

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículos de revisión

- Cronoterapia en hipertensión arterial

Comentados por sus autores

- Control de la presión arterial en embarazadas con hipertensión crónica y riesgo de preeclampsia
- Control de la presión arterial: desanudando sus causas
- La ablación genética del receptor de prorenina cerebral influye en la presión arterial y el equilibrio hidromineral en la hipertensión

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Características del ejercicio y reducción de la presión arterial después del entrenamiento combinado aeróbico y de fuerza: una revisión sistemática con metanálisis y metarregresión
- Cantidad de mediciones en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas

Revista Hipertensión Arterial

Consejo Editorial

Dirección Ejecutiva
Dra. Mariela Gironacci

Dirección Científica
Dra. Analía Tomat
Dr. Walter Espeche

Asesor Científico
Dr. Gabriel Waisman

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



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dr. Nicolás Renna

Presidente anterior

Dr. Marcos Marin

Vicepresidente 1°

Dr. Pablo Rodriguez

Vicepresidente 2°

Dr. Sergio Gerardo Vissani

Secretario

Dr. Rodrigo Sabio

Prosecretario

Dr. Diego Fernández

Tesorero

Dr. Diego Márquez Ullivarri

Protesorero

Dr. Alejandro Delucchi

Vocales

Dr. Matías Arrupe (Distrito Cuyo)
Dr. Marcos Baroni (Distrito Centro)
Dra. Carolina Caniffi (CABA)
Dr. Marcelo Choi (CABA)
Dra. Romina Díaz (CABA)
Dra. Albertina Ghelfi (Distrito Litoral)
Dr. Federico Herrera (Distrito Austral)
Dr. Pablo Irusta (Distrito Nordeste)
Dr. Julián Minetto (Distrito La Plata)
Dr. Joaquín Serra (Distrito Litoral)
Dra. Analía Tomat (CABA)
Dra. Florencia Waisman (Distrito Noroeste)

Asesores de Gestión y Relaciones Institucionales

Dr. Daniel Piskorz
Dr. Cesar Romero
Dra. Judith Zilberman

Revisores de Cuentas

Dr. Alejandro Aiello
Dr. Ariel Volmaro
Dr. Walter Espeche



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIC *Art Data Bases*: Marianela Gallardo, «De alas y ruedas», acrílico sobre tela, 2018.

Cronoterapia en hipertensión arterial

Autor: Dr. Gustavo Blanco, médico certificado en hipertensión arterial, especialista consultor en medicina interna

Institución: Miembro Titular SAHA; Director Instituto Médico PROMETEO, Mar del Plata, Argentina

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular que más claramente se correlaciona con la progresión de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la HTA causa el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular (ACV) y el 45% de las muertes por enfermedad coronaria (EC) en el mundo, fundamentalmente en los países de ingresos medianos y altos.¹

En nuestro país, según el estudio RENATA 2, la prevalencia de HTA es de alrededor del 36.3%, en coincidencia con los reportes de la OMS para la región, agregándose además, según el mismo estudio, que el grado de desconocimiento y el control de la enfermedad rondan en cifras cercanas al 38.8% y 30%, respectivamente, datos de por sí verdaderamente alarmantes.²

Se definen como hipertensos controlados a aquellos pacientes cuyos controles en el término de un año se encuentran por debajo de las cifras de 140 o 90 mm Hg para la PA sistólica o diastólica, respectivamente. Entre los motivos del control insuficiente de la HTA se mencionan causas inherentes al paciente, al médico y al sistema de salud.

Otro concepto a tener en cuenta es el de la hipertensión refractaria (HTAR), definida como el cuadro clínico presente que, a pesar de una terapia farmacológica con 3 medicamentos antihipertensivos en dosis adecuadas (incluyendo un diurético), no logra las cifras de control referidas previamente, es decir menores de 140 o 90 mm Hg.³

Entre las causas para revisar, tanto en lo que al médico corresponde o a la HTAR, surge la necesidad de repasar conceptos como “ritmo circadiano” y “cronoterapia”.

Ritmo circadiano

Los ritmos circadianos son las oscilaciones biológicas de las variaciones de una función en las 24 horas del día. Desde el punto de vista fisiológico,

la frecuencia cardíaca (FC) o la PA, entre otras, acompañan al ritmo circadiano, presentando durante la noche un descenso respecto del día de alrededor de un 15%, patrón este que se encuentra mediado por factores endocrinos, metabólicos, neurológicos y medioambientales.⁴

La relación entre enfermedad cardiovascular y ritmo circadiano está bien establecida, y por ejemplo, en las primeras horas de la mañana se produce un aumento de la agregabilidad plaquetaria, un estado de hipercoagulabilidad y una activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mecanismos todos que conducen a una situación protrombótica, proarritmogénica y presora, que condiciona un incremento en el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares agudas, como ACV o infartos agudos de miocardio (IAM).⁵

En lo que a la PA se refiere, el patrón circadiano fisiológico o “normal” se corresponde con un descenso nocturno de entre el 10% y el 20% con respecto a la PA diurna, denominándose este patrón “*dipper*”.

La ausencia del descenso nocturno fisiológico se denomina patrón “*non-dipper*”, que se relaciona con un aumento en el riesgo cardiovascular. Esta curva clásica, que definimos como patrón *dipper*, puede alterarse en diversas situaciones, como en la insuficiencia renal o los trastornos endocrinos, incluida la diabetes, y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), solo por mencionar algunas.

A partir de la utilización del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) se ha permitido describir una variación de la PA a lo largo del día, relacionada con la secuencia de actividad diurna y descanso nocturno del individuo (Figura 1).

De acuerdo con la variabilidad de la PA respecto del ritmo circadiano normal, se describen entonces tres patrones anormales de variaciones de la PA durante el sueño: *non-dipper*, *dipper* inverso o *raiser*, y *dipper* extremo o acentuado (Figura 2). Sobre la base de este concepto, se puede concluir que los

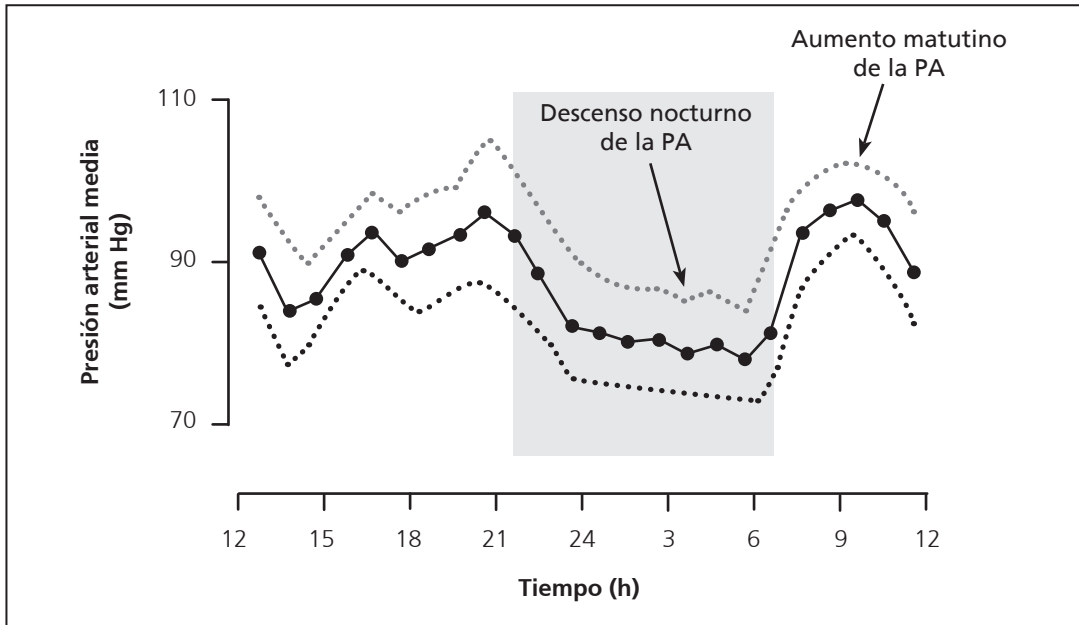


Figura 1. Ritmo circadiano de la presión arterial (PA).

La figura representa el patrón circadiano normal de la presión arterial, es decir, los cambios observados en personas normotensas durante un periodo de 24 horas. El patrón circadiano normal se caracteriza por una caída de ~10% a 20% en la presión arterial durante la noche (bajada nocturna), seguida de un fuerte aumento en las primeras horas de la mañana, que generalmente coincide con el momento del despertar del individuo.

Modificado de: Weber M, Drayer J, Nakamura D, Wyle F. The circadian blood pressure pattern in ambulatory normal subjects. *Am J Cardiol* 54(1):115-119, 1984.

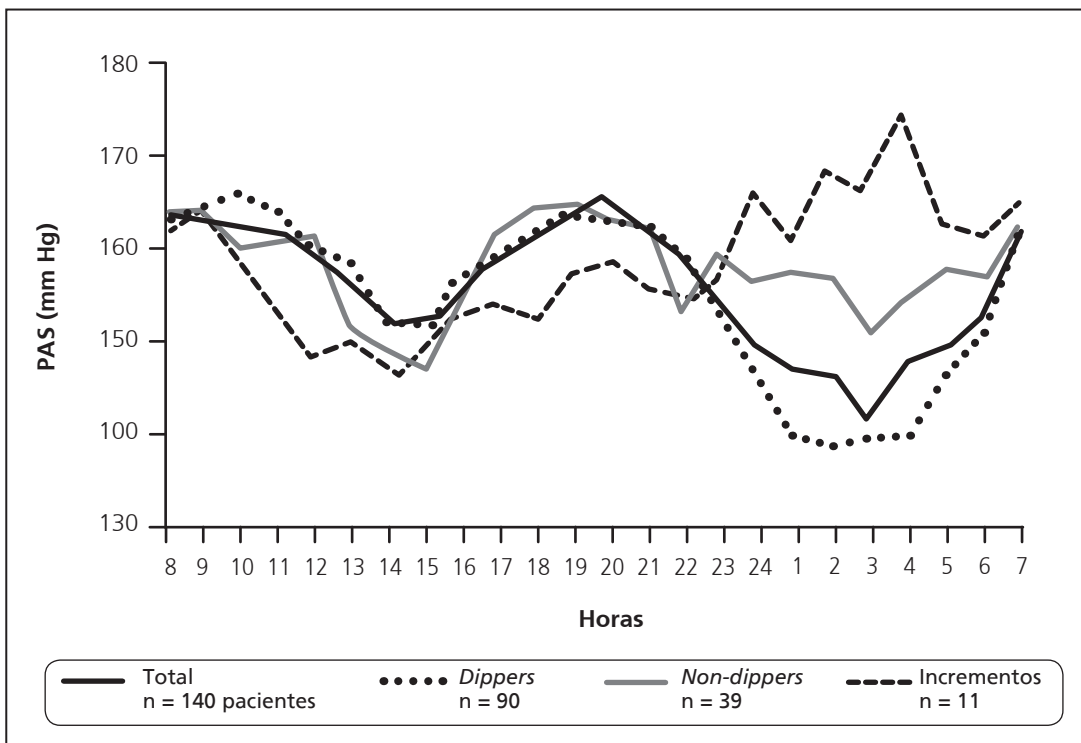


Figura 2. Patrones de ritmo circadiano en pacientes hipertensos no tratados.

La línea negra continua representa el promedio de todos los pacientes, con un descenso a la siesta, y luego el descenso nocturno, seguido del ascenso brusco matinal. Se puede observar también que una mayoría de los hipertensos presentan comportamiento *dipper*, aunque hay individuos *non-dipper*; una minoría de pacientes (7%) invierten el ritmo, con ascenso nocturno.

PAS, presión arterial sistólica.

Modificado de: Bendersky M. Cronoterapia en hipertensión arterial. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 32(3):119-124, 2015.

efectos deletéreos de la HTA sobre el sistema cardiovascular son reflejos y están determinados no solo por el grado de elevación de la PA, sino por la magnitud de su variabilidad en el período de 24 horas.⁶

En estudios realizados con el objetivo de identificar los factores responsables de estas modificaciones, se observó que durante las primeras horas de la mañana tienen lugar alteraciones, como se mencionó previamente, tales como el aumento de la agregación plaquetaria, de la PA, de la FC, de la secreción de catecolaminas, del tono simpático y de los valores plasmáticos de cortisol.

El principal determinante del patrón circadiano parece ser el SNS. En estudios en los que se hicieron mediciones seriadas de catecolaminas plasmáticas durante las 24 h, se indica que los valores de noradrenalina y adrenalina siguen un patrón similar al de la PA. El aumento de la actividad simpática durante el despertar puede ser un factor importante en la producción de incremento agudo y rápido de la PA por la mañana.⁷ Es interesante destacar el aumento de la PA antes del despertar, hecho que no ha sido constatado con la FC, que presenta su pico matinal justo después de despertarse el individuo. Sin embargo, en individuos hipertensos, la FC presenta una variación a lo largo del día similar a la de los sujetos con PA normal, de forma anómala con respecto a sus valores.

La frecuencia cardíaca sufre un aumento brusco durante la mañana hasta alcanzar un pico, alrededor del mediodía, para luego caer de manera progresiva hasta alcanzar su valor más bajo a las cuatro de la madrugada, y posteriormente comenzar a aumentar después del despertar.

El mayor tono vascular que ocurre durante la mañana puede empeorar la reducción del flujo sanguíneo producido por una estenosis arterial. Mayor PA y mayor tono arterial pueden conducir a mayor estrés del flujo, aumentando la posibilidad de rotura de la placa y predisponiendo a una deposición plaquetaria más abundante en la superficie vascular. La viscosidad sanguínea aumentada, la agregación plaquetaria acentuada (resultante de la adopción de la posición erecta) y la insuficiente acción antagonista del sistema fibrinolítico endógeno durante estas horas, pueden producir un estado de relativa hipercoagulabilidad. Esta tendencia protrombótica puede contribuir a la progresión de una pequeña trombosis mural hacia una oclusión arterial. Además, en este período matinal, los valores circulantes incrementados de cortisol pueden contribuir a aumentar la sensibilidad de las coronarias a la acción de las catecolaminas, que se encuentran muy elevadas después del acto de levantarse.⁸

Cronoterapia

A pesar de que la incidencia de IAM y ACV es mayor durante las primeras horas de la mañana, es probable que estos procesos fisiológicos, que estarían funcionando como factores desencadenantes del infarto, también existan en otras horas del día. Así, este pico matinal podría simplemente explicarse por el sincronismo de esos factores. En otros momentos del día, la incidencia de esos potenciales factores desencadenantes se distribuye de manera aleatoria, sin que se observen otros picos prominentes.

La cronoterapia de la HTA precisamente toma en cuenta los aspectos clínicos relevantes de la variación de la PA a lo largo del día, en concreto, la elevación matutina y el descenso durante el período de descanso nocturno, así como las posibles modificaciones en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos antihipertensivos en función del instante circadiano de su administración. Las diferencias dependientes de la hora de ingesta en la cinética (es decir, la cronocinética) y los efectos tanto beneficiosos como adversos (cronodinámica) de los fármacos antihipertensivos, son actualmente bien conocidos.⁹

Solo por mencionar algunos ejemplos: el patrón de variación circadiano de la PA claramente alterado en pacientes hipertensos con fallo renal crónico, solo se normaliza cuando se administra, por ejemplo, amlodipina en horario vespertino en lugar de por la mañana; por su parte, la curva dosis-respuesta, la cobertura terapéutica y la eficacia de la doxazosina dependen de manera pronunciada del instante circadiano de administración del fármaco.¹⁰ En otro ejemplo, la administración de valsartán a la hora de acostarse, pero no a la hora de levantarse, mejora significativamente la relación de medias diurna/nocturna de la PA. De esta forma, la hora óptima de administración de valsartán podría elegirse en función del perfil circadiano basal *dipper* o *non-dipper* de cada paciente para una mejor eficacia terapéutica y reducción del riesgo cardiovascular.¹¹

En el estudio *Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP)*, que incluyó 450 pacientes, se demostró que la reducción de la PA nocturna en el domicilio con una dosis vespertina del bloqueante del receptor de angiotensina candesartán, se correlacionó significativamente con una disminución de la masa ventricular izquierda y la microalbuminuria.¹²

La cronoterapia, entonces, proporciona soluciones para el tratamiento individualizado en función del perfil circadiano de PA de cada paciente, y podría así suponer un nuevo avance hacia una mejora en la optimización del control de la PA y en la reducción del riesgo cardiovascular.

Conclusión

La HTA es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro país. Su grado de conocimiento y control es muy bajo respecto al de otras afecciones crónicas no transmisibles.

Entre las causas de la falta de control se mencionan la irregularidad en la toma de medicación por parte del paciente, y la escasa información sobre la cronobiología y la cronoterapia por parte de los equipos de salud.

La cronoterapia de la HTA toma en cuenta los aspectos clínicos relevantes de la variación de la

PA a lo largo del día; en concreto, la elevación matutina y el descenso durante el período de descanso nocturno, así como las posibles modificaciones en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos antihipertensivos en función del instante circadiano de su administración. La cronoterapia proporciona soluciones para el tratamiento individualizado en función del perfil circadiano de la PA de cada paciente y, de esta forma, podría suponer un nuevo avance hacia una mejora en la optimización del control de la PA y en la reducción del riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. The top 10 causes of death, 9 December 2020, World Health Death Organization. Disponible en: <https://www.who.int>
2. Deluchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fábregues G; por los investigadores del 2° Registro Nacional de Hipertensión Arterial (RENATA 2). Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* 85:354-360, 2017.
3. Mills K, Obst K, Shen W, Molina S, Zhang H, He H, et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 168(2):110-120, 2018.
4. Smolesky M, Hermida R, Castriotta R, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med* 8(6):668-680, 2007.
5. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 60(1):34-42, 2012.
6. Parati G, Ochoa J, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 10(3):143-155, 2013.
7. Zairi I, Bejar M, Mrad I, Mzoughi K, Kraiem S. Effect of intermittent fasting and chronotherapy on blood pressure control in hypertensive patients during Ramadan 2022. *Arterial Hypertens* 26(2):67-72, 2022.
8. Ackermann U. Regulation of arterial blood pressure. *Surgery* 22(1):120^a-120^f, 2004.
9. Bowles N, Thosar S, Herzig M, Shea S. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep* 20(11):97, 2018.
10. Hermida R, Smolensky M. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13(5):501-505, 2004.
11. Hermida R, Ayala D, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky M. Chronotherapy of hypertension: Administration time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv Drug Deliv Rev* 59(9-10):923-939, 2007.
12. Fischer K, Diec S. Once- versus twice-daily angiotensin-converting enzyme inhibitors for blood pressure control in adult patients with hypertension. *Cureus* 13(8):e17331, 2021.

Control de la presión arterial en embarazadas con hipertensión crónica y riesgo de preeclampsia

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

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



Minetto describe para SIIC su artículo **Uncontrolled and masked uncontrolled blood pressure in treated pregnant women with chronic hypertension and risk for preeclampsia/eclampsia**, de Salazar MR, Espeche WG, Minetto J, Carrera PR, Cerri G, Leiva Sisniegues CB, et al., editado en *Hypertension Research* 2023 Oct 2. doi: 10.1038/s41440-023-01443-3.

La colección en papel de *Hypertension Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007. Indizada por MEDLINE, PubMed, Index medicus y SIIC Data Bases.

La hipertensión arterial (HTA) crónica es el factor más importante para la aparición de preeclampsia (PE), especialmente en su forma temprana. Si bien las recomendaciones a favor del tratamiento de la HTA en el embarazo han sido claras para las mujeres con HTA grave, los beneficios del tratamiento de la HTA crónica leve (presión arterial [PA] < 160/100 mm Hg) durante el embarazo aún son tema de debate. En este sentido, un aspecto particularmente importante y cuestionado es si el tratamiento antihipertensivo previene la aparición de PE.

Este debate acerca de la necesidad del control estricto de la PA puede deberse a dos factores, mencionados en algunos estudios previos: 1) Todos los ensayos se basan en valores de control de PA de consultorio, y en algunos no se garantizan la calidad de la toma de estos. 2) No se separaron adecuadamente la HTA crónica de los otros trastornos hipertensivos del embarazo.

En el estudio de Tita *et al.* se observa que el objetivo de control estricto menor de 140/90 mm Hg en las embarazadas con HTA crónica reduce el riesgo de PE (razón de riesgo: 0.79; intervalo de confianza

del 95% [IC 95%]: 0.69 a 0.89), sin aumento en el riesgo de peso al nacer pequeño para la edad gestacional; estos datos no se han replicado en otros estudios aleatorizados.

El objetivo de esta investigación fue evaluar el riesgo de PE en embarazadas con HTA crónica tratada de acuerdo con el monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), y sus distintos componentes.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, con muestreo consecutivo de 124 embarazadas con HTA crónica en tratamiento con fármacos antihipertensivos, en un seguimiento con un protocolo de MAPA estandarizado desde las 10 semanas, con repetición de estos entre las 20 y las 30 semanas.

En el segundo MAPA (20-30 semanas) se dividieron según el fenotipo de control de la HTA en: 1) Controlada (PA en consultorio < 140/90 mm Hg y MAPA 24 h < 130/80 mm Hg). 2) No controlada (PA en consultorio ≥ 140/90 mm Hg y MAPA 24 h ≥ 130/80 mm Hg). 3) Fenómeno de guardapolvo blanco (PA en consultorio ≥ 140/90 mm Hg y MAPA 24 h < 130/80 mm Hg). 4) HTA enmascarada no controlada (PA en consultorio < 140/90 mm Hg y MAPA 24 h ≥ 130/80 mm Hg).

Como resultado se evaluó en el seguimiento un evento combinado: PE, eclampsia y síndrome HELLP. De esta muestra, el 54% de las pacientes estaban controladas, el 8.9% tenían fenómeno de guardapolvo blanco, el 23.4% eran no controladas enmascaradas, y el 13.7% eran no controladas.

Las tasas de PE fueron de 19.4%, 27.3%, 44.8% y 47.1% para HTA controlada, efecto de guardapolvo blanco, PA no controlada enmascarada y PA no controlada, respectivamente. El riesgo relativo de PE aumentó notablemente en mujeres con PA no controlada (odds ratio [OR]: 4.33, IC 95%: 1.35 a 13.85) y con PA no controlada enmasca-

rada (OR: 3.76, IC 95%: 1.42 a 9.93), pero no en aquellas con efecto de guardapolvo blanco (OR: 1.63, IC 95%: 0.37 a 7.05). Los modelos ajustados por período mostraron que el riesgo de PE era predicho con más magnitud e independientemente con las cifras de PA nocturnas del MAPA que con los valores diurnos.

Como conclusión, en este estudio observacional se encontró que el control de la PA en pacientes embarazadas con HTA crónica es importante para lograr la disminución del riesgo de aparición de PE, con relevancia del control de la PA con las medidas ambulatorias, especialmente de las cifras nocturnas.

Control de la presión arterial: desanudando sus causas

Autores: Dr. Cesar A. Romero, médico nefrólogo

Instituciones: Miembro del *Regional advisory Group* para America, *International Society of Hypertension (ISH)*; *Emory University, School of Medicine*, Atlanta, EE.UU.; Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina



Romero describe para SIIC su artículo **Social determinants of blood pressure control in a middle-income country in Latin America**, de Zanuzzi MG, Garzon ME, Cornavaca MT, Bernabeu F, Albertini RA, Ellena G, Romero CA, editado en *Journal of Biosocial Science* 16:1-13, Feb 2023. La colección en papel de *Journal of Biosocial Science* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2023. Indizada por MEDLINE, PubMed, Index Medicus y SIIC Data Bases.

Lograr el control de la hipertensión arterial es una tarea dificultosa desde el punto de vista clínico y epidemiológico. En la Argentina, la tasa de control de la presión arterial (PA) en pacientes medicados es del 44%.^{1,2}

Esta baja tasa de control se debe a múltiples factores, algunos relacionados con el paciente, mientras que otros con el personal médico y el sistema de salud. Algunos aspectos del control de la PA son extremadamente importantes, como la adhesión al tratamiento de los pacientes o la inercia terapéutica por parte de los médicos.

Sin embargo, detrás de estos dos aspectos trascendentales, hay causas más profundas que aún no se han revisado de manera adecuada. Recientemente, en un estudio que realizamos en la ciudad de Córdoba, Argentina, en una población con cobertura de salud, encontramos que el mayor determinante del control de la PA fue el bajo nivel educativo.³ Entre las personas que no habían superado el nivel primario, la tasa de control era 15% menor que aquellas con nivel educativo más elevado (40.8% vs. 55%).

Podemos especular que los pacientes con menos educación pueden presentar dificultad para entender las indicaciones médicas, o quizás tener creencias o conductas distorsionadas que impiden controlar la hipertensión arterial. Por lo pronto, deberíamos estar alertas a que si un paciente no ha recibido

educación secundaria, posiblemente necesitará un abordaje diferente para poder controlar su PA.

Otro aspecto interesante del estudio fue que luego de ajustar por nivel educativo, no encontramos diferencias entre los individuos con bajo o altos ingresos económicos. Esto nos permite concluir que, al menos cuando la cobertura de salud está garantizada, el nivel económico del paciente no determina un mejor grado de control de la PA, pero sí su nivel educativo.

También pusimos de manifiesto que a mayor edad el grado de control es más dificultoso y, por el contrario, no encontramos diferencias entre varones y mujeres en la tasa de control de la PA.

No obstante, considerando a los pacientes con niveles educativo y de ingresos más altos, solo observamos un control de la PA en alrededor del 53% al 55%, lo que nos indica que otros factores estarían influenciando sobre este parámetro.

En el estudio RAMPAC, que realizamos en la Argentina, nos propusimos saber si los médicos medían y registraban la PA de sus pacientes.⁴ Desafortunadamente, encontramos que en solo el 14.1% de las consultas médicas se midió y registró la PA. En ese mismo estudio, valoramos los factores que modificaban esta asociación. Así, si el paciente presentaba antecedentes de hipertensión o enfermedad cardiovascular, la chance de que se le midiese la PA aumentaba al doble (~28%, aún inaceptable). Por el

contrario, el antecedente de cáncer bajaba a la mitad las probabilidades de la medición de la PA.

La especialidad médica también demostró estar asociada con la tasa de medición. En este sentido, los cardiólogos y médicos clínicos fueron quienes midieron más la PA (50% y 30%, respectivamente, aún inaceptable). Por el contrario, y para nuestra sorpresa, algunas especialidades como diabetología o neurología mostraron tasas de medición extremadamente bajas, del 3.6% y 1%, en orden respectivo. Necesitamos conocer estos datos e investigar otras

razones e intervenciones para empezar a desanudar las complejas causas que influyen en el control de la PA.

Estos estudios nos traen una primera aproximación para empezar a interrogarnos a nosotros mismos y a nuestro sistema de salud con el fin de poder ayudar a nuestros pacientes a controlar la PA. No hay un solo responsable en esta problemática; asimismo, tenemos el deber de hacernos cargo de los pacientes, ya que no son los únicos responsables de la falta de control de la presión arterial.

La ablación genética del receptor de prorenina cerebral influye en la presión arterial y el equilibrio hidromineral en la hipertensión

Autor: Dr. Pablo Nakagawa, bioquímico, doctor por la Universidad de Buenos Aires, profesor asistente

Institución: Department of Physiology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, EE.UU.



Nakagawa describe para SIIC su artículo **Genetic ablation of prorenin receptor in the rostral ventrolateral medulla influences blood pressure and hydromineral balance in deoxycorticosterone-salt hypertension**, Mathieu NM, Fekete EM, Muskus P, Brozowski D, Lu KT, Wackman K, et al., editado en *Function (Oxf)* 4(5):zqad043, 2023. La colección en papel de *Function (Oxf)* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2023. Indizada por MEDLINE, Index Medicus y SIIC *Data Bases*.

A pesar de los nuevos avances en el conocimiento de los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que afectan la presión arterial, es sorprendente que las estrategias farmacológicas actuales para mitigar la aparición de hipertensión arterial (HTA) no se hayan modificado drásticamente. Agentes diseñados para bloquear el sistema renina-angiotensina (SRA) aún siguen siendo medicamentos de primera línea en el control de la presión arterial. Sin embargo, solo el 25% de los pacientes con HTA esencial presentan valores de renina plasmática elevados. Normalmente, la actividad de esta enzima a nivel plasmático es normal y, en casos particulares como en la edad avanzada o en presencia de HTA sensible a la sal, se encuentra suprimida. Entonces, ¿cómo es que el bloqueo del SRA es tan efectivo cuando este normalmente está suprimido a niveles plasmáticos? Una de las hipótesis que responde a esta pregunta es la existencia de sistemas angiotensinérgicos locales en distintos órganos que actúan independientemente del SRA circulante. Estos sistemas, que actúan en forma autocrina, paracrina o intracrina, se han demostrado en el riñón, el sistema vascular, el miocardio, la glándula adrenal y el sistema nervioso central.¹ El SRA cerebral actualmente es reconocido por sus acciones presoras, dipsogéni-

cas, neuroendocrinas (liberación de vasopresina), autonómicas (activación de la descarga simpática y disminución parasimpática) y metabólicas (aumento del metabolismo basal).²⁻⁴ Todos los componentes del SRA necesarios para la producción y acción de la angiotensina se encuentran estratégicamente distribuidos en núcleos claves dentro del sistema nervioso central. Entre ellos, el núcleo rostroventrolateral (RVL) del bulbo raquídeo es de gran importancia en la regulación autonómica y es en el que se ha puesto en evidencia por primera vez la presencia de la renina en el cerebro.⁵ Dado que la renina es la enzima limitante en la producción de angiotensina, la pregunta clave que se plantea el trabajo es cómo la renina puede ser activada fuera del riñón. Como es sabido, las células yuxtglomerulares cuentan con un sistema secretor especializado. Dentro de las vesículas secretoras ocurre el clivaje enzimático del prosegmento de la prorenina (precursor inactivo de la renina), que resulta en la conversión a su forma activa. Las enzimas necesarias para la conversión hidrolítica de la prorenina no están presentes en tejidos extrarrenales. Por lo tanto, ¿cómo ocurre la activación de la renina en el núcleo RVL? La respuesta a esta pregunta puede estar en el receptor de la prorenina (PRR), que no solo tiene la capacidad de

unirse a la prorenina, sino que le genera un cambio conformacional exponiendo el sitio catalítico para su interacción con su sustrato, el angiotensinógeno. De esta forma, la interacción con el PRR aumenta la actividad catalítica de la prorenina, sin el clivaje del prosegmento.⁶ En nuestra reciente publicación demostramos la expresión del PRR en la zona del RVL.⁷ Luego, realizamos experimentos utilizando ratones transgénicos en los que el PRR fue genéticamente removido del núcleo RVL (pero manteniendo su expresión en otros órganos). Estos ratones se estudiaron en condiciones basales y en respuesta a desoxicorticoesterona y sal (DOCA-salt), el cual es un modelo de hipertensión esencial con baja activación del SRA circulante. Los ratones transgénicos manifestaron un fenotipo bifásico y dependiente del sexo. Es decir, en respuesta a DOCA-salt, las hembras mostraron un retraso temporal en presentar HTA. Luego de 2 semanas bajo DOCA-salt, las hembras alcanzaron presiones superiores al control, indicando que la ausencia del PRR en el núcleo RVL exacerba la HTA a largo plazo. Los machos

transgénicos revelaron un fenotipo similar al control bajo DOCA-salt. Subsecuentemente, los análisis transcriptómicos mostraron que la remoción del PRR en el núcleo RVL provocan una disminución del SRA local, pero induce la expresión de marcadores proinflamatorios. Por lo tanto, es posible que PRR tenga funciones indispensables para la supervivencia celular dado que esta es una proteína necesaria para la acidificación vesicular, la autofagia y la señalización intracelular.⁸ Si bien fármacos que bloquean la unión de la prorenina al PRR, como el PRO20 o el *handle región peptide* (HRP), se han considerado para el tratamiento de la HTA, y dado que el receptor juega múltiples papeles esenciales, es posible que esta estrategia pueda tener efectos no deseados.^{9,10} Nuevos desarrollos tecnológicos que permiten la manipulación genética y el control de la actividad neural con precisión celular, temporal y neuroanatómica en animales de experimentación permitirán elucidar cómo opera el SRA cerebral en distintos circuitos neuronales, lo que posiblemente generará nuevas estrategias para combatir la HTA.

Bibliografía

1. Re RN. Tissue renin-angiotensin systems. *Med Clin North Am* 88:19-38, 2004.
2. Nakagawa P, Sigmund CD. How is the brain renin-angiotensin system regulated? *Hypertension* 70:10-18, 2017.
3. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 144:2179-2183, 2003.
4. Bickerton RK, Buckley JP. Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med* 106:834-836, 1961.
5. Lavoie JL, Cassell MD, Gross KW, Sigmund CD. Localization of renin expressing cells in the brain, by use of a REN-eGFP transgenic model. *Physiol Genomics* 16:240-246, 2004.
6. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 109:1417-1427, 2002.
7. Mathieu NM, Fekete EM, Muskus PC, Brozowski DT, Lu KT, Wackman KK, et al. Genetic ablation of prorenin receptor in the rostral ventrolateral medulla influences blood pressure and hydromineral balance in deoxycorticosterone-salt hypertension. *Function (Oxf)* 4:zqad043, 2023.
8. Hoffmann N, Peters J. Functions of the (pro)renin receptor (Atp6ap2) at molecular and system levels: pathological implications in hypertension, renal and brain development, inflammation, and fibrosis. *Pharmacol Res* 173:105922, 2021.
9. Wilkinson-Berka JL, Heine R, Tan G, Cooper ME, Hatzopoulos KM, Fletcher EL, et al. RILLKMPVS influences the vasculature, neurons and glia, and (pro)renin receptor expression in the retina. *Hypertension* 55:1454-1460, 2010.
10. Li W, Sullivan MN, Zhang S, Worker CJ, Xiong Z, Speth RC, Feng Y. Intracerebroventricular infusion of the (Pro)renin receptor antagonist PRO20 attenuates deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension. *Hypertension* 65:352-361, 2015.

Características del ejercicio y reducción de la presión arterial después del entrenamiento combinado aeróbico y de fuerza: una revisión sistemática con metanálisis y metarregresión

Autora: Dra. Florencia Garavelli, especialista en clínica médica
Institución: Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe. Miembro de la Asociación Hipertensión Arterial de Rosario, Rosario. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de Rosario, Argentina

La combinación de ejercicios aeróbicos y de resistencia, llamado entrenamiento combinado o concurrente, permitiría mejorar en forma simultánea una variedad de parámetros relacionados con la salud cardiovascular. Sin embargo, los resultados de los metanálisis que evalúan el impacto del entrenamiento combinado son controvertidos.

En este trabajo se realizó una revisión sistemática, con el objetivo de determinar las diferencias en las medias de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) entre participantes con un entrenamiento combinado y un grupo control con individuos que no realizaban ejercicio físico alguno. En el grupo con entrenamiento combinado se evaluó, además, la relación del descenso de la PAS y la PAD con la duración, la frecuencia, la intensidad y el volumen del entrenamiento.

El entrenamiento combinado redujo la PAS (diferencias de medias: 6.4 mm Hg, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 9.1 a 3.7, $p < 0.001$) y PAD (diferencias de medias: 3.7 mm Hg, IC 95%: 5.0 a 2.4, $p < 0.001$). En el análisis multivariado, el descenso de la PAS presentó significación estadística con la PAS basal, las series/semana en ejerci-

cios de resistencia y la repetición máxima (%1RM), mientras que con la PAD presentó significación el %1RM; asimismo, se observó mayor descenso cuando se realizaban ejercicios aeróbicos y de resistencia el mismo día. El orden de los ejercicios no modificó el impacto en la PA, lo que podría ayudar a los profesionales de la salud a organizar la prescripción de ejercicios. En relación con el tipo de monitoreo de la PA, las tomas de PA de forma oscilométrica y auscultatoria informaron mayores descensos de la PA que el monitoreo ambulatorio de 24 horas.

Los autores concluyen que el entrenamiento combinado se asocia con reducciones significativas en la PAS y la PAD en adultos con hipertensión arterial. Los ejercicios se pueden realizar en diferentes órdenes; con un beneficio en la dosis-respuesta con más series/semana y mayores intensidades del entrenamiento combinado.

Por último, enfatizan la necesidad de ensayos controlados aleatorizados adicionales antes de poder establecer una recomendación firme sobre la utilidad del entrenamiento combinado en la hipertensión arterial.

Comentario realizado por la **Dra. Florencia Garavelli** sobre la base del artículo *Exercise characteristics and blood pressure reduction after combined aerobic and resistance training: a systematic review with meta-analysis and meta-regression*, de los autores Schneider VM, Domingues LB, Umpierre D, Tanaka H, Ferrari R. El artículo original fue publicado por *Journal of Hypertension* 41(7):1068-1076, 2023.

Bibliografía recomendada

- Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2:e004473-e14473, 2013.
- Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Kränkel N, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 29:205-215, 2022.
- Wewege MA, Thom JM, Rye KA, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: a systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 274:162-171, 2018.

Cantidad de mediciones en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas

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

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

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas (MAPA) es el método no invasivo más adecuado para hacer el diagnóstico y para el pronóstico de la enfermedad cardiovascular, considerando también a las mediciones nocturnas que se pueden realizar en la actualidad. Sin embargo, la incomodidad, el dolor y las alteraciones del sueño que refieren los pacientes con su realización es una de las limitantes del método.

Las recomendaciones actuales de las guías europeas es que, en el MAPA, haya de 2 a 3 mediciones por hora. Estas recomendaciones están basadas en consenso y, hasta la fecha, se contaba con escasas evidencias de que las mediciones horarias de la presión arterial (PA) daban resultados similares a los estándares.

El estudio realizado por Thomsen y col., publicado en *Journal of Human Hypertension*, de diseño aleatorizado y cruzado, se aleatorizaron 171 pacientes con tratamiento antihipertensivo y sin este, de los cuales se analizaron 131 en el análisis final, en el cual se efectuaban dos MAPA separados al menos por 48 horas (promedio 5 días de diferencia) y sin otras intervenciones en el medio.

La aleatorización implicaba realizar una medición por hora en uno de los estudios y, posteriormente,

3 mediciones en el día y 2 en la noche, o viceversa. Todos los pacientes usaron el mismo equipo de MAPA (*Spacelabs*).

El objetivo primario fue encontrar si había diferencia de medias entre ambos estudios en los valores de PA sistólica en 24 horas, y su acuerdo. De forma secundaria, se midieron las diferencias sistólicas en los otros períodos, las medidas diastólicas y los resultados informados por el paciente en cuanto a dolor, sueño e incomodidad.

Las diferencias de medias en 24 horas –diurna y nocturna– de los valores sistólicos no fueron estadística ni clínicamente significativas, con un acuerdo elevado de alrededor del 95%. Los valores diastólicos arrojaron resultados similares, con una diferencia estadística pequeña en cuanto a tener menores valores en la PA diastólica nocturna.

No hubo diferencias significativas clínicas con respecto a las molestias referidas por los pacientes.

Como conclusión, este es el primer ensayo clínico en el que se demuestra que una menor cantidad de mediciones por MAPA por hora podría tener resultados concordantes, en comparación con la mayor cantidad de mediciones tradicionales, dejando abierta la puerta a nuevas evidencias en diferentes escenarios clínicos.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *High versus low measurement frequency during 24-h ambulatory blood pressure monitoring - a randomized crossover study*, Thomsen MB, Nyvad J, Christensen KL, Reinhard M, Buus NH. El artículo original fue publicado por *Journal of Human Hypertension*, Oct 2023.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley Nº 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus
firmantes o de los autores que han redactado los artículos
originales. Prohibida la reproducción total o parcial por
cualquier medio sin previa autorización por escrito de la
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).