M, Scavone C, De Angelis A, Vitale C, Berrino L, et al. New and old roles of the peripheral and brain renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): Focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Cardiol* 227:734-742, 2017.
- Gironacci MM, Cerniello FM, Longo Carbajosa NA, Goldstein J, Cerrato BD. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin Sci (Lond.)* 127(5):295-306, 2014.
- Gironacci MM, Valera MS, Yujnovsky I, Peña C. Angiotensin-(1-7) inhibitory mechanism of norepinephrine release in hypertensive rats. *Hypertension* 44(5):783-787, 2004.
- Siryk-Bathgate A, Dabul S, Lymperopoulos A. Current and future G protein-coupled receptor signaling targets for heart failure therapy. *Drug Des Devel Ther* 7:1209-1222, 2013.
- Low JY, Nicholson HD. Epigenetic modifications of caveolae associated proteins in health and disease. *BMC Genet* 16(1):71, 2015.
- Lee SM, Chin LS, Li L. Dysregulation of ErbB receptor trafficking and signaling in demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Mol Neurobiol* 54(1):87-100, 2017.

Guías de práctica de hipertensión global de la Sociedad Internacional de Hipertensión 2020

Autor: Dr. Gabriel D. Waisman, Profesor Titular, Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial; Médico de Planta, Clínica Médica e Hipertensión Arterial.

Institución: Universidad Austral; Instituto Cardiovascular Lezica; Médico de Helios Salud (Dr. Stamboulian), Programa de prevención cardiovascular en pacientes con HIV; Ex Jefe de Servicio de Clínica Médica (2006-2018); Ex Jefe de Sección Hipertensión Arterial (2000-2018), Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina; Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), período 2005-2007; Editor de Journal of Hypertension (versión en español).

La Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH, por su sigla en inglés) elaboró guías de hipertensión arterial (HTA) en adultos ≥ 18 años,¹ más cercanas a las normas de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Hipertensión (ESC/ESH, por sus siglas en inglés) de 2018 que de las Directrices Norteamericanas 2017. Las guías ISH tienen dos características, la primera, están escritas en un estilo conciso y fácil de leer; en segundo lugar, se centran en cuestiones prácticas relacionadas con el tratamiento de la HTA en países de «ingresos altos», así como en países de «ingresos bajos», donde el acceso a recursos para el diagnóstico y tratamiento de la HTA es limitado. En la estrategia central de tratamiento farmacológico se recomienda la combinación de bloqueantes del sistema renina-angiotensina (A) y bloqueantes de los canales del calcio (C) en el paso 1 (dosis baja) y paso 2 (dosis completa), y solo con diuréticos similares a tiazidas (D) añadido como paso 3. Se establece que los diu-

réticos similares a los tiazídicos (indapamida y clortalidona) son superiores en eficacia a los diuréticos tiazídicos como antihipertensivos.^{2,3} La decisión de desplazar los diuréticos tiazídicos o similares a los tiazídicos al paso 3 se basó en resultados de solo dos estudios; por un lado el ACCOMPLISH,⁴ en el que la combinación de benazepril más amlodipina previno los criterios de valoración cardiovasculares de manera más eficaz que la combinación de benazepril más hidroclorotiazida. El otro estudio fue el ASCOT-BPLA, en el que fue más eficaz la combinación amlodipina-perindopril que atenolol-bendroflumetiazida.⁵ Sin embargo, numerosos ensayos han demostrado el beneficio de las tiazidas o los diuréticos similares a los tiazídicos como fármacos de combinación en el tratamiento de la HTA y la prevención de las enfermedades cardiovasculares.⁶⁻⁸ En conclusión, las guías de la ISH difieren de las normativas de HTA norteamericana y europea en la elección del tratamiento farmacológico inicial.

Comentario realizado por el **Dr. Gabriel Waisman** sobre la base del artículo *2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines*, de los autores Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al., integrantes de CARIM - School for Cardiovascular Diseases, Maastricht University, Maastricht, Países Bajos. El artículo original fue publicado por *Journal of Hypertension* 38(6):982-1004, Jun 2020.

Bibliografía

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens* 38:982-1004, 2020.
2. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 21:2634-2642, 2017.
3. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, Dharmadhikari SK, Godbole AV, Kshirsagar PP, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 67:379-389, 2016.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 359:2417-2428, 2008.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366: 895-906, 2005.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.; for LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:995-1003, 2002.
7. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al.; for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363:2022-2031, 2004.
8. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens* 37:1574-1586, 2019.

Fármacos antihipertensivos y riesgo de depresión

Autora: Dra. María Victoria Ferretti, Especialista en Clínica Médica
Institución: Presidente de la Asociación de Hipertensión Arterial, Rosario, Argentina

Cada agente tiene propiedades farmacológicas específicas, incluidos selectividad de acción que depende de los subtipos de receptores, actividad simpaticomimética intrínseca, solubilidad lipídica y perfil farmacocinético. No hay estudios previos que investiguen el efecto de los antihipertensivos en relación con la depresión. La hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares están asociadas con riesgo incrementado de depresión, y permanece incierto cómo influye el tratamiento antihipertensivo en este riesgo. En este artículo, los autores tratan de dilucidar si el uso continuo de agentes antihipertensivos tiene alguna incidencia en el tiempo sobre la aparición de depresión. Se analizó el registro nacional de salud de toda la población danesa (5.4 millones de habitantes) de enero de 2005 a diciembre de 2015, para investigar sistemáticamente si los 41 antihipertensivos más usados se asociaban con aumento en la incidencia de depresión. Incluyó 3 747 190 individuos. El diseño del estudio y el tipo de análisis estadístico es parte de la metodología validada R-WAS. Los resultados a considerar fueron: el diagnóstico de trastorno depresivo en una institución psiquiátrica, o

una medida combinada de diagnóstico de depresión y uso de antidepressivos.

Se logró confirmar la hipótesis general, que postulaba que el uso continuado de bloqueantes del sistema renina-angiotensina y de antagonistas cálcicos se asocia con disminución de la incidencia de depresión, mientras que con el uso de diuréticos no se encontró tal correlación. Llamativamente, los betabloqueantes también se asociaron con reducción del riesgo de depresión. Además, se confirmó la hipótesis de los efectos diferenciales de 9 de los 41 fármacos individuales investigados, con lo que se encontró una disminución de la incidencia de depresión con enalapril, ramipril, verapamilo y sus combinaciones, amlodipina, propanolol, atenolol, bisoprolol y carvedilol. No se documentó aumento de la incidencia de depresión con ninguno de estos fármacos. Como punto débil, no tuvieron en cuenta el cumplimiento de las indicaciones médicas por parte de los pacientes.

La información de este estudio podría ser de utilidad en la prescripción de antihipertensivos en pacientes con trastornos depresivos previos o con antecedentes familiares de depresión.

Comentario realizado por la **Dra. María Victoria Ferretti** sobre la base del artículo *Antihypertensive drugs and risk of depression. A nationwide population-based study*, de los autores Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds AT, integrantes de Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, Copenhagen Affective Disorder Research Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. *El artículo original fue publicado por Hypertension 76(4):1263-1279, Oct 2020.*



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

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

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).

TEMISARTÁN

LOSARTÁN

Efecto Gradual
y Sostenido en el
Control de la HTA



TEMISARTÁN
LOSARTÁN
50
100

Presentaciones:

Temisartán 50 mg y 100 mg
x 30 comprimidos recubiertos

TEMISARTÁN
LOSARTÁN
HIDROCLOROTIAZIDA
DIUR

Presentaciones:

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





NICORVAS

VALSARTÁN 80/160mg/A/DIUR

Máxima Protección Cardiovascular



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



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



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



Creciente y predecible efecto antihipertensivo con el incremento de la dosis



Presentaciones:

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

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

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



UNA TOMA DIARIA