

Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

Vol. 3 N° 3, septiembre 2014

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

Tratamiento de la hipertensión arterial en la nefropatía diabética avanzada

Comentado por sus autores

Isoformas del cotransportador sodio/bicarbonato como un nuevo y potencial actor en la aparición de hipertrofia cardíaca durante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Óxido nítrico y AQP2 en ratas hipotiroideas: un vínculo entre la edad y la homeostasis del agua

Alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas inducidas por la deficiencia moderada de cinc durante la vida prenatal y posnatal en ratas machos y hembras

Desafíos asociados con la enfermedad arterial periférica en las mujeres

Consideraciones sobre trabajos recomendados

Presión arterial y efectos cardiovasculares de nuevos agentes antidiabéticos

Hipertensión arterial enmascarada

Riesgo cardiovascular en la población general japonesa con tratamiento antihipertensivo o sin él

Beta bloqueantes en la hipertensión: estudios y metanálisis a lo largo de los años



H

Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial





Línea Cardiometabolismo

sinergia en acción

AHORA NODIS feno 10/200

Control integral de la dislipemia

**NUEVA
PRESENTACION**

nodisfeno
ROSUVASTATINA FENOFIBRATO
10/200



● Presentaciones

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 5 mg y 30 cápsulas de Fenofibrato micronizado 200 mg

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 10 mg y 30 cápsulas de Fenofibrato micronizado 200 mg



TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

**Primera combinación de Rosuvastatina y Fenofibrato
para el tratamiento de pacientes con dislipemia mixta (IIa-IIb)**



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

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



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica

Dr. Martín Salazar

Dirección Ejecutiva

Dra. Mariela Gironacci

Consejo Editorial

Luis Juncos

Gustavo Blanco

Alejandro Aiello

Gabriel Waisman

Alejo Grosse

Nicolás Renna

Horacio Carbajal

Judith Zilberman

Roberto Ingaramo

Mario Bendersky

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Dr. Felipe Inserra

Presidente

Dr. Daniel Piskorz

Presidente Anterior

Dr. Fernando Filippini

Vicepresidente 1°

Dra. María Peral de Bruno

Vicepresidenta 2°

Dra. Judith Zilberman

Secretaria

Dr. Gustavo Blanco

Prosecretario

Dr. Marcos Marín

Tesorero

Dr. Roberto Ingaramo

Protesorero

Vocales

Dr. Mario Bendersky

Dr. Dennis Bueno

Dra. Analía Tomat

Dra. Paula Cuffaro

Dra. Mariela Gironacci

Dr. Claudio Majul

Dr. Diego Nannini

Dr. Marcelo Orías

Dr. José Aníbal Pizzorno

Dr. Nicolás Renna

Dr. Pablo Rodríguez

Dr. Martín Salazar

Tratamiento de la hipertensión arterial en la nefropatía diabética avanzada

Autores: Dr. Alfredo Wassermann¹, Dra. Cristina Patricia Grosso²
Institución: ¹Médico, Director Médico de la Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascolar Aterosclerótica (FEPREVA); ²Médica, Subdirectora FEPREVA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Introducción

La diabetes (DBT) afecta aproximadamente al 10% de la población adulta, constituye la etiología más frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) entre los pacientes que ingresan a hemodiálisis, superando la tercera parte de todos los ingresos en Europa, EE.UU. y varios países de América Latina, incluida la Argentina.¹⁻³ La hipertensión arterial (HTA) está frecuentemente asociada con la diabetes tipo 2 (DBT2), en la que se presenta como diagnóstico previo, concomitante o posterior.⁴⁻⁶ Cuando las cifras de presión arterial (PA) se elevan, se incrementa el riesgo cardiovascular (RCV) y se acelera la progresión de la ERC, en tanto que el tratamiento antihipertensivo retrasa la progresión de la ERC y disminuye el RCV.⁷ El 40% de los pacientes con DBT2 tiene nefropatía y el 20% de ellos progresará a la ERC terminal (ERCT).^{5,7,8} En los pacientes con DBT tipo 1 (DBT1), la HTA es generalmente consecuencia de la nefropatía;⁹ una vez que presentan microalbuminuria persistente, el 80% de los pacientes evolucionará a nefropatía proteinúrica si no recibe tratamiento adecuado y más del 50% progresará a ERCT. Si bien el riesgo de nefropatía es mayor en

sujetos con DBT1, la mayor prevalencia de DBT2 condiciona que la mayor parte de los pacientes con nefropatía diabética (NfD) tenga DBT2.

La prevalencia de HTA en la DBT duplica la de la población general,¹⁰ constituye el factor de mayor impacto en la progresión de la NfD y su tratamiento es la intervención más importante para disminuir la progresión de la ERC.¹¹⁻¹⁵ Las cifras elevadas de PA aceleran la progresión de la NfD y, en un círculo vicioso, el deterioro de la función renal produce incremento de la PA, mayor evolución de las lesiones vasculares y dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos.¹⁶ En las etapas finales de la NfD, la prevalencia de HTA alcanza el 90%.¹⁷

La ERC se clasifica según los niveles de filtrado glomerular (FG) y albuminuria.¹⁸ Actualmente, se recomienda estimar el filtrado glomerular (FGe) por la fórmula del MDRD-4, disponible en varios sitios web,¹⁹ preferible a la de Cockcroft-Gault, que sobreestima la función renal, y medir la relación albúmina/creatinina (o proteína/creatinina) en una muestra espontánea de orina, evitando la recolección de orina de 24 horas, que constituye una fuente frecuente de error¹⁸ (Figura 1). Consideraremos NfD avan-

Estratificación compuesta por los riesgos relativos en función del filtrado glomerular estimado y la relación albuminuria/creatininuria (KDIGO 2009)				Niveles de albuminuria/creatininuria (A/C) (mg/g)				
				A/C 1		A/C 2	A/C 3	
				Óptimo y normal-alto		Alto	Muy alto y nefrótico	
				< 10	10-29	30-299	300-1 999	≥ 2 000
Filtrado glomerular estimado (FGe) (ml/min/1.73 m ²)	Grado 1	Alto y óptimo	> 105					
			90-104					
	Grado 2	Leve	75-89					
			60-74					
	Grado 3a	Leve-moderado	75-59					
	Grado 3b	Moderado-grave	30-44					
	Grado 4	Grave	15-29					
	Grado 5	Insuficiencia renal	< 15					

Los niveles de riesgo relativo han sido agrupados en los rangos:

□ 1-8 □ 9-14 □ 15-21 □ 22-28 □ ≥ 29

Figura 1. Clasificación y niveles de riesgo de la enfermedad renal crónica.

zada al grado 3b, con FGe < 45 ml/min/1.73 m², habitualmente con albuminuria. Algunos autores describen que podría existir NfD sin proteinuria;²⁰ sin embargo, muy probablemente los pacientes con HTA y DBT asociadas presenten otras lesiones glomerulares, principalmente nefroangioesclerosis, que predomina sobre la lesión diabética.

La etiología de la HTA y la progresión de la NfD son complejas y multifactoriales. Los mecanismos principalmente involucrados son la expansión secundaria a la reabsorción de sodio incrementada por la acción de la insulina y la sobreestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) plasmático e intrarrenal, y la vasoconstricción periférica resultante de la desregulación de los factores moduladores de la resistencia vascular, tales como el incremento de los niveles de endotelina-1 y de las especies reactivas de oxígeno, y la subregulación del óxido nítrico.⁷ La exposición continuada a la sobrecarga de sodio induce cambios en el músculo liso arterial que conducen al mantenimiento de la HTA.²¹ La angiotensina II (Ang II) produce vasoconstricción periférica, desregulación de la hemodinamia renal e incremento de la reabsorción proximal de sodio.²² Aunque los niveles de renina estén generalmente disminuidos, resultan altos de manera inapropiada para el nivel de expansión y son suprimidos de manera inadecuada por la administración de sodio, por lo que los pacientes con DBT, en general, son sensibles al sodio.²³ La aldosterona contribuye a la progresión del daño renal por medio de mecanismos profibróticos y proinflamatorios,^{24,25} los cuales son inhibidos por los antagonistas aldosterónicos (AA).²⁶ Existe evidencia de producción intrarrenal de aldosterona estimulada por la Ang II, la restricción de sodio y la hiperglucemia, e inhibida por la disminución de la glucemia y la administración de antagonistas del receptor AT1 de la Ang II (ARAI), que puede explicar en parte el efecto antiproteinúrico y nefroprotector de los AA.²⁷ Este conjunto de factores produce tendencia a la HTA y a la evolución de la lesión renal.⁷ La albuminuria se relaciona también con la sensibilidad al sodio y disminuye con la restricción de esta sustancia.²⁸ Cuanto más avanzado es el deterioro del FG, la HTA será progresivamente más dependiente del volumen y, en consecuencia, sensible al sodio. La Figura 2 muestra un esquema del SRAA y los niveles de interacción farmacológica.

Definición de HTA y objetivos terapéuticos

La definición de HTA a partir de los niveles de PA sistólica (PAS) \geq 140 mm Hg o diastólica (PAD) \geq 90 mm Hg^{6,29} es arbitraria, aunque la relación

con el RCV es creciente y continua a partir de 115/75 mm Hg. En los pacientes con DBT se define HTA a partir de niveles de PAS \geq 130 mm Hg o PAD \geq 80 mm Hg en función del mayor riesgo vascular que tienen estos casos.^{5,7} En la práctica, menos de un tercio de los pacientes alcanza este nivel con el tratamiento antihipertensivo.³⁰

Los estudios iniciales que compararon diferentes niveles de PA demostraron que el tratamiento intensivo tenía mayor beneficio en comparación con el tratamiento estándar. El estudio UKPDS comparó dos niveles de PA; el grupo control tuvo valores de 154/87 mm Hg y el de tratamiento intensivo, de 144/82 mm Hg, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).¹¹ En ese estudio, el grupo con cifras menores de PA no mostró beneficios en la proteinuria, la insuficiencia renal fatal o no fatal o la duplicación de los valores de creatinina. Es necesario destacar que ambos grupos mantuvieron promedios elevados de PA, insuficientes para la prevención del RCV. Los niveles < 140/90 mm Hg, y aun menores en algunas publicaciones, han demostrado que reducen el RCV.^{31,32}

Las normativas actuales mantienen los objetivos de PA < 130/80 mm Hg tanto para la DBT1 como para la DBT2, independientemente de la presencia de nefropatía.⁴⁻⁶ Cuando el paciente presenta proteinuria > 1 g/g de creatinuria, los objetivos son aun menores (< 125/75 mm Hg). Estos parámetros surgen de los estudios clínicos aleatorizados como el UKPDS^{11,12} y el HOT.¹³ Estas investigaciones demostraron que el descenso de los niveles de PA producía beneficios en las complicaciones microvasculares y macrovasculares, aun superiores al control intensivo de la glucemia. Otros estudios demostraron que los menores niveles de PA se asocian con la disminución de la albuminuria y, consecuentemente, con una mejor evolución del daño renal.^{14,15,33,34} Los niveles inferiores de albuminuria se vinculan también con disminución de la inflamación vascular y del RCV.³⁵⁻³⁷

El incremento de la rigidez vascular, habitualmente asociado con la edad, produce tanto la elevación continua de la PAS como la disminución de la PAD a partir de los 55 a 60 años, con lo que se incrementa la presión del pulso (PP); el aumento del RCV se ha relacionado con PP > 60 mm Hg.³⁸⁻⁴⁰ Frecuentemente, es difícil alcanzar los niveles recomendados de PAS en pacientes con PP amplia sin disminuir la PAD a niveles menores de los necesarios para mantener la perfusión coronaria. En el estudio *International Verapamil SR-Trandolapril*, los pacientes con DBT tuvieron un riesgo de alcanzar el criterio de valoración final compuesto (mortalidad general, infarto no fatal o accidente cerebrovascular

no mortal) que fue mayor en el grupo con PAD < 70 mm Hg.⁴¹ En algunos trabajos se ha observado una curva en J en la asociación de la PAD con los eventos coronarios,⁴¹⁻⁴⁴ pero no para los eventos cerebrovasculares.⁴⁵ Sin embargo, varios metanálisis no hallaron esta curva en J, aunque concluyeron que el control intensivo de la PA no disminuiría los eventos coronarios, en comparación con el control habitual, pero confirmaron que la prevención de los eventos cerebrovasculares es continua, sin un nivel inferior de PA en el cual desaparezca este beneficio.⁴⁶ La determinación de los objetivos del tratamiento antihipertensivo queda en un dilema, ya que si bien la prevención de los eventos cerebrovasculares, de la progresión de la ERC y la proteinuria se benefician con niveles continuamente menores de PA hasta < 120/80 mm Hg, estos valores podrían asociarse con el incremento de los eventos coronarios, especialmente en pacientes con coronariopatía previa.⁴⁶ En el estudio IDNT, el cuartil inferior de PAS basal (< 145 mm Hg) y el cuartil inferior de PAS de seguimiento (< 134 mm Hg) presentaron menor cantidad de indicadores finales renales, aunque en los pacientes con PAS < 120 mm Hg el riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) fue mayor y los niveles de PAD < 85 mm Hg incrementaron la mortalidad CV. Los autores concluyen que el objetivo de 120/85 mm Hg resulta seguro y equilibrado para prevenir eventos renales y CV.⁴⁷ El estudio ACCORD verificó mayor cantidad de eventos en pacientes con un objetivo < 120 mm Hg con respecto a < 140 mm Hg, aunque no incluyó sujetos con NfD avanzada.⁴³ En ese ensayo se produjeron muy pocos eventos y la fuerza de la relación es escasa.⁴⁶ En cambio, otros 2 trabajos demostraron que en pacientes con nefropatía proteinúrica con FGe < 50 ml/min/1.73m² y proteinuria > 0.5 g/día, los niveles inferiores de PA retrasaron la progresión de la nefropatía.^{48,49}

En el estudio RENAAL, los niveles de PAS > 140 mm Hg se asociaron con el incremento de eventos, en comparación con una PAS < 130 mm Hg, y la PP > 60 mm Hg se correlacionó con mayor progresión de la ERC.⁵⁰ El estudio ADVANCE, que incluyó un 20% de pacientes con FGe < 60 ml/min/1.73 m², concluyó que la reducción de la PAS a niveles < 110 mm Hg se asoció con la disminución de los eventos renales, aun en individuos con niveles previos en el rango de normotensión, y sin un valor inferior para este beneficio hasta 106 mm Hg.⁵¹

Podemos concluir que la fijación de objetivos para el nivel de PA debería ser considerada individualmente, no sólo en función de las cifras actuales de PA, sino teniendo en cuenta además la edad, la sa-

lud vascular general, los antecedentes coronarios o cerebrovasculares y la persistencia de albuminuria. La prevención de la progresión de la NfD requiere niveles menores de PA que la de los eventos coronarios, pero similares a los de la prevención de los eventos cerebrovasculares. En los pacientes ancianos con PP elevada podrían permitirse niveles objetivos mayores de PAS para evitar la disminución excesiva de la PAD e impedir eventos coronarios.

Alternativas terapéuticas

Todos los pacientes con DBT deben recibir asesoramiento para adoptar hábitos saludables de vida para la protección CV y renal, como condición excluyente para alcanzar tanto los niveles deseados de PA como los objetivos del tratamiento de otros factores de riesgo.⁶ La ingesta de sodio debe ser < 2 000 mg/día, ya que las cantidades mayores han demostrado asociarse con niveles más elevados de PA, aumento de la resistencia vascular renal, flujo plasmático renal, presión capilar glomerular y fracción filtrada, conjunto de factores que influyen en el incremento de la proteinuria y que son mayores en individuos con índice de masa corporal > 25 kg/m².⁵² Inversamente, las dietas con bajo contenido de sodio producen beneficios sobre la estructura y la función cardíaca, disminuyen la incidencia de eventos cerebrovasculares, la proteinuria y la progresión del daño renal.^{53,54} En los pacientes con PA < 130/85 mm Hg y albuminuria persistente debería optimizarse el control glucémico, restringir la ingesta de sodio a menos de 2 000 mg/día y una restricción proteica a 0.8 g/kg del peso ideal, ya que la ingesta proteica se asocia con hiperfiltrado y proteinuria.⁷ Cuando persista la albuminuria podrá indicarse un inhibidor del SRAA como nefroprotector, aun con niveles normales de PA y DBT2, aunque esto parece ser más discutible en la DBT1.^{55,56}

El tratamiento antihipertensivo disminuye la velocidad de declinación del FG.^{14,57,58} Los metanálisis muestran que la mayor parte de los efectos beneficiosos de los antihipertensivos se relacionan con la disminución de la PA en pacientes con DBT o sin ella.^{32,59} Los fármacos que mostraron mayor eficacia para disminuir la velocidad de la progresión de la NfD son los inhibidores del SRAA, tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como los ARAII.⁶⁰⁻⁶³

La reducción de la albuminuria es un objetivo adicional del tratamiento antihipertensivo, de enorme relevancia en la terapéutica de la NfD para obtener nefroprotección. El descenso de la PA se asocia generalmente con disminución de la albuminuria, y los inhibidores del SRAA reducen los valores de albuminuria más que otras drogas para

el mismo nivel de PA, al interferir con mecanismos hemodinámicos, profibróticos y proinflamatorios; la albuminuria es un factor subrogante de la progresión de la ERC ligado a los niveles de PA,⁷ la albúmina ultrafiltrada es reabsorbida por el túbulo, lo que desencadena una cascada inflamatoria profibrótica túbulo-intersticial.⁶⁴ La albuminuria de bajo grado (microalbuminuria) en el paciente con DBT1 se asocia con mecanismos hemodinámicos intrarrenales e hiperfiltración glomerular en las etapas tempranas de la NfD. Por este motivo, la inhibición del SRAA es central en la estrategia terapéutica de la protección renal en la DBT^{60,62-65} y los efectos más destacados se observaron sobre la evolución de la nefropatía.^{60,61} El tratamiento antihipertensivo en la NfD requiere múltiples drogas. La evidencia sugiere la indicación inicial de un inhibidor del SRAA dirigido a los objetivos de PA, albuminuria y progresión de la ERC.⁵

Los trabajos que incluyeron una extensa cantidad de pacientes con nefropatías proteinúricas avanzadas demostraron que la administración de un inhibidor del SRAA retrasaba el deterioro del FG en forma independiente de los beneficios adjudicables a la disminución de la PA.^{62,63,66} Uno de los primeros estudios comparativos mostró menor tasa de progresión con captopril en comparación con atenolol en pacientes con DBT1.⁶⁰ Se obtuvieron efectos similares en sujetos con DBT2 tratados con irbesartán.⁶² Varias investigaciones posteriores con inhibidores del SRAA demostraron que la disminución en la tasa de progresión no podía explicarse solamente por el descenso de la PA, y la indicación de IECA o ARAII se ha convertido en la terapia antihipertensiva estándar para los pacientes con NfD. Las normativas coinciden en que el tratamiento de la HTA en el paciente con DBT debe iniciarse con fármacos que interfieran con el SRAA, tales como los IECA o los ARAII.^{4,5,60-63} La integración de los resultados de los estudios que evaluaron los IECA o los ARAII para el tratamiento de la HTA en pacientes con DBT2 destacan las ventajas de ambos grupos como indicación de primera elección, sin superioridad relativa de alguno de ellos, especialmente en pacientes con proteinuria persistente, aun cuando los niveles promedio de PA alcanzados en la mayor parte de los estudios se hallaban en rangos de 139 a 145/74 a 84 mm Hg, superiores a los objetivos propuestos por las recomendaciones.⁷

El estudio RENAAL mostró que mientras el losartán reducía la proteinuria un 35%, el atenolol tendía a incrementarla; esta diferencia se asoció con una disminución del 16% en la progresión a los eventos finales renales; el losartán también disminuyó el riesgo renal y la tasa de hospitalizaciones

por insuficiencia cardíaca, pero no la mortalidad o el objetivo compuesto de RCV.⁶³ En el estudio LIFE, la reducción de la proteinuria fue del 33% con losartán frente al 15% con atenolol, lo que se vinculó con una disminución de eventos CV.⁶⁶ En el estudio IDNT,⁶⁴ el irbesartán en dosis de 300 mg y la amlodipina en dosis de 10 mg redujeron la PA en forma similar, pero la proteinuria disminuyó un 33% y 6%, respectivamente, asociándose con menor progresión de la ERC (aun después de ajustar por el nivel de PA), aunque no disminuyó el riesgo de ERCT o de muerte. En el estudio IRMA, que incluyó pacientes con DBT2 con microalbuminuria, el grupo asignado a irbesartán presentó menor progresión a macroalbuminuria,⁶⁷ lo que demostró la eficacia en la prevención, incluso en etapas previas a la nefropatía manifiesta. En consecuencia, un 20% de los beneficios de los ARAII en pacientes con DBT han sido relacionados con la mayor reducción de la proteinuria.

El estudio ACCOMPLISH comparó la administración de benazepril asociado con hidroclorotiazida o con amlodipina en pacientes diabéticos con nefropatía (creatininemia media: 1.58 mg/dl); en estos pacientes de alto riesgo se observó mayor preservación del FG en el grupo con amlodipina, aunque las diferencias en los niveles de PA podrían explicar al menos parte del efecto; en sujetos con NfD, la diferencia no fue significativa.⁶⁸ El estudio GUARD, que comparó las mismas asociaciones, halló que la combinación de un IECA más una tiazida producía mayor disminución de la proteinuria.⁶⁹

La indicación de un diurético adaptado al nivel de función renal actúa sobre la sensibilidad al sodio, los niveles de PA y previene la hiperpotasemia inducida por drogas que actúan sobre el SRAA, incrementando, además, el efecto antiproteinúrico.^{69,70} Las tiazidas podrían relacionarse con alteraciones metabólicas, aunque las dosis bajas indicadas actualmente producen efectos leves, que se reducen más aún evitando la hipopotasemia.⁷¹ La clortalidona demostró algunas ventajas comparativas con respecto a la hidroclorotiazida.⁷² En pacientes con FGe < 30 ml/min/1.73m² deberían preferirse los diuréticos de asa, sin olvidar que la corta vida media de la furosemida suele requerir al menos dos tomas diarias.

Los beta bloqueantes sólo deberían utilizarse en pacientes con antecedentes coronarios o insuficiencia cardíaca, los antagonistas del calcio (AC) serían una elección preferible para la mayoría de los pacientes, mientras otras drogas podrían indicarse en la HTA refractaria.⁷⁰ Los AC no dihidropiridínicos reducen la proteinuria, en tanto que los dihidropiridínicos podrían incrementarla.¹³ La mayor parte de

los pacientes hipertensos refractarios tienen expansión de volumen, que podría resolverse con el ajuste de la ingesta de sodio y la indicación de diuréticos.⁷³

La proteinuria persistente en los pacientes tratados con un inhibidor del SRAA se asocia con peor evolución renal; en consecuencia, se exploraron las hipótesis de inhibir el SRAA con dosis mayores del mismo fármaco o combinando drogas que actúen sobre el SRAA en distintos niveles. Sin embargo, pocos estudios evaluaron estas modalidades en una cantidad suficiente de pacientes con DBT por períodos adecuados como para obtener información acerca de los efectos en la supervivencia renal. Aunque la asociación de un IECA o un ARAII con un diurético o un AC disminuye más la PA que cuando se administran dosis mayores del inhibidor del SRAA o una combinación de fármacos de estos grupos,⁷⁴ estas estrategias logran una mayor reducción de la proteinuria.⁷⁵

Un estudio evaluó la utilidad de administrar 20 mg, 40 mg y 60 mg diarios de lisinopril agregado a furosemida de liberación prolongada en pacientes con DBT1.⁷⁶ La dosis de 40 mg logró una mayor disminución de la albuminuria pero no la superior, si bien el protocolo resultó muy breve para evaluar la nefroprotección. En otro trabajo, la administración de 80 mg/día de lisinopril permitió que el 71% de los pacientes alcanzara una PAS < 130 mm Hg vinculada con una disminución de la albuminuria, aunque el 14% de los sujetos presentó hiperpotasemia y el 2%, hipotensión.⁷⁷

Las dosis supramáximas de ARAII permitirían mayor inactivación del SRAA intrarrenal.⁷⁸ Si bien las dosis únicas máximas de ARAII no producen bloqueo de los efectos de la Ang II durante 24 horas, este efecto se extendería al administrar dosis supramáximas de algunos de ellos (con telmisartán, pero no con losartán) o al combinarlos con un IECA.⁷⁹

La administración de 150 mg y 300 mg de irbesartán produjo descensos similares de la PA, aunque una menor proporción de pacientes con DBT en el grupo con la dosis mayor progresaron a NfD.⁶⁶ Posteriormente, la dosis de irbesartán se incrementó hasta 900 mg, con lo que se obtuvo una reducción adicional de la albuminuria, la cual era mayor cuanto mayor el nivel inicial, sin que se registrara riesgo de hiperpotasemia.⁸⁰ Es de destacar que en este estudio, en todos los rangos de dosis, la natriuria fue > 200 mmol/día, lo que pone de manifiesto una elevada ingesta de sodio que, *per se*, promueve la proteinuria. El estudio DROP mostró reducciones mayores de la albuminuria y de la PAS en pacientes con DBT2 con el uso de dosis elevadas de valsartán, de hasta 640 mg.⁸¹ Con dosis supramáximas de candesartán se obtuvieron resultados similares.^{82,83} Un

ensayo de 3.7 años de seguimiento concluyó que las dosis supramáximas, tanto de lisinopril como de losartán, disminuían la proteinuria en pacientes con ERC y sin DBT y, en forma concomitante, los indicadores finales renales.⁸⁴ Los efectos del telmisartán en dosis de 80 mg y del valsartán en dosis de 160 mg fueron comparados en un estudio que incluyó 885 pacientes con NfD. Se observaron resultados similares con ambos fármacos en los indicadores CV y renales; el efecto antiproteinúrico se asoció con el nivel de descenso de la PA, aunque también en este estudio la excreción de sodio fue muy elevada (> 180 mmol/día).⁸⁵

Un tercio de la generación de Ang II renal en los pacientes con dieta hiposódica se realiza por vías alternativas a la ECA; la proporción podría ser mayor aun en pacientes con NfD.^{86,87} La Ang II intrarrenal disminuye con la administración de ARAII, aunque aumenta la Ang II plasmática. La combinación de dosis submáximas de IECA y ARAII disminuye la AII intrarrenal, en comparación con dosis máximas de las drogas únicas,⁸⁸ y estimula la producción de ECA2, que incrementa la producción de angiotensina 1-7, con acciones vasodilatadoras, antifibróticas y natriuréticas⁸⁹ (Figura 2).

Los trabajos iniciales con la asociación de IECA y ARAII, de breve duración y que incluyeron pocos pacientes, mostraron mayor reducción en los niveles de la PA y de la proteinuria.^{76,80,90} La inhibición en otro nivel del SRAA en sujetos con proteinuria persistente con dosis máximas de IECA o ARAII permite disminuir la proteinuria.⁹¹ El estudio CALM II comparó el agregado de candesartán con la duplicación de la dosis habitual de lisinopril, con resultados similares para la PA y la albuminuria al año, aunque la duración fue breve para evaluar resultados sobre la prevención del riesgo renal y CV.⁹² El estudio ONTARGET⁹³ incluyó cantidad suficiente de pacientes por un período prolongado, comparó en tres grupos la administración de dosis máximas recomendadas de ramipril (10 mg) con las de telmisartán (80 mg) y con la asociación en pacientes con RCV elevado; aunque la comparación entre fármacos no mostró diferencias, la combinación produjo mayor frecuencia de hiperpotasemia, declinación del FG y eventos CV. En análisis posteriores, estos eventos fueron adjudicados, al menos parcialmente, a las bajas cifras de PA. Los resultados no fueron concluyentes en pacientes con alto riesgo renal (diabetes, albuminuria, hipertensión), aunque mostraron menor progresión de la albuminuria, por cuanto los autores concluyeron que no debía indicarse esta asociación en pacientes con bajo riesgo y que se requerían otros estudios en individuos con NfD.^{93,94} Otras investigaciones verificaron que la

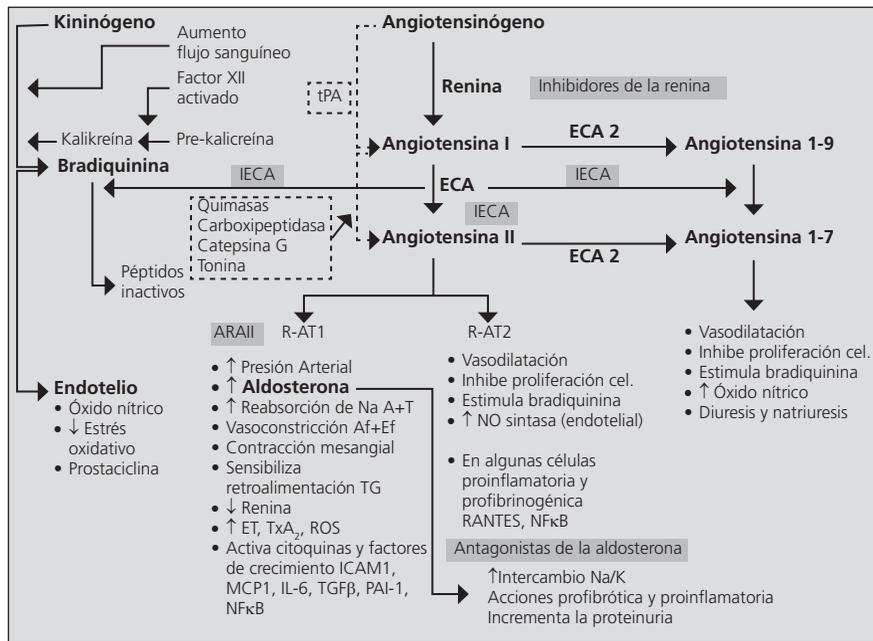


Figura 2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

asociación IECA-ARAII disminuyó la necesidad de internaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero en sujetos con infarto de miocardio reciente se observó una mayor incidencia de eventos adversos sin beneficios terapéuticos, principalmente hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal.⁹⁵ Recientemente, se publicó un estudio en el cual se comparó olmesartán con placebo durante 3.2 años de seguimiento en pacientes con NfD que recibían IECA. En el grupo tratado con olmesartán disminuyó la PA, la proteinuria y la tasa de caída del FG; sin embargo, presentó más eventos CV y no redujo los indicadores de supervivencia renal (duplicación de los niveles de creatinina o ERCT).⁹⁶ El doble bloqueo resultaría más eficaz en los estadios iniciales, lo que promueve las intervenciones tempranas en el tratamiento de la NfD, aunque se recomienda reservarla para pacientes con proteinuria elevada persistente con una única droga, controlados por un especialista entrenado.^{66,97-99}

Están en curso 3 estudios que analizan la asociación de un IECA más un ARAII: VA-NEPHRON,¹⁰⁰ LIRICO¹⁰¹ y VALID;¹⁰² se espera que los resultados permitan conocer mejor los efectos de estas combinaciones.

Recientemente se han descrito los efectos amplificadores de la renina circulante sobre la formación de Ang II y el daño tisular.¹⁰³ Los estudios iniciales con inhibidores de la renina resultan promisorios, con disminución de la PA y de la proteinuria.¹⁰⁴ En el estudio AVOID, de 6 meses de duración, la combinación de losartán y el inhibidor directo de la renina aliskiren redujo la proteinuria.¹⁰⁵ La aso-

ciación de un IECA o un ARAII con aliskiren en la prevención de eventos CV en pacientes diabéticos de alto riesgo fue evaluada posteriormente en otro ensayo de plazo más prolongado, que fue interrumpido prematuramente por la posibilidad de incrementar los eventos cerebrovasculares no fatales, las complicaciones renales, la hiperpotasemia y la hipotensión.¹⁰⁶

En resumen, las dosis supramáximas de IECA o ARAII, tanto como las combinaciones entre sí o con aliskiren, pueden lograr una mayor reducción de la proteinuria que un solo fármaco en dosis habituales, en pacientes hipertensos con ERC vinculada o no con NfD, pero el valor de la proteinuria como subrogante de nefroprotección y los resultados adversos en los estudios ONTARGET y ALTITUDE deberían inducir a que esperemos los resultados de las investigaciones en curso para decidir la indicación de esta estrategia, exceptuando pacientes muy seleccionados tratados por un especialista entrenado.

La asociación con AA, espironolactona y eplerenona ha sido explorada en algunos trabajos experimentales y pocos ensayos clínicos que sugieren mayor reducción de la proteinuria y protección renal, aunque la utilización de estas drogas en pacientes con nefropatía debe ser cuidadosamente vigilada para detectar en forma temprana el incremento de la potasemia y, eventualmente, de la creatininemia.¹⁰³ Los valores de aldosteronemia deberían descender tanto con la administración de IECA como con la de ARAII, pero en hasta el 40% de los pacientes regresa al valor previo al tratamiento (escape de al-

dosterona), lo que se relaciona con daño renal, HTA e incremento de la albuminuria.^{107,108} En pacientes que no alcanzan los objetivos de PA con IECA o ARAII, el agregado de eplerenona posibilita descensos significativos de la PA, lo que permite establecer la hipótesis de que existiría una secreción residual de aldosterona.^{109,110} El agregado de espirolactona mostró la disminución de la proteinuria, independientemente de la PA, con una variación en los niveles de esta última de forma inconstante con la asociación.²⁶ El agregado de 25 mg de espirolactona, en comparación con 100 mg de losartán, en pacientes con DBT tratados con 80 mg de lisinopril produjo mayor descenso de la proteinuria y mayor nivel de potasemia, sin cambios significativos de la PA.¹¹¹ La hiperpotasemia es frecuente cuando se asocian IECA o ARAII con AA en pacientes con ERC, aunque esto depende de la potasemia y del FG previos.¹¹² En sujetos con NfD tratados con dosis máximas de IECA, el agregado de espirolactona produjo mayor reducción de la albuminuria, en comparación con el placebo, y esta acción no pudo atribuirse al descenso de la PA.¹¹³ Una revisión sistemática de 8 estudios que evaluaron la asociación de AA con IECA o con ARAII produjo disminución de la PA y la proteinuria y una tasa de declinación del FG, con hiperpotasemia significativa en uno de los estudios, pero los autores concluyen que la evidencia no es fuerte para recomendar esta asociación, ya que aún no hay trabajos de prevención de la progresión de la ERC y de los eventos CV.¹¹⁴

Una investigación que incluyó pacientes con NfD leve halló una disminución significativa de la albuminuria con la administración de eplerenona.¹¹⁵ Sin embargo, no se dispone aún de estudios clínicos en individuos con enfermedad renal más avanzada.

La creatinemia y la potasemia deben ser controladas en los pacientes que reciban inhibidores del SRAA en uno o más niveles, AA o diuréticos a los 7 a 15 días de realizar un ajuste de dosis, o cada 3 a 6 meses en los sujetos con tratamiento estable, aun con niveles previos en un rango aceptable.⁵ Al administrar un inhibidor del SRAA se puede observar una reducción inicial del FG de hasta el 30% dentro de los 7 a 15 días, la cual se relaciona con la disminución del hiperfiltrado y no con deterioro estructural; posteriormente, el FG puede regresar a los valores previos o intermedios, y la evolución esperada es la menor velocidad de deterioro del FG. No existe acuerdo para fijar un nivel de FG que constituya una contraindicación absoluta de los inhibidores del SRAA.

Algoritmo terapéutico

Describimos a continuación un algoritmo por cumplimiento de objetivos de PA y albuminuria (Figura 3) basado en otros previamente publicados.^{116,117} La fijación de objetivos debería compartirse con el paciente.

La indicación del tratamiento antihipertensivo debería estar precedida por una evaluación del metabolismo hidrocarbonado y de la función renal, ya

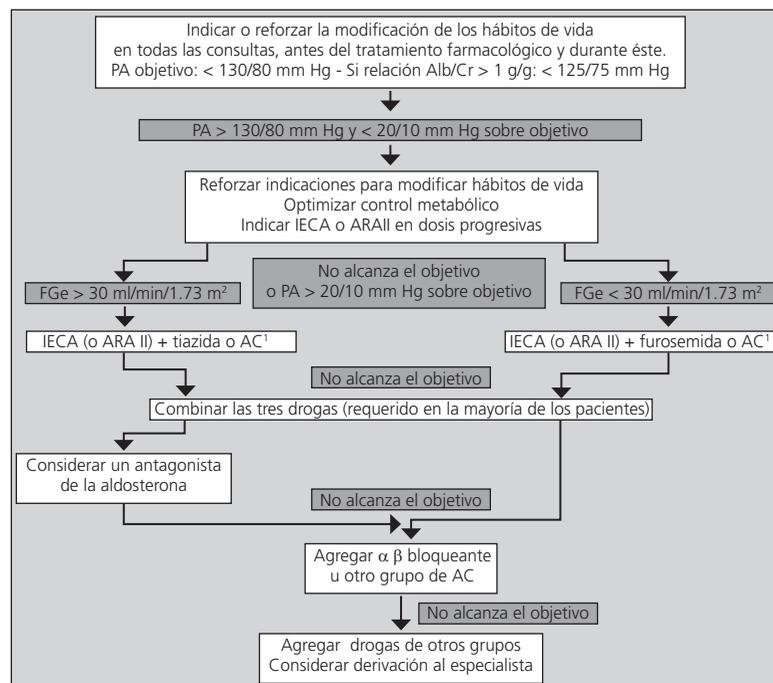


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión en el paciente con diabetes y nefropatía.

que los pacientes con mal control metabólico son más refractarios al tratamiento antihipertensivo.^{7,117} Los objetivos actualmente sugeridos por las normativas son PA < 130/80 mm Hg en todos los pacientes y < 125/75 mm Hg en los sujetos con relación albuminuria/creatininuria > 1 000 mg/g; en los individuos ancianos se fijarán objetivos más elevados para evitar eventos por hipoflujo.^{6,118,119}

Cada paso del algoritmo será evaluado a las 2 a 4 semanas de su indicación; en los pacientes ancianos, los ajustes se realizarán a intervalos mayores y con escalamiento posológico menor para evitar eventos indeseables. El incremento de la creatinemia > 30% cuando se indica o ajusta la dosis de un IECA o un ARAII inducirá la sospecha de lesión de las arterias renales. Los incrementos menores de la creatinemia pueden ser tolerados, se observa frecuentemente una remisión en períodos más prolongados manteniendo las dosis.

Los pacientes con PAS de 130 a 139 mm Hg o PAD de 80 a 89 mm Hg podrían ser tratados con modificaciones de los hábitos de vida durante un máximo de 3 meses, aunque este nivel de PA no será frecuente en sujetos con NfD avanzada. Si no se alcanzan los objetivos debería agregarse tratamiento farmacológico.

Con PAS de 140 a 149 mm Hg o PAD de 90 a 99 mm Hg se indicarán modificaciones de los hábitos de vida y tratamiento farmacológico simultáneamente. El tratamiento farmacológico inicial de los pacientes con DBT y HTA debe realizarse con IECA o ARAII en dosis submáximas, que se incrementarán progresivamente. Cuando una de estas clases no sea tolerada debería ser sustituida con la otra.

Las normativas recomiendan iniciar tratamiento con asociaciones de drogas en pacientes cuyos niveles de PA superan los objetivos en 20/10 mm Hg.^{6,118,119} El fármaco para asociar con un IECA o un ARAII podría ser un diurético o un AC. Como el diurético debe seleccionarse de acuerdo con el nivel de función renal, frecuentemente los pacientes con

nefropatía diabética avanzada requerirán un diurético de asa (furosemida o torasemida), cuando el FGe sea < 30 ml/min/1.73 m².¹¹⁸ Cuando la PA sea > 150/90 mm Hg podría iniciarse con un inhibidor del SRAA como única droga o con la asociación con AC o diuréticos adecuados al nivel de función renal. Se preferirán estos últimos si la PP es muy amplia. Frecuentemente, se necesitará la asociación de los tres grupos, inhibidor del SRAA más AC más diurético; la mayor parte de los estudios controlados ha requerido tres drogas o más para alcanzar los objetivos.⁶

En algunos pacientes con FGe > 30 ml/min/1.73 m² que no alcanzan el objetivo con la asociación entre un inhibidor del SRAA y un AC más un diurético puede agregarse un AA; en este caso, se prefiere la eplerenona, que produce menos eventos adversos o hiperpotasemia que la espironolactona, aunque la potasemia debería ser cuidadosamente evaluada con ambos fármacos.

Si no se alcanzan los objetivos de PA con las asociaciones enunciadas debería aumentarse las dosis hasta los niveles máximos de cada fármaco o agregar otros pertenecientes a otros grupos terapéuticos. Frecuentemente, en estos pacientes puede requerirse la intervención de un especialista entrenado.

La disminución de la albuminuria es un objetivo adicional al de la PA. Dada la fuerte asociación de la persistencia de la albuminuria con PA elevada, no es útil solicitar esta evaluación muy frecuentemente hasta no alcanzar los niveles objetivo de PA. En estos pacientes se revisará, además, el cumplimiento de las pautas nutricionales promotoras de proteinuria (proteínas y sodio). La indicación de dosis supramáximas de un inhibidor del SRAA o la combinación de drogas que actúan en distintos niveles de este sistema debe ser realizada cuidadosamente por un profesional entrenado, que pese la mayor frecuencia de eventos CV, la progresión de la ERC y la hiperpotasemia, en comparación con la mayor disminución de la albuminuria.

Bibliografía

1. US Renal Data System (USRDS). Annual data report: 2009. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2009. http://www.usrds.org/adr_2009.htm. Último acceso 16 de enero de 2012.
2. Stel VS, van de Lijstgaarden MW, Wanner C, Jager KJ; on behalf of the European Renal Registry Investigators. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report-a précis. NDT Plus 4:1-13, 2011
3. www.san.org.ar/docs/INFORME-PRELIMINAR-REGISTRO-2009-2010_VERSION-ESPANOL.pdf. Último acceso 16 de enero de 2011.
4. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 49 (Suppl 2):S12-S154, 2007.

5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl 1):S11-S61, 2010.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, y col. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003.
7. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 18:28-41, 2011.
8. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, y col. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or pre-diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:673-682, 2010.
9. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Johnsen K, y col. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 33:407-410, 1990.
10. Epstein M, Sowers J. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 19:403-418, 1992.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713, 1998.
12. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, y col. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412-419, 2000.
13. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155:1073-1080, 1995.
14. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, y col. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 294:1443-1447, 1987.
15. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, y col. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 346:1080-1084, 1995.
16. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, y col. Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 55:1-28, 1999.
17. Bakris G, Williams M, Dworkin L, y col. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36:646-661, 2000.
18. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, y col. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80:17-28, 2011.
19. <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>. Último acceso 16 de enero de 2012.
20. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care* 30:1998-2000, 2007.
21. Gu JW, Anand V, Shek E, y col. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 31:1083-1087, 1998.
22. Anderson F, Jung F, Ingelfinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Renal Phys* 265 (4 Pt. 2):F477-F486, 1993.
23. Price D, De'Oliveira J, Fisher N, y col. The state and responsiveness of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 12:348, 1999.
24. Jain G, Campbell RC, Warnock DG. Mineralocorticoid receptor blockers and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1685-1691, 2009.
25. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 113:267-278, 2007.
26. Lea WB, Kwak ES, Luther JM, y col. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt. *Kidney Int* 75:936-944, 2009.
27. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 46:584-590, 2005.
28. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, y col. sodium sensitivity related to albuminuria appearing before hypertension in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24:111-116, 2001.
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, y col. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25:1105-1187, 2007.
30. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291:335-342, 2004.
31. Law MR, 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.
32. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 336:1122, 2008.
33. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, y col. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
34. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, y col. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 335:1636-1642, 1996.
35. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:444-452, 2008.
36. Kalaitzidis R, Bakris G. Pathogenesis and treatment of microalbuminuria in patients with diabetes: the road ahead. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 11:636-643, 2009.
37. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 54:2164-2171, 2005.

38. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, y col. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 5:259-352, 2011.
39. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 100:354-360, 1999.
40. Russo D, Morrone LF, Brancaccio S, y col. Pulse pressure and presence of coronary artery calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:316-322, 2009.
41. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, y col. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErampil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 44:637-642, 2004.
42. Cruickshank JM. Clinical importance of coronary perfusion pressure in the hypertensive patient with left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 81:283-290, 1992.
43. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362:1575-1585, 2010.
44. Kalaitzidis R, Bakris GL. Lower blood pressure goals for cardiovascular and renal risk reduction: are they defensible? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 11:345-347, 2009.
45. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, y col. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 144:884-893, 2006.
46. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 29:1253-1269, 2011.
47. Berl T, Hunsicker L, Lewis J, y col. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 16:2170-2179, 2005.
48. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, y col. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 142:342-351, 2005.
49. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, y col. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 363:918-929, 2010.
50. Bakris G, Weir M, Shanifar S, y col. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy. *Arch Int Med* 163:1555-1565, 2003.
51. De Galan B, Perkovic V, Ninomiya T. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20:883-892, 2009.
52. Ritz E, Koleganova N, Piecha G. Role of sodium intake in the progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 19:61-62, 2009.
53. Flock MR, Kris-Etherton PM. Dietary Guidelines for Americans 2010: implications for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 13:499-507, 2011.
54. Rodriguez-Iturbe B, Correa-Rotter R. Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Expert Opin Pharmacother* 11:2687-2698, 2010.
55. Mogensen CE. Diabetic Renal Disease: The Quest for Normotension—and Beyond. *Diabetic Medicine* 12:756-769, 1995.
56. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, y col. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *Engl J Med* 361:40-51, 2009.
57. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 285:685-688, 1982.
58. Parving HH, Smidt UM, Andersen AR, y col. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 321:1175-1179, 1983.
59. Turnbull F, Neal B, Algert C, y col. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 165:1410-1419, 2005.
60. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, y col, The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993.
61. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, y col. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 60:228-234, 2001.
62. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, y col. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
63. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, y col. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
64. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 63:2254-2261, 2003.
65. 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.
66. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, y col. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 29:595-600, 2006.
67. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, y col. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001.

68. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, y col.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 375:1173-1181, 2010.
69. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, Rocha R, Purkayastha D, Davis P; GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008.
70. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. CG127. 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG127/Guidance/pdf/English>. Último acceso 16 de enero de 2012.
71. Zillich A, Garg J, Basu S, y col. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 48:219-224, 2006.
72. Wassermann A. ¿Hay que abandonar la hidroclorotiazida como diurético de elección en la hipertensión arterial? *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología* 77:152-155, 2011.
73. Calhoun DA, Jones D, Textor S, y col. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 117:e510-526, 2008.
74. Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, y col. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens* 23:883-889, 2005.
75. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, y col. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Int Med* 148:30-48, 2008.
76. Schjoedt KJ, Astrup AS, Persson F, y col. Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy: a randomised crossover trial. *Diabetologia* 52:46-49, 2009.
77. Van Buren PN, Adams-Huet B, Toto RD. Effective antihypertensive strategies for high-risk patients with diabetic nephropathy. *J Investig Med* 58:950-956, 2010.
78. Weir MR, Hollenberg NK, Zappe DH, y col. Antihypertensive effects of double the maximum dose of valsartan in African-American patients with type 2 diabetes mellitus and albuminuria *J Hypertens* 28:186-193.
79. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 41:31-36, 2003.
80. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 68:1190-1198, 2005.
81. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, y col. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 25:1921-1926, 2007.
82. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 16:3038-3045, 2005.
83. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 20:893-900, 2009.
84. Hou FF, Xie D, Zhang X, y col., Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 18:1889-1898, 2007.
85. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Böger RH, Wanner C; VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 23:3174-3183, 2008.
86. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 32:387-392, 1998.
87. Park S, Bivona B J, Kobori H, y col. Major role for ACE-independent intrarenal ANG II formation in type II diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 298:F37-48, 2010.
88. Komine N, Khang S, Wead LM, Blantz RC, Gabbai FB. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 39:159-164, 2010.
89. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, y col. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 111:2605-2610, 2005.
90. Jacobsen P, Andersen S, Jensen B, y col. Additive effect of ace inhibition and angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14:992-999, 2003.
91. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, y col. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 63:1874-1880, 2003.
92. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, y col. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 28:273-277, 2005.
93. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1547-1559, 2008.
94. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, y col. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 372:547-553, 2008.
95. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003.
96. Imai E, Chan JC, Ito S, y col; ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 54:2978-2986, 2011.

97. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110:921-927, 2004.
98. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study *Lancet* 355:253-259, 2000.
99. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393, 2003.
100. Department of Veterans Affairs; Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy VA NEPHRON-D Study: Nephropathy in Diabetes Study. Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00555217>. Último acceso 16 de enero de 2012.
101. Maione A, Nicolucci A, Craig JC, y col. Protocol of the Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardiorenal Outcomes (LIRICO) randomized trial. *J Nephrol* 20:646-655, 2007.
102. Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Preventing ESRD in Overt Nephropathy of Type 2 Diabetes (VALID). 2011. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00494715>. Último acceso 16 de enero de 2012.
103. Alfie J, Aparicio LS, Waisman GD. Current strategies to achieve further cardiac and renal protection through enhanced renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Rev Recent Clin Trials* 6:134-146, 2011.
104. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, y col. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 73:1419-1425, 2008.
105. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aiskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 358:2433-2446, 2008.
106. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1572562.shtml>. Último acceso 16 de enero de 2012.
107. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, y col. Aldosterone escape during blockade of the rennin angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 47:1936-1939, 2004.
108. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:486-492, 2007.
109. Krum H, Nolly H, Workman D, y col. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 40:117-123, 2002.
110. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, y col. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 168:1159-1164, 2008.
111. Schjoedt K, Rossing K, Juhl T, y col. Beneficial impact of spironolactone on nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70:S36-S42, 2006.
112. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris G. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 30:418-424, 2009.
113. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, y col.: Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 20:2641-2650, 2009.
114. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 51:199-211, 2008.
115. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, y col. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:940-951, 2006.
116. Wassermann A. Algoritmo terapéutico de la hipertensión en el paciente con diabetes tipo 2 y nefropatía. En Menéndez E, Elbert A. Actualización de los aspectos metabólicos y las complicaciones de los pacientes con diabetes y enfermedad renal. Diagnóstico y tratamiento. *Nefrología Argentina* 8 (Supl. 1, parte1):60-63, 2010.
117. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 86:444-456, 2011.
118. Bakris GL, Sowers JR, on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Treatment of hypertension in patients with diabetes—an update. *J Am Soc Hypertens* 4:62-67, 2010.
119. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 4:42-50, 2010.

Isoformas del cotransportador sodio/bicarbonato como un nuevo y potencial actor en la aparición de hipertrofia cardíaca durante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Autores: Dres. Verónica De Giusti y Alejandro Aiello.
Institución: Centro de Investigaciones Cardiovasculares,
Facultad de Ciencias Médicas, UNLP-CONICET, La Plata, Argentina



De Giusti y Aiello describen para SIIC su artículo **Reduced sarcolemmal expression and function of the NBCe1 isoform of the $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter in hypertrophied cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system.**

Orlowski A, Ciancio MC, Caldiz CI, De Giusti VC, Aiello EA, editado en *Cardiovascular Research* 101:211-219, 2014.

La colección en papel de *Cardiovascular Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2014. EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE, Scopus y **SIIC Data Bases**.

El citado trabajo de investigación demostró la implicancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en las alteraciones de las isoformas del cotransportador sodio/bicarbonato (NBC) cardíaco durante la aparición de la hipertrofia cardíaca (HC) en ratas espontáneamente hipertensas (REH).

El NBC presenta dos isoformas funcionales en el corazón: el NBCe1 (electrogénico; $1\text{Na}^+/2\text{HCO}_3^-$) y el NBCn1 (electroneuro; $1\text{Na}^+/1\text{HCO}_3^-$). Ambas isoformas regulan el pH intracelular (pH_i) y el Na^+ intracelular (Na_i^+). Adicionalmente, el NBCe1 genera una corriente aniónica que participa en la repolarización del potencial de acción cardíaco (PAC). Es importante destacar que la participación de ambas isoformas en el aumento del Na_i^+ no es la misma: dada su diferente estequiometría, el NBCe1 introduce menos moléculas de Na^+ por cada molécula de HCO_3^- que debe introducir para elevar el pH_i , es decir, que “carga menos Na^+ en la célula” (De Giusti y col., 2011; Garciarena y col., 2013).

Anteriormente, había sido demostrado que la expresión del ARNm del NBCe1 y del NBCn1 se encontraba aumentada en modelos de HC por coartación aórtica (Yamamoto y col., 2007). En el trabajo que comentamos se demostró que la función del

NBCe1 (medida mediante “pulsos de K^+ ”) se encontraba deteriorada a pesar de que la expresión de su proteína estaba significativamente elevada. Esta aparente discrepancia pudo ser explicada por una alteración en el tráfico de la proteína a la membrana, que genera un cúmulo de NBCe1 perinuclear y una disminución de la proteína presente en la membrana del sarcolema. En coincidencia con estos resultados ha sido demostrado que la angiotensina II (Ang II) produce una disminución de la expresión del NBCe1 en la membrana plasmática de ovocitos de rana xenopus (Perry y col., 2007). En consecuencia, y de manera relevante, el deterioro en la función del NBCe1 trajo aparejado un aumento en la expresión y en la función del NBCn1. Con el uso de anticuerpos específicos contra el NBCe1 se demostró la participación equitativa de NBCe1 y NBCn1 durante la recuperación de la acidosis en las ratas Wistar normotróficas, y la disminución de la capacidad total para recuperarse de la acidosis en las ratas REH, sumada a la ausencia casi total de participación del NBCe1.

Finalmente, los autores muestran que el tratamiento crónico de las ratas REH con losartán (inhibidor de los receptores AT1) fue capaz de prevenir tanto la aparición de HC como las alteraciones en las isoformas del NBC, lo que implicó a la Ang II

en los cambios del NBC encontrados en las ratas REH. Al confirmar estos resultados, en el trabajo se demuestran los mismos cambios en la expresión y en la función del NBCe1, pero en ratas Wistar tratadas durante un mes con Ang II, comprometiendo directamente la hormona en las alteraciones del NBC durante la aparición de HC.

Los resultados encontrados en el trabajo del Dr. Orłowski y col. demuestran una vía intracelular por la cual la Ang II, a través del deterioro en el tránsito a la membrana que produce sobre el NBCe1, y su consecuente falta de función, lleva a la sobreexpresión y activación del NBCn1. Este remodelado de las isoformas del NBC parecería tener consecuencias perjudiciales para el miocito cardíaco, que favorecerían la aparición de HC. Por una parte, el incremento en la actividad del NBCn1 genera aumento en el Na^+_i , situación que, como ha sido ampliamente demostrado para otros tipos de

sobrecarga de Na^+ , lleva a una activación del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ en su forma inversa (NCXr), generando una sobrecarga de Ca^{2+}_i , principal mediador de las vías prohipertróficas (Cingolani y col., 2008; Nakamura y col., 2008; Cingolani y col., 2013). Sumado a la sobrecarga de Ca^{2+} por hiperactividad del NBCn1, la disminución en la función del NBCe1 genera una reducción de corriente aniónica durante la repolarización del PAC, lo que lleva a su alargamiento, conocido factor de predisposición para la producción de eventos arrítmicos en los corazones hipertróficos.

En conclusión, Orłowski y col. proponen el NBC como un nuevo y potencial actor en la aparición de HC durante la activación del SRAA, abriendo las puertas a nuevas investigaciones con el objetivo final de encontrar un tratamiento eficaz para la enfermedad responsable de la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial.

Bibliografía

- Cingolani HE, Pérez NG, Aiello EA, Ennis IL, Garciarena CD, Villa-Abrille MC, Dulce RA, Caldiz CI, Yeves AM, Correa MV, Nolly MB, and Chiappe de Cingolani G. Early signals after stretch leading to cardiac hypertrophy. Key role of NHE-1. *Front Biosci* 13:7096-7114, 2008.
- Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, and Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 15:H175-182, 2013.
- De Giusti VC, Orłowski A, Villa-Abrille MC, De Cingolani GE, Casey JR, Alvarez BV, and Aiello EA. Antibodies against the cardiac sodium/bicarbonate co-transporter (NBCe1) as pharmacological tools. *Br J Pharmacol* 164:1976-1989, 2011.
- Garciarena CD, Ma YL, Swietach P, Huc L, and Vaughan-Jones RD. Sarcolemmal localisation of Na^+/H^+ exchange and $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ co-transport influences the spatial regulation of intracellular pH in rat ventricular myocytes. *J Physiol* 591:2287-2306, 2013.
- Nakamura TY, Iwata Y, Arai Y, Komamura K, and Wakabayashi S. Activation of Na^+/H^+ exchanger 1 is sufficient to generate Ca^{2+} signals that induce cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 103:891-899, 2008.
- Perry C, Le H, and Grichtchenko I. ANG II and calmodulin/CaMKII regulate surface expression and functional activity of NBCe1 via separate means. *Am J Physiol Renal Physiol* 293:F68-77, 2007.
- Yamamoto T, Shirayama T, Sakatani T, Takahashi T, Tanaka H, Takamatsu T, Spitzer KW, and Matsubara H. Enhanced activity of ventricular $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ cotransport in pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H1254-1264, 2007.

Óxido nítrico y AQP2 en ratas hipotiroideas: un vínculo entre la edad y la homeostasis del agua

Autora: Dra. Andrea Fellet

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



Fellet describe para SIIC su artículo **Nitric oxide and AQP2 in hypothyroid rats: a link between aging and water homeostasis.**

Sarati LI, Toblli JE, Martínez CR, Uceda A, Feldman M, Balaszczuk AM, Fellet AL, editado en *Metabolism* 62:1287-1295, 2013.

La colección en papel de *Metabolism* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2014. Indizada por Scopus y **SIIC Data Bases.**

El hipotiroidismo es una enfermedad crónica multisistémica de presentación gradual, con síntomas inespecíficos que frecuentemente incluyen alteraciones en las funciones cardiovascular y renal. Su incidencia varía de acuerdo con el sexo y la edad, y la fisiopatología aún no ha sido totalmente esclarecida. El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos de la edad sobre la función renal en ratas hipotiroideas adultas y evaluar la participación del óxido nítrico (NO) y la acuaporina tipo 2 (AQP2) en los trastornos renales inducidos por el hipotiroidismo que se asocian con el avance de la edad. El impacto del hipotiroidismo sobre la velocidad de filtrado glomerular (VFG) es variado y depende de la cepa, el sexo del animal y de las condiciones ambientales. Los animales adultos no mostraron cambios en el VFG, el volumen urinario (Vu), ni la osmolaridad (Osm) plasmática, en comparación con las ratas jóvenes. Sin embargo, hubo una disminución de la Osm urinaria, el *clearance* osmolar (Closm) y la ingesta de agua, asociada con la adultez. La falta de variación en la concentración de sodio urinario y en la fracción de excreción de sodio (FENa) indicaría una alteración en el mecanismo de concentración urinaria en los animales adultos. Esta habilidad reducida no estaría relacionada con el sistema del NO medular ni con las AQP2, lo que sugiere que estarían involucrados otros transportadores.

En este trabajo se mostró que los animales hipotiroideos presentaron una respuesta bifásica dependiente de la edad. Las ratas jóvenes tuvieron poliuria y mayor VFG sin cambios en la ingesta de agua. Estos animales presentaron mayor excreción urinaria de sodio y FENa, sin cambios en la Osm urinaria y el Closm. Por el contrario, las ratas hipotiroideas adultas

presentaron una disminución del Vu acompañado de una reducción de la ingesta de agua y del VFG, lo que demuestra claramente deterioro de la función renal. Los efectos deletéreos del hipotiroidismo parecen ser más pronunciados con la edad.

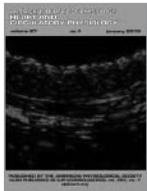
Estos hallazgos sugieren que el hipotiroidismo también induce una respuesta bifásica en la actividad de la NOS, opuesta a la producción de orina en función de la edad del animal, con el fin de mantener la homeostasis del agua. Los cambios en la actividad de la NOS medular podrían deberse a los menores niveles de proteína eNOS en ratas hipotiroideas jóvenes. Sin embargo, el aumento de la actividad de la NOS en animales hipotiroideos adultos se debería a una menor expresión de caveolina 3. La modulación de la actividad de la enzima por las caveolinas parece ser más relevante que la alteración de la expresión de la enzima en la edad adulta. También, hubo un incremento en los niveles de proteína AQP2 en las ratas hipotiroideas jóvenes y adultas. Sin embargo, esta proteína se encuentra de forma diferencial en la célula principal del conducto colector renal, y es dependiente de la edad.

El canal de agua de AQP2 se localiza principalmente en la membrana apical en los animales hipotiroideos jóvenes; en las ratas hipotiroideas adultas se ubica principalmente en el citoplasma, lo cual sugiere que sería un canal de agua no funcional. El Vu aumentó en los animales jóvenes, pero disminuyó en los adultos, mientras que la AQP2 es reclutada a la membrana en los animales jóvenes más que en los adultos. Sugerimos, entonces, una posible relación entre el envejecimiento, el hipotiroidismo y el manejo del agua, que implicaría alteraciones de la biodisponibilidad del NO.

Alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas inducidas por la deficiencia moderada de cinc durante la vida prenatal y posnatal en ratas machos y hembras

Autora: Analía Lorena Tomat

Institución: Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, IQUIMEFA-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Tomat describe para SIIC su artículo **Morphological and functional effects on cardiac tissue induced by moderate zinc deficiency during prenatal and postnatal life in male and female rats.**

Tomat AL, Juriol LV, Gobetto MN, Veiras LC, Mendes Garrido Abregú F, Zilberman J, Fasoli H, Elesgaray R, Costa MÁ, Arranz CT, editado en *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 305(11):H1574-83, 2013. doi: 10.1152/ajpheart.00578.2013. Epub 2013 Sep 27.

La colección en papel de *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2014. Indizada por PubMed, Biosis Previews y **SIIC Data Bases**.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbimortalidad en las sociedades modernas;¹ pueden demorar décadas en evolucionar y manifestarse pero, de acuerdo con la teoría de la programación fetal, su origen puede hallarse en la vida prenatal e incluso en la infancia.²

La ingesta inadecuada de micronutrientes, como el cinc, durante el crecimiento constituye un problema de salud importante en los países desarrollados y en vías de desarrollo, particularmente en embarazadas, lactantes y niños que tienen una dieta desequilibrada. En nuestro país, el 52% de las embarazadas y el 15.8% de los niños de entre 6 meses y 5 años presentan ingesta inadecuada de cinc.³ Mientras que, a nivel mundial, se ha estimado una prevalencia del 20.5% de ingesta inadecuada de este mineral.⁴

Por lo tanto, resulta de gran interés el estudio de este desequilibrio nutricional durante las etapas críticas del desarrollo. Previamente, hemos demostrado que las ratas macho sometidas a la deficiencia moderada de cinc durante el crecimiento prenatal y posnatal presentan bajo peso al nacer, elevada presión arterial (PA) e inadecuada función renal en la adultez.^{5,6} Posteriormente, observamos que dichas alteraciones renales ya se manifiestan en etapas tempranas de la vida.⁷

Por otra parte, el tejido cardíaco resulta ser también muy sensible a la deficiencia de cinc. Se ha demostrado una asociación entre las bajas concentraciones de cinc en sangre y el infarto agudo de miocardio, la miocardiopatía dilatada, la arritmia y las enfermedades coronarias.^{1,8,9}

Recientemente hemos informado los efectos de la deficiencia moderada de cinc durante la vida fetal, la lactancia y el crecimiento luego del destete sobre la morfología y la función cardíaca de ratas machos y hembras de 6, 21 y 81 días de vida.¹⁰ Para ello, ratas Wistar hembras recibieron, desde el inicio de la preñez hasta el destete de sus crías: dieta de control (30 ppm de cinc, dosis diaria recomendada para roedores en crecimiento) o dieta baja en cinc (8 ppm de cinc). Posteriormente, un grupo de crías machos y hembras nacidas de madres bajas continuaron con dieta baja o de control hasta la adultez (81 días). Las crías de madres de control recibieron dieta de control.

Los resultados de este estudio demuestran que la deficiencia moderada de cinc durante períodos críticos del desarrollo induce alteraciones permanentes de la estructura cardíaca que, a largo plazo, resultan en la programación de una capacidad funcional reducida en la vida adulta.

La deficiencia fetal y posnatal de cinc altera el desarrollo del miocardio durante la primera semana

de vida, un período de transición importante entre los procesos de hiperplasia y de hipertrofia celular. Esto se pone de manifiesto, en los animales machos y hembras deficientes de 6 días de vida, por un incremento marcado del número de células apoptóticas cardíacas y el consecuente remodelado hipertrófico de los miocitos.

Sin embargo, en la vida adulta, los machos expuestos a esta restricción durante toda la vida presentan incremento de la PA sistólica (PAS), peso cardíaco más bajo y menor diámetro de sus miocitos. Mediante ecocardiograma determinamos que estos animales muestran también una distensión del ventrículo izquierdo en la diástole y una disminución de la contractilidad sistólica, debido al menor espesor ventricular y a los valores más bajos de fracción de eyección y de acortamiento. Por lo tanto, estos cambios en la estructura y la función ventricular no le permitirían al corazón compensar adecuadamente la sobrecarga de presión.

Por otra parte, el aumento de la PAS no pudo ser evitado en aquellos animales que recibieron un aporte adecuado del mineral a partir del destete. Sin embargo, podrían compensar mejor el aumento de la PA, dado que no presentan alteraciones importantes de la función y la morfología cardíaca.

Más aun, se observa un remodelado hipertrófico de las arterias coronarias en los machos deficientes, posiblemente como respuesta adaptativa al incremento observado de la PA.

Por lo tanto, el corazón no sería el responsable del incremento de la PAS observado en las crías machos deficientes. Por el contrario, nuestros antecedentes sugieren que el origen estaría dado a nivel renal y vascular.⁵⁻⁷

Como se ha demostrado en otros modelos de programación fetal de hipertensión arterial, las hembras presentan un estado cardiovascular protegido;^{11,12} no muestran alteraciones de la PAS, los cambios morfológicos cardíacos son más leves que en los machos y no generan alteraciones de la función ventricular. Por lo tanto, podemos sugerir que las diferencias innatas de sexo, así como las diferencias en los perfiles hormonales, determinarían que los machos son más susceptibles a esta deficiencia que las hembras.

Los resultados de este trabajo refuerzan la importancia de optimizar la atención prenatal y posnatal para mejorar la prevención de ECV. A pesar de que existe amplia literatura que estudia la programación fetal y neonatal de ECV basada en estudios con animales, se requieren más investigaciones epidemiológicas para demostrar estos mecanismos en los seres humanos.

Bibliografía

1. Little PJ y col. Zinc and cardiovascular diseases. *Nutrition* 11-12:1050-1057, 2010.
2. Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci* 13-14:417-421, 2011.
3. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. ENNyS 2010. Buenos Aires. http://www.msal.gov.ar/promin/publicaciones/pdf/la_alimentacion_de_los_ninos_menores_de_2_anos.pdf.
4. Wuehler SE y col. Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates. *Public Health Nutr* 7:812-819, 2005.
5. Tomat AL y col. 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* 2:R543-9, 2008.
6. Tomat A y col. Exposure to zinc deficiency in fetal and postnatal life determines nitric oxide system activity and arterial blood pressure levels in adult rats. *Br J Nutr* 3:382-389, 2010.
7. Tomat AL y col. Mild zinc deficiency in male and female rats: Early postnatal alterations in renal nitric oxide system and morphology. *Nutrition* 3:568-573, 2013.
8. Kazemi-Bajestani SM y col. Serum copper and zinc concentrations are lower in Iranian patients with angiographically defined coronary artery disease than in subjects with a normal angiogram. *J Trace Elem Med Biol* 1:22-28, 2007.
9. Soinio M y col. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 3:523-528, 2007.
10. Tomat AL y col. 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):H1574-83, 2013. doi: 10.1152/ajp-heart.00578.2013.
11. Ojeda NB y col. Estrogen protects against increased blood pressure in postpubertal female growth restricted offspring. *Hypertension* 4:679-685, 2007.
12. Ojeda NB y col. Testosterone contributes to marked elevations in mean arterial pressure in adult male intrauterine growth restricted offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2:R758-63, 2007.

Desafíos asociados con la enfermedad arterial periférica en las mujeres

Autor: Dr. Gabriel Waisman

Institución: Médico clínico, jefe de los Servicios de Clínica Médica y de Hipertensión Arterial, Hospital Italiano; ex presidente de la SAHA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Gabriel Waisman describe para SIIC su artículo **Challenges associated with peripheral arterial disease in women**, de Barochiner J, Aparicio LS, Waisman GD, editado en *Vascular Health and Risk Management* 10:115-28, 2014. La colección en papel de *Vascular Health and Risk Management* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2014. Indizada por PubMed, Biosis Previews y **SIIC Data Bases**.

La enfermedad arterial periférica (EAP) es un trastorno cada vez más reconocido que se asocia con deterioro funcional, empeoramiento de la calidad de vida, aumento del riesgo de eventos isquémicos cardiovasculares y mayor riesgo de mortalidad total y cardiovascular. Aunque estudios anteriores sugirieron que la EAP era más común en los hombres, los últimos informes sobre la base de pruebas más sensibles han demostrado que la prevalencia de EAP en las mujeres es al menos igual que en los hombres, si no mayor.

La EAP tiende a presentarse de forma asintomática o con síntomas atípicos más frecuentemente en las mujeres que en los hombres, y se asocia con comorbilidades o situaciones clínicas que se encuentran frecuentemente o en forma exclusiva en el sexo femenino, como la osteoporosis, el hipotiroidismo, el uso de anticonceptivos orales y los antecedentes de complicaciones durante el embarazo.

Los patrones de distribución de grasa y las características vasculares diferenciales en las mujeres

pueden influir en la interpretación de los métodos de diagnóstico. Por otra parte, la tolerabilidad hacia los medicamentos utilizados habitualmente en pacientes con EAP relacionada con el sexo, las diferencias en la distribución de factores de riesgo entre hombres y mujeres y las respuestas a distintos procedimientos de revascularización en los hombres y las mujeres deben ser tenidos en cuenta para el tratamiento adecuado de la enfermedad. Todos estos aspectos plantean importantes desafíos asociados con la EAP en las mujeres.

Es de destacar que las mujeres, en general, han estado subrepresentadas en los estudios de investigación. Como consecuencia, varios desafíos vinculados con el sexo, en relación con cuestiones de diagnóstico y de tratamiento, deben ser tenidos en cuenta para enfrentar con eficacia este importante problema de salud. La EAP es una enfermedad cada vez más común entre las mujeres, y se espera que su incidencia aumente en los próximos años.

Presión arterial y efectos cardiovasculares de nuevos agentes antidiabéticos

Autor: Dr. Mario Bendersky

Institución: Médico, profesor de la Cátedra de Farmacología Aplicada, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Aproximadamente el 70% de los pacientes diabéticos tiene hipertensión arterial. Esta coexistencia duplica el riesgo de accidente cardiovascular, enfermedad cardiovascular y retinopatía; además, el riesgo de enfermedad renal crónica se eleva 5 a 6 veces.

Los entes reguladores, como la *Food and Drug Administration* estadounidense, presionan a la industria farmacéutica para diseñar estudios en los que las nuevas drogas antidiabéticas prueben no sólo eficacia en el control glucémico, sino también eficacia preventiva de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Los fármacos clásicos, como insulinas y sulfonilureas, se asocian con hipoglucemia y aumento de peso, sin efectos sobre la presión arterial. Las tiazolidindionas inducen edemas y aumento de peso y favorecen la incidencia de insuficiencia cardíaca en algunos pacientes. La metformina puede inducir acidosis láctica en sujetos con insuficiencia cardíaca o renal.

Los tres grupos de antidiabéticos más nuevos son los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa renal (*SGLT2 inhibitors*), los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (rec GLP-1) y los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4); los dos últimos están basados en aumentar los niveles de incretinas.

Los inhibidores SGLT2 bloquean la reabsorción de la glucosa filtrada, de allí el efecto hipoglucemiante de la dapaglifozina, la canaglifozina y otros. En distintos ensayos clínicos demostraron reducir la presión arterial sistólica (PAS) en un nivel similar a otras drogas antihipertensivas. El mecanismo principal parece ser el aumento de la diuresis, una pérdida de calorías que lleva a bajar de peso, y la caída de la rigidez arterial por alteración de mecanismos neuroendocrinos. Están pendientes resultados acerca de la eficacia sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Los agonistas del receptor GLP-1 inducen la secreción de insulina posprandial, reducen la glucemia posprandial y demoran el vaciado gástrico con disminución del apetito. Entre otras drogas de este grupo, la liraglutida y la exenatida han demostrado lograr reducción del peso y de la PAS, aunque incrementan la frecuencia cardíaca. Los mecanismos que explican estos cambios están relacionados con la elevación de los niveles del péptido natriurético auricular. Con estos fármacos no han finalizado todavía los estudios sobre el impacto en la morbimortalidad cardiovascular.

Otra forma de elevar la acción del GLP-1 es inhibir la DPP-4, que lo degrada. Las drogas más conocidas de este grupo (alogliptina, saxagliptina, linagliptina) están siendo estudiadas desde el punto de vista de la prevención cardiovascular, y los resultados preliminares parecen demostrar un incremento del riesgo de internaciones por insuficiencia cardíaca, hallazgos que deberán ser confirmados por investigaciones más grandes.

En una investigación se repasaron los diseños y los resultados de los principales estudios con estas nuevas drogas antidiabéticas, aunque queda claro que aún falta información sobre sus posibles efectos preventivos cardiovasculares.

Comentario realizado por el **Dr. Mario Bendersky** sobre la base del artículo *Blood pressure and cardiovascular effects of new and emerging antidiabetic agents*, Balfour PC Jr, Rodriguez CJ, Ferdinand KC, investigadores de la Division of Public Health Sciences, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Current Hypertension Reports* 16(8):455, 2014.

Hipertensión arterial enmascarada

Autor: Prof. Dr. Gustavo Blanco

Institución: Especialista consultor en Clínica Médica; profesor adjunto de Semiología, UFASTA; jefe del Servicio de Medicina Interna, Sanatorio Central EMHSA; Unidad de Hipertensión Arterial, Instituto Médico PROMETEO, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Bajo el término hipertensión arterial (HTA) enmascarada se describe el fenómeno inverso a la HTA de guardapolvo blanco. Las personas con HTA enmascarada presentan la presión arterial (PA) normal en el consultorio (< 140/90 mm Hg) o según corresponda por lesión de órgano blanco o cuadro clínico asociado con valores elevados en la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) o en la automonitorización domiciliar de la PA (AMDPA). Se calcula que una de cada 8 personas con PA normal en el consultorio queda englobada en esta forma de hipertensión.

Aunque existe información limitada acerca de la persistencia de esta situación con el tiempo, se ha comprobado que estos sujetos presentan una prevalencia mayor de lesión de órgano blanco y un incremento en la presencia de factores de riesgo metabólico que los individuos con PA normal. Además, diversos estudios han indicado que la HTA enmascarada incrementa el riesgo cardiovascular, similar a lo que sucede con la HTA dentro del consultorio y fuera de éste.

En conclusión, los estudios efectuados durante los últimos años han aportado un conjunto cada vez mayor de pruebas científicas acerca de la importancia clínica de las determinaciones de la PA fuera del consultorio, ya que éstas caracterizan con mayor exactitud la intensidad de la HTA e identifican un perfil de riesgo específico en algunos sujetos aparentemente normotensos.

Es posible que tanto la MAPA como la AMDPA aporten información útil, aun cuando no exista una elevación evidente de la PA en el consultorio, especialmente en los sujetos con varios factores de riesgo y lesión orgánica. La utilización de la MAPA añade una nueva y mejor fuente de información a la toma de la presión en el consultorio. Las discrepancias entre los valores en el consultorio y fuera de él se han traducido en cuatro modelos potenciales de pacientes respecto de la PA: normotensión, HTA sostenida, HTA de guardapolvo blanco e HTA enmascarada.

Ha habido un interés creciente en los últimos 10 años en detectar la HTA enmascarada, aunque su reconocimiento como entidad clínica propia es aún tema de debate. Una razón de esto es la escasa información disponible y las dudas sobre su persistencia en el tiempo.

El objetivo del trabajo seleccionado en esta edición fue examinar la persistencia de HTA enmascarada durante un período de 5 años. Para tal fin se reclutaron 1 669 participantes, trabajadores de 3 dependencias públicas, de los cuales 232 fueron diagnosticados con HTA enmascarada al inicio del estudio. La persistencia de HTA enmascarada fue del 38% y del 18.5%, a los 3 y a los 5 años, respectivamente. La progresión a HTA sostenida fue del 26% y del 37%, a los 3 y a los 5 años, en ese orden. La conclusión fue que un tercio de los pacientes evolucionó a HTA sostenida, y cerca de 1 de cada 5 permaneció con HTA enmascarada después de 5 años, lo que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento.

Comentario realizado por el **Prof. Dr. Gustavo Blanco** sobre la base del artículo *Persistence and progression of masked hypertension: a 5-year prospective study*, de los autores Trudel X, Milot A, Brisson C, integrantes de la Unité de Recherche en Santé des Populations du Centre de Recherche FRQS du CHU de Québec, Québec, Canadá.

El artículo original fue editado por *International Journal of Hypertension* 2013;ID 836387, 2013.

Riesgo cardiovascular en la población general japonesa con tratamiento antihipertensivo o sin él

Autor: Dr. Ingaramo

Institución: Director médico en Centro de Hipertensión y Enfermedades Cardiovasculares y del Instituto de Cardiología Pueblo de Luis

Está ampliamente aceptado que el tratamiento antihipertensivo reduce la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, las personas tratadas con medicación antihipertensiva tendrían un mayor riesgo cardiovascular en relación con los individuos hipertensos no tratados o los normotensos.

Esta ha sido la conclusión de un metanálisis realizado en Japón (EPOCH-JAPON), con un seguimiento de 10 años, recientemente publicado en la revista *Hypertension*. Sobre un total de 39 705 participantes, los pacientes en tratamiento con cualquier clase de drogas presentaron un riesgo cardiovascular significativamente más elevado en comparación con aquellos sin tratamiento, para un nivel dado de presión arterial al inicio del estudio. Por ejemplo, el riesgo de accidente cerebrovascular fue 1.72 vez (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.34 a 2.21) mayor en aquellos tratados que entre los participantes sin tratar. A su vez, el riesgo de mortalidad cardiovascular en la población tratada, en relación con el riesgo de los individuos no tratados, fue superior en un 39% (IC 95%: 9% a 76%) para la insuficiencia cardíaca y de un 53% (IC 95%: 23% a 90%) para la enfermedad coronaria. Sin embargo, no hubo diferencias en el riesgo en los pacientes con presión arterial óptima.

Como explicación para estos hallazgos, los investigadores sugieren que el tratamiento se indica, en general, en pacientes con presencia de otros factores de riesgo, en aquellos con mayor gravedad de la hipertensión o con daño de órgano blanco establecido, todo lo cual los diferenciaría de los individuos no tratados, que presentarían un menor riesgo basal.

Además, se hace alusión a trabajos de intervención realizados por el grupo de Zanchetti, que muestran que, en los pacientes con un riesgo preexistente elevado, hay un límite máximo en los beneficios a lograr con el tratamiento y, sobre todo, si éste es implementado tardíamente. Otra posibilidad es que, en la mayoría de los pacientes, el tratamiento antihipertensivo se aplazaría hasta la aparición del daño de órgano o incluso de un evento cardiovascular.

Al analizar lo anterior y la interacción entre la edad y el grado de hipertensión, los autores concluyen que el impacto del beneficio de la terapia es mayor en la población más joven que en los individuos de edad más avanzada.

Si bien el tratamiento antihipertensivo ha demostrado su eficacia antiaterosclerótica, los pacientes hipertensos están expuestos durante años a los efectos negativos de la enfermedad, incluso antes de comenzar la terapia, los cuales se mantienen en mayor o menor medida a pesar del control o la mejora de las cifras tensionales.

Comentario realizado por el **Dr. Ingaramo** sobre la base del artículo *Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population*, de los autores Asayama K, Saotoh M, Murakami Y, y col., integrantes del Studies Coordinating Centre, Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology, KU Leuven Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Leuven, Bélgica.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 63:1189-1197, 2014.

Beta bloqueantes en la hipertensión: estudios y metanálisis a lo largo de los años

Autor: Dr. Gabriel Waisman

Institución: Médico clínico, jefe de los Servicios de Clínica Médica y de Hipertensión Arterial, Hospital Italiano; ex presidente de la SAHA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Los beta bloqueantes se han utilizado durante más de 45 años en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). Los metanálisis han confirmado su eficacia en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, sobre todo en los pacientes hipertensos más jóvenes y menos en hipertensos ancianos, ya que hay un exceso de riesgo de accidente cerebrovascular en hipertensos de edad avanzada tratados con beta bloqueantes en comparación con otros antihipertensivos.

Los beta bloqueantes disminuyen los criterios de valoración cardiovasculares en los pacientes hipertensos más jóvenes, sugiriendo que la edad puede ser un factor importante en la elección del beta bloqueante. El atenolol no es una opción apropiada para los pacientes hipertensos ancianos no complicados, aunque si esto es un efecto de clase o es específico para el atenolol aún debe aclararse. Aunque son eficaces en la reducción de la presión arterial, el mecanismo de acción de los beta bloqueantes orales convencionales, que dependen de la reducción de la frecuencia cardíaca y de la descarga sistólica, puede que no sea óptimo, porque hay una falta de disminución (o un incremento) de la resistencia periférica a corto plazo. Además, se ha relacionado la falta de eficacia de los beta bloqueantes como tratamiento inicial en pacientes de edad avanzada con la falta de disminución de la presión arterial central, como se demostró en el estudio CAFE, aunque aún es sólo una hipótesis. También es posible que los efectos metabólicos adversos de los beta bloqueantes no vasodilatadores puedan ser un factor contribuyente, pero esto aún no se ha demostrado en estudios de criterios de valoración consistentes, ni hay estudios que hayan comparado los resultados en el tratamiento de la HTA con beta bloqueantes con diferentes propiedades.

El *Canadian Hypertension Education Program* continúa apoyando el uso de beta bloqueantes como tratamiento inicial en pacientes hipertensos menores de 60 años y como parte de la terapia de combinación.

Comentario realizado por el **Dr. Gabriel Waisman** sobre la base del artículo *β-blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years*, de los autores Larochelle P, Tobe SW, Lacourcière Y, integrantes del Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canadá. El artículo original fue editado por *Canadian Journal of Cardiology* 30(5 Suppl):S16-22, 2014.

Línea Cardiometabolismo



nODIS
ROSUVASTATINA
Razonado y agresivo descenso del colesterol

Nodis 5 - 10 - 20 mg

50% Pami

Dilacor
EPLERENONA

Dilacor 25 - 50 mg

50% Pami

lostapres
ramipril

Lostapres 2,5 - 5 - 10 mg

60% Pami

Metformin Temis

Metformin Temis
500 - 850 - 1000 mg

80% Pami

TEMISARTÁN
LOSARTAN
HIDROCLOROTIAZIDA

DIUR

Temisartán Diur
50/12,5 - 100/25 mg

60% Pami

TEMISARTÁN
LOSARTAN

Temisartán 50 - 100 mg

80% Pami

VAPRESAN
ENALAPRIL

Vapresan 5 - 10 - 20 mg

80% Pami

LOSTAPROLOL
BISOPROLOL

Lostaprolol 2,5 - 5 - 10 mg

60% Pami

VAPRESAN
ENALAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA

DIUR

Vapresan Diur

80% Pami

Calpres
Amlodipina

Calpres 5 - 10 mg

60% Pami





VAPRESAN[®]

ENALAPRIL

La seguridad de un líder en hipertensión arterial

Presentaciones disponibles:

- Vapresan Diur (Enalapril 10mg + Hidroclorotiazida 25mg)
x 30 comprimidos ranurados

Presentaciones disponibles:

- Vapresan 5 mg x 30 y 60
comprimidos ranurados
- Vapresan 10 mg x 30 y 60
comprimidos ranurados
- Vapresan 20 mg x 30 y 60
comprimidos ranurados

