



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- Papel de la microbiota intestinal en la hipertensión arterial: ¿una nueva frontera en el manejo cardiovascular?

Comentados por sus autores

- Modelo clínico de predicción para hipertensión enmascarada
- Descifrando el ambiguo caso de la renina

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Diferencias sexuales en la exactitud de la medición de la presión arterial
- Un nuevo puntaje de estabilidad en el control de la presión arterial domiciliar predice eventos cardiovasculares futuros
- Impacto de la fragilidad en el tratamiento antihipertensivo en adultos mayores

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



Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dr. Nicolás Renna

Presidente anterior

Dr. Marcos Marín

Vicepresidente 1°

Dr. Pablo Rodríguez

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





La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC Art *Data Bases*: Alvaro Daza, «Juntos y revueltos», acrílico sobre tela, 2022.

Papel de la microbiota intestinal en la hipertensión arterial: ¿una nueva frontera en el manejo cardiovascular?

Autora: Natalia Rukavina Mikusic. Doctora en Farmacia y Bioquímica; investigadora del CONICET

Institución: Instituto Alberto C. Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET) CONICET; Departamento de Ciencias Biológicas, Cátedra de Anatomía e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La hipertensión arterial (HTA) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con una prevalencia creciente en países como Argentina, donde el 48% de los adultos entre 30 y 79 años presentan esta condición.¹ La HTA constituye un factor de riesgo clave para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes, así como de enfermedad renal crónica, lo que subraya la importancia de abordar este problema de salud pública de manera integral y efectiva.¹

Se postula que la etiología de la HTA depende de una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales.¹ En los últimos años, se ha explorado con mayor interés el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo y la progresión de esta condición. La disbiosis, definida como un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, se ha asociado con diversas enfermedades, incluida la HTA.² Este hallazgo ha abierto nuevas perspectivas en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la HTA y en la búsqueda de estrategias terapéuticas innovadoras.

La microbiota intestinal está compuesta por una comunidad diversa de billones de microorganismos, que incluyen bacterias, virus, fagos, arqueas, eucariotas inferiores y superiores y hongos; esta alcanza su mayor densidad en el tracto intestinal.³ Estos microorganismos desempeñan un papel crucial en la homeostasis del huésped, participando en procesos como la digestión, la síntesis de vitaminas y la modulación del sistema inmunitario. Además, la microbiota produce metabolitos como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que tienen efectos antiinflamatorios y reguladores de la presión arterial.⁴

La composición de la microbiota intestinal puede variar significativamente entre individuos, influenciada por factores como la dieta, el estilo de vida,

el uso de antibióticos y la genética. Aunque la microbiota intestinal puede estar compuesta por cientos o incluso miles de especies bacterianas, con una variación considerable en los niveles taxonómicos superiores, se identifica un subconjunto conservado de especies microbianas que está presente en una gran parte de la población.⁵ Esto sugiere la existencia de funciones microbianas esenciales para la salud humana. En líneas generales, una microbiota saludable se caracteriza por una alta diversidad y un equilibrio entre las diferentes especies bacterianas. Por el contrario, la disbiosis o el desequilibrio microbiano se asocia con una reducción en la diversidad microbiana y un aumento en la proporción de bacterias patógenas, lo que puede tener implicancias negativas para la salud.⁶

Asociación entre microbiota intestinal e HTA

La disbiosis se ha relacionado con la HTA a través de varios mecanismos, incluyendo la activación del sistema nervioso central (eje intestino-cerebro), la disfunción del sistema inmunitario, la permeabilidad intestinal y la alteración de la función renal (eje intestino-riñón).⁷ Estudios en modelos animales han demostrado que el trasplante de microbiota fecal (TMF) de individuos hipertensos a ratones libres de gérmenes induce un fenotipo hipertensivo, lo que sugiere un papel causal de la microbiota en la HTA.⁸

Eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro es una red de comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal. La microbiota intestinal puede influir en la función del sistema nervioso central a través de la producción de neurotransmisores y metabolitos que afectan la actividad neuronal.

Por ejemplo, se ha observado que los AGCC producidos por la microbiota pueden modular la actividad del sistema nervioso simpático, que desempeña un papel clave en la regulación de la presión arterial.⁹

Sistema inmunitario

La disbiosis puede provocar una activación crónica del sistema inmunitario, lo que conduce a un estado de inflamación sistémica. Esta inflamación puede contribuir al desarrollo de la HTA, al aumentar la resistencia vascular periférica y promover la disfunción endotelial. Además, la microbiota intestinal puede influir en la producción de citoquinas proinflamatorias, que están implicadas en la patogénesis de la HTA.¹⁰

Permeabilidad intestinal

La disbiosis puede aumentar la permeabilidad intestinal, permitiendo que las toxinas bacterianas y los productos metabólicos entren en la circulación sistémica. Este fenómeno, conocido como “síndrome del intestino permeable”, puede desencadenar una respuesta inflamatoria y contribuir al desarrollo de la HTA. Algunos estudios demostraron que los pacientes hipertensos tienen una mayor permeabilidad intestinal en comparación con individuos normotensos.¹¹

Eje intestino-riñón

La microbiota intestinal también puede influir en la función renal a través del eje intestino-riñón. Los metabolitos producidos por la microbiota, como los AGCC, pueden modular la función renal y la regulación del equilibrio de líquidos y electrolitos. Además, la disbiosis se ha asociado con una mayor producción de toxinas urémicas, que pueden contribuir a la disfunción renal y al desarrollo de la HTA.¹²

Estrategias para modular la microbiota intestinal

Dada la relación entre disbiosis e HTA, se han propuesto diversas estrategias para modular la microbiota intestinal con el fin de prevenir o tratar la HTA. Estas intervenciones se dividen en enfoques no dirigidos, como la dieta y el ejercicio, y enfoques dirigidos, como el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y posbióticos o el trasplante de microbiota fecal (TMF).

Dieta y ejercicio

La dieta y el ejercicio son dos de los factores más influyentes en la composición y función de la microbiota intestinal. Una dieta rica en fibra, como la que se encuentra en frutas, verduras y granos integrales, promueve el crecimiento de bacterias

beneficiosas que producen AGCC, como butirato, propionato y acetato. Estos metabolitos tienen efectos antiinflamatorios y pueden modular la presión arterial al mejorar la función endotelial y reducir la resistencia vascular periférica.¹³ Por el contrario, una dieta rica en grasas y azúcares refinados puede fomentar la disbiosis, aumentando la proporción de bacterias patógenas y contribuyendo a la inflamación sistémica.¹⁴

El ejercicio regular también ha demostrado tener un impacto positivo en la microbiota intestinal. En ciertos estudios se ha observado que la actividad física aumenta la diversidad microbiana, lo que se asocia con una mejor salud metabólica y cardiovascular. Además, el ejercicio puede reducir la inflamación sistémica y mejorar la sensibilidad a la insulina, factores que están directamente relacionados con la regulación de la presión arterial.¹⁵ La combinación de una dieta saludable y ejercicio regular no solo beneficia la microbiota intestinal, sino que también contribuye a un enfoque integral para el manejo de la HTA.

Probióticos y prebióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped. Entre las cepas más estudiadas se encuentran *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que han demostrado reducir la presión arterial en algunos estudios clínicos. Los mecanismos propuestos incluyen la producción de AGCC, la reducción de la inflamación y la mejora de la función endotelial.¹⁶ Sin embargo, la evidencia aún es insuficiente y se necesitan más estudios para determinar las cepas más efectivas y las dosis óptimas.

Los prebióticos, por su parte, son sustancias no digeribles que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino. Ejemplos comunes de prebióticos son la inulina y los fructooligosacáridos (FOS). Estos compuestos no solo mejoran la composición de la microbiota, sino que también aumentan la producción de AGCC, lo que puede tener efectos beneficiosos sobre la presión arterial.¹⁷ Un estudio clínico en fase II demostró que la suplementación con prebióticos redujo significativamente la presión arterial en pacientes hipertensos, lo que sugiere un potencial terapéutico.¹⁸

Simbióticos y posbióticos

Los simbióticos son combinaciones de probióticos y prebióticos que actúan de manera sinérgica para mejorar la salud de la microbiota intestinal. Estos productos no solo introducen bacterias beneficiosas, sino que también proporcionan el sustrato

necesario para su crecimiento y actividad. Estudios preliminares han sugerido que los simbióticos pueden ser más efectivos que los probióticos o prebióticos por separado en la modulación de la microbiota y la reducción de la presión arterial.¹⁹

Se conocen como posbióticos aquellos metabolitos producidos por los microorganismos probióticos que tienen efectos beneficiosos para la salud. Entre estos se incluyen los AGCC, los péptidos bioactivos y las enzimas. Los posbióticos han mostrado potencial en la reducción de la inflamación y la mejora de la función vascular, lo que podría contribuir a la regulación de la presión arterial.²⁰ Aunque esta área de investigación es relativamente incipiente, los posbióticos representan una prometedora estrategia para el manejo de la HTA.

Trasplante de microbiota fecal

El TMF es una intervención más invasiva que implica la transferencia de microbiota fecal de un donante sano a un receptor con disbiosis. Esta técnica ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de diversas condiciones, como la infección por *Clostridioides difficile*, y recientemente se ha explorado su potencial en el manejo de la HTA. Estudios en modelos con animales han demostrado que el TMF de individuos hipertensos a ratones libres de gérmenes induce un fenotipo hipertensivo, lo que sugiere un papel causal de la microbiota en la HTA.²¹ Además, un estudio clínico retrospectivo en humanos observó una reducción significativa de la presión arterial en pacientes hipertensos después del TMF.²² Sin embargo, se necesitan más investigaciones para establecer la eficacia y la seguridad a largo plazo de esta intervención.

Desafíos y consideraciones futuras

A pesar de los avances en este campo, existen varios desafíos que deben abordarse. La variabilidad

individual en la respuesta a las intervenciones dirigidas a la microbiota es un factor importante. Por lo tanto, es probable que se necesiten enfoques personalizados para maximizar los beneficios de estas intervenciones.²³

La identificación de biomarcadores que predigan la respuesta a las intervenciones podría ser una estrategia útil para optimizar el tratamiento.²⁴ Aunque las intervenciones dirigidas a la microbiota han mostrado resultados prometedores en estudios a corto plazo, se necesitan más investigaciones para evaluar sus efectos a largo plazo y su seguridad. En particular, se debe prestar atención a los posibles riesgos asociados con el uso de probióticos y TMF en poblaciones vulnerables, como los pacientes inmunocomprometidos.²⁵

La modulación de la microbiota no debe verse como un enfoque aislado, sino como parte de un tratamiento multimodal de la HTA. La combinación de intervenciones dirigidas a la microbiota con cambios en el estilo de vida, como una dieta saludable y el ejercicio regular, así como con medicamentos antihipertensivos, podría ofrecer un enfoque más completo y efectivo para el manejo de la HTA.²⁶

Conclusiones

La microbiota intestinal desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial y la disbiosis se ha asociado con el desarrollo de HTA. Las estrategias para modular la microbiota, como el uso de prebióticos, probióticos y TMF, muestran potencial como abordajes terapéuticos complementarios. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer su eficacia, seguridad y aplicabilidad en la práctica clínica.

La integración de estas intervenciones con las terapias convencionales podría ofrecer un enfoque más completo para el manejo de la HTA.

Bibliografía

1. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2023.
2. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7(1):135, 2022.
3. Luqman A, Hassan A, Ullah M, et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. *Front Immunol* 15:1321395, 2024.
4. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 71(5):1020-1032, 2022.
5. Van Hul M, Cani PD, Petitfils C, et al. What defines a healthy gut microbiome? *Gut* 73(11):1893-1908, 2024.
6. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cell Mol Immunol* 19, 561-576, 2022.

7. Muralitharan RR, Jama HA, Xie L, et al. Microbial peer pressure: the role of the gut microbiota in hypertension and its complications. *Hypertension* 76(6):1674-1687, 2020.
8. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 19:55-71, 2021.
9. Yang F, Chen H, Gao Y, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. *Biomed Pharmacother* 130:110503, 2020.
10. Yang Z, Wang Q, Liu Y, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens* 45(1):2195135, 2023.
11. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res* 120(2):312-323, 2017.
12. Falconi CA, Junho CVDC, Foga a-Ruiz F, et al. Uremic toxins: An alarming danger concerning the cardiovascular system. *Front Physiol* 12:686249, 2021.
13. Zambrano AK, Cadena-Ullauri S, Ruiz-Pozo VA, et al. Impact of fundamental components of the Mediterranean diet on the microbiota composition in blood pressure regulation. *J Transl Med* 22(1):417, 2024.
14. Severino A, Tohumcu E, Tamai L, et al. The microbiome-driven impact of western diet in the development of noncommunicable chronic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 72:101923, 2024.
15. Xia Y, Xu ML, Yu XJ, et al. Antihypertensive effects of exercise involve reshaping of gut microbiota and improvement of gut-brain axis in spontaneously hypertensive rat. *Gut Microbes* 13(1):1-24, 2021.
16. Zarezadeh M, Musazadeh V, Ghalichi F, et al. Effects of probiotics supplementation on blood pressure: An umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 33(2):275-286, 2023.
17. Yeo SK, Ooi LG, Lim TJ, Liong MT. Antihypertensive properties of plant-based prebiotics. *Int J Mol Sci* 10(8):3517-3530, 2009.
18. Jama HA, Rhys-Jones D, Nakai M, et al. Prebiotic intervention with HAMSAB in untreated essential hypertensive patients assessed in a phase II randomized trial. *Nat Cardiovasc Res* 2:35-43, 2023.
19. Hadi A, Pourmasoumi M, Kazemi M, et al. Efficacy of synbiotic interventions on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 62(20):5582-5591, 2022.
20. de la Fuente-Muñoz M, Román-Carmena M, Amor S, et al. Supplementation with the postbiotic BPL1™-HT (Heat-Inactivated *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*) attenuates the cardiovascular alterations induced by angiotensin II infusion in mice. *Antioxidants (Basel)* 14(2):193, 2025.
21. Peña-Ocaña BA, Silva-Flores M, Shotaro T, et al. Transplant of gut microbiota ameliorates metabolic and heart disorders in rats fed with a hypercaloric diet by modulating microbial metabolism and diversity. *Biomed Pharmacother* 181:117667, 2024.
22. Zhong HJ, Zeng HL, Cai YL, et al. Washed microbiota transplantation lowers blood pressure in patients with hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 11:679624; 2021.
23. Sun D, Xiang H, Yan J, et al. Intestinal microbiota: A promising therapeutic target for hypertension. *Front Cardiovasc Med* 9:970036, 2022.
24. Shen L, Shen K, Bai J, et al. Data-driven microbiota biomarker discovery for personalized drug therapy of cardiovascular disease. *Pharmacol Res* 161:105225, 2020.
25. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med* 216(1):20-40, 2019.
26. Dzau VJ, Hodgkinson CP. Precision hypertension. *Hypertension* 81(4):702-708, 2024.

Modelo clínico de predicción para hipertensión enmascarada

Autor: Julián Minetto. Médico, especialista en Clínica Médica. Especialista en Hipertensión Arterial (SAHA). Especialista en Docencia Universitaria (UNLP). Docente de la Facultad de Ciencias Médicas, cátedras Farmacología Aplicada, Medicina Interna C y D
Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) General San Martín, La Plata, Argentina



Minetto describe para SIIC su artículo **Clinical prediction model for masked hypertension diagnosed by 24-h ambulatory blood pressure measurements in a sample from specialized hospital**, de Minetto J, Espeche W, Leiva Sisniegues C y col., editado en *Journal of Human Hypertension* 82(2):282-292, 2025. La colección en papel de *Journal of Human Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2009. Indizada por SCOPUS, SCISEARCH, MEDLINE y SIIC Data Bases.

La definición de paciente con hipertensión enmascarada (HE) incluye a aquellos individuos con valores de presión arterial de consultorio (PAC) inferiores a los que definen la hipertensión (<140/90 mmHg para nosotros) que se encuentran sin tratamiento, pero que en sus mediciones domiciliarias (MDPA) o ambulatorias de 24 horas (MAPA) tienen valores elevados.^{1,2}

Si bien la definición estrictamente hablando excluye a aquellos pacientes bajo tratamiento farmacológico, cuando dicho fenómeno ocurre en personas que sí están recibiendo tratamiento, se habla de pacientes con hipertensión no controlada enmascarada (HNCE).² Al parecer, no solo se trataría de una diferencia semántica, sino que también estos dos grupos podrían tener diferencias pronósticas y terapéuticas. Sin embargo, muchos de los estudios en los que se evalúa el pronóstico de estos pacientes consideran a ambas poblaciones dentro de un mismo grupo y demuestran que tanto la HE como la HNCE son fenómenos que aumentan el riesgo cardiovascular por eventos cardiovasculares (ECV), como mortalidad cardiovascular (MCV).³

Es por esto que las guías recomiendan realizar siempre alguna medición de PA fuera del consultorio, incluso en los pacientes con valores < 140/90

si las cifras de presión arterial son consideradas normales-altas ($\geq 130/85$).²

Además de estas recomendaciones, las guías advierten sobre grupos de riesgo y factores de riesgo para tener HE, como lo pueden ser el sexo masculino, el índice de masa corporal aumentado, una mayor edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol excesivo, la presencia de daño a órgano blanco (DOB) por HTA, ECV previo y alto riesgo cardiovascular por puntajes, entre otros.⁴

Dado que muchos pacientes con HE no tienen cifras de presión normal alta ($> 130/80$), que hay muchos factores de riesgo potenciales y que los modelos previamente empleados no son aplicables a nuestro medio por diferencias étnicas, sumado a que no fueron desarrollados con la MAPA o no usaron una definición acorde con la actual, nos planteamos como objetivo de esta investigación desarrollar un modelo de predicción clínico para la HE y la HNCE.

Se evaluaron pacientes que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas de nuestro hospital (HIGA General San Martín, La Plata) y se incluyeron aquellos con promedios de PA menores de 140/90 mmHg en el consultorio después de tomas con equipos validados efectuadas

por enfermeras entrenadas. Fueron 506 los pacientes finalmente incluidos, 155 tenían HE/HNCE. El 34% de ellos se encontraban en tratamiento antihipertensivo y tenían características similares a las de la población general en función de otros factores de riesgo cardiovascular. El mismo día se les colocó a todos un equipo de MAPA Spacelabs 90227-90207 y, en función de los resultados obtenidos, se dividió a la población evaluada en dos grupos: 1) normotensos, aquellos con todos los períodos del MAPA por debajo del punto de corte (24 horas: <130/80, día: <135/85, noche <120/70, valores sistólicos y diastólicos, respectivamente); 2) con hipertensión enmascarada, aquellos que mostraron algún período con valor elevado.

Luego se realizó un análisis bivariado y, por último, en función de las variables asociadas tanto teóricamente como con significancia estadística en este análisis, se procedió a un análisis multivariado, con el cual se generó un modelo. Se realizó la calibración del modelo y se evaluaron parámetros de estabilidad y optimismo del modelo a través de técnicas de *bootstrapping* y excluyendo *outliers* e influyentes.

Con los coeficientes del modelo se armó el puntaje clínico predictor final (Tabla 1), que incluye como variables el sexo, la presión arterial diastólica, la presión de pulso y los centímetros de cintura.

Para la discriminación final, se pueden tomar dos puntos de corte para dos escenarios distintos: uno en el que hay escasez para solicitar la MAPA; en ese caso, el puntaje clínico con un valor de 10

Tabla 1. Puntaje de predicción clínico.

Variable	Puntaje
Sexo (masculino)	3.5
PAD (mmHg)	
> 72	2.5
> 78	4.5
> 83	6
Cintura (cm)	
> 77	0.5
> 90	2
> 100	3
Presión de pulso (mmHg)	
> 40	0.5
> 50	1.5
Puntaje total	14

PAD, presión arterial diastólica

puntos tiene mayor especificidad que tomar como referencia solo los valores de consultorio (90% vs. 56%, respectivamente); otro en el que hay disponibilidad y no se quiere subestimar el diagnóstico; en ese caso, el corte es con un valor de 6 puntos, donde se logra mayor sensibilidad que si se guiara solo por las cifras de consultorio (78% vs. 67%).

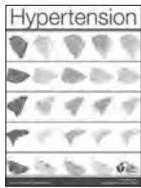
Como conclusión, este puntaje clínico puede ser una herramienta útil para detectar mayor cantidad de pacientes que presenten HE/HNCE, o hacerlo más eficientemente, considerando que estos son fenotipos de hipertensión arterial adversos. Como limitación, hay que destacar que, a la fecha, este puntaje requiere una validación externa para una mejor extrapolación.

Bibliografía

- Cesario V, Presta V, Figliuzzi I, et al. Epidemiological impact and clinical consequences of masked hypertension: A narrative review. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 27(3):195-201, 2 May 2020.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 41(12):1874-2071, Dec 2023.
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, et al. Prognostic value of masked uncontrolled hypertension. *Hypertension* 72:862-869, 4 Sep 2018.
- Anstey DE, Moise N, Kronish I, Abdalla M. Masked hypertension: Whom and how to screen? *Curr Hypertens Rep* 21(4):26, 4 Apr 2019.

Descifrando el ambiguo caso de la renina

Autor: Pablo Nakagawa. Profesor, departamento de Fisiología
Institución: Medical College of Wisconsin, Milwaukee, EE. UU.



Nakagawa describe para SIIC su artículo **Definitive evidence for the identification and function of renin-expressing cholinergic neurons in the nucleus ambiguus**, de Fekete EM, Gómez J, Nakagawa P y col., editado en *Hypertension* 82(2):282-292, Feb 2025. La colección en papel de *Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada por PUBMED, Index Medicus, MEDLINE y SIIC Data Bases.

La importancia del sistema renina-angiotensina (SRA) en el control de la presión arterial es indiscutible. En la visión tradicional, el SRA actúa en forma endocrina, es decir, la angiotensina II (Ang-II) se genera en el torrente sanguíneo para actuar en distintos órganos periféricos. Sin embargo, durante las últimas décadas, se han identificado diferentes órganos con la capacidad de generar Ang-II y responder a la Ang-II en forma local. Conceptualmente, esto implica que, además del SRA endocrino (donde la Ang-II actúa como una hormona), existen sistemas angiotensinérgicos locales que actúan de manera paracrina, autocrina, intracrina e independiente del SRA circulante. Si bien la existencia de un SRA capaz de operar localmente en el sistema nervioso central se estableció hace alrededor de 50 años,^{1,2} los mecanismos enzimáticos que generan la Ang-II en el cerebro no han sido completamente esclarecidos. Más aun, la capacidad del cerebro para expresar la enzima limitante del SRA, esto es, la renina, ha sido un tema extremadamente controversial debido a limitaciones técnicas que no han permitido detectar renina con alta sensibilidad, especificidad y precisión neuroanatómica en el cerebro.^{3,4}

En nuestro trabajo recientemente publicado en la revista *Hypertension*, hemos utilizado métodos avanzados para demostrar la presencia y funcionalidad biológica de renina en el tallo encefálico.⁵ Por empezar con un hallazgo sorprendente, la renina no fue detectada en las regiones comúnmente estudiadas en el campo de la hipertensión, sino en una región involucrada en la cardioinhibición vagal. Este

núcleo, denominado núcleo ambiguo, origina las proyecciones vagales hacia los ganglios cardíacos y está involucrado en la regulación parasimpática del miocardio. En términos neuroanatómicos, el núcleo ambiguo está estratégicamente ubicado en posición dorsal del núcleo rostroventrolateral del bulbo raquídeo, y se cree que la comunicación entre estos dos núcleos contribuye al balance autonómico y la función cardiovascular.⁶

Para elucidar la función fisiológica de la renina en el núcleo ambiguo, hemos desarrollado un ratón genéticamente modificado en donde el gen de la renina fue flanqueado y removido exclusivamente de las neuronas vagales, no de otros órganos. Como cabía esperar, estos ratones no expresaron renina en el núcleo ambiguo; no obstante, los niveles de renina circulante o renales permanecieron intactos. Una observación interesante es que la remoción selectiva de la renina en el núcleo ambiguo derivó en un fenotipo con dimorfismo sexual. Mientras que los machos demostraron una supresión del tono vagal cardíaco y reflejo barorreceptor disminuido, las hembras demostraron un mayor tono parasimpático y respuesta refleja exacerbada. Por último, hemos utilizado secuenciación de nueva generación para identificar mecanismos moleculares que puedan explicar la divergencia entre los sexos. Los resultados de este análisis sugieren la importancia del gen *APJ*, que codifica el receptor de la apelina y es reconocido por su relevancia en la regulación del SRA y la presión arterial.^{7,8}

La identificación de neuronas colinérgicas con capacidad de generar Ang-II abre nuevos

interrogantes. ¿Podremos considerar a la Ang-II como un neurotransmisor o cotransmisor? ¿Puede la Ang-II modular la neurotransmisión colinérgica? Como perspectiva, creemos que el desbalance entre el sistema simpático y el parasimpático es un sello distintivo en diversas condiciones cardiovasculares, incluidas la hipertensión arterial, la hipotensión ortostática, la insuficiencia cardíaca y las arritmias, entre otras. Dado que la gran mayoría de los estudios enfocados en el SRA central se han

centrado en entender su rol principalmente en el control de la presión arterial a través del sistema nervioso simpático, el sistema colinérgico ha quedado notablemente relegado a un segundo plano. La influencia de la renina en el sistema colinérgico podría suponer nuevas funciones del SRA y, por lo tanto, se podrían considerar nuevas formas de utilización de los bloqueantes del SRA para el tratamiento de condiciones donde existen alteraciones del sistema nervioso parasimpático.

Bibliografía

1. Fischer-Ferraro C, Nahmod VE, Goldstein DJ, Finkielman S. Angiotensin and renin in rat and dog brain. *J Exp Med* 133:353-361, 1971.
2. Ganten D, Minnich JL, Granger P, et al. Angiotensin-forming enzyme in brain tissue. *Science* 173:64-65, 1971.
3. van Thiel BS, Ges Martini A, et al. Brain renin-angiotensin system: Does it exist? *Hypertension* 69:1136-1144, 2017.
4. Sigmund CD, Diz DI, Chappell MC. No brain renin-angiotensin system: Do you all over again? *Hypertension* 69:1007-1010, 2017.
5. Fekete EM, Gomez J, Ghobrial M, et al. Definitive evidence for the identification and function of renin-expressing cholinergic neurons in the nucleus ambiguus. *Hypertension* 82:282-292, 2025.
6. Machado BH, Brody MJ. Role of the nucleus ambiguus in the regulation of heart rate and arterial pressure. *Hypertension* 11:602-607, 1988.
7. Siddiquee K, Hampton J, McAnally D, May L, Smith L. The apelin receptor inhibits the angiotensin II type 1 receptor via allosteric trans-inhibition. *Br J Pharmacol* 168:1104-1117, 2013.
8. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest* 118:3343-3354, 2008.

Diferencias sexuales en la exactitud de la medición de la presión arterial

Autor: Julián Minetto. Médico. Especialista en Clínica Médica y especialista en Hipertensión Arterial (SAHA). Especialista en Docencia Universitaria (UNLP), docente de la Facultad Ciencias Médicas, cátedras Farmacología Aplicada, Medicina Interna C y D
Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) General San Martín, La Plata; Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

El estudio de Picone y col. explora las diferencias por sexo en la medición de presión arterial (PA) mediante dispositivos con brazalete automáticos frente a mediciones invasivas en una base de datos de pacientes que realizaron una angiografía coronaria; asimismo, evalúa cómo estas diferencias pueden influir en el manejo del riesgo cardiovascular individual.

Investigaciones previas han mostrado que las mujeres experimentan una aceleración más pronunciada en la PA sistólica (PAS) y la presión de pulso (PP) a lo largo de la vida en comparación con los hombres.¹ Además, los mismos niveles de PA tienen mayor tasa de eventos cardiovasculares en mujeres,² por lo cual se proponen diferentes parámetros para ellas, así como, potencialmente, distintos objetivos. De todas maneras, aún no está claro cuáles son las diferencias fisiopatológicas entre sexos que explicarían estos hechos.

Se analizaron datos del *Invasive Blood Pressure Consortium* referidos a 1615 individuos (edad promedio: 64 ± 11 años, 32% mujeres) en los que se realizaron las mediciones con manguito automáticas y angiográficas. Los principales resultados fueron los siguientes:

- Las mujeres presentaron una PAS invasiva 4.4 mmHg más alta que los hombres para un mismo valor de brazalete. Esta diferencia fue más pronunciada en edades avanzadas y más evidente en las mediciones invasivas.

- La PAD medida por brazalete sobreestimó la invasiva en ≈ 7 mmHg en los dos sexos, con valores más altos en hombres jóvenes y más bajos en hombres mayores, en comparación con mujeres.
- El brazalete subestimó la PP invasiva en ≈ 9 mmHg, esta subestimación fue mayor en edades avanzadas. Las mujeres presentaron valores concordantemente más altos que los hombres.

Este estudio evidencia que las mujeres pueden estar en mayor riesgo cardiovascular debido a que los dispositivos de brazalete subestiman la PAS y la PP, lo que podría llevar a un diagnóstico insuficiente y, por ende, a oportunidades terapéuticas perdidas. Esto también puede hacer pensar en evaluar si es necesario alguna otra corrección en los clasificadores de riesgo o si los equipos de medición de la PA requieren otro tipo de calibración para ajustar los riesgos. También se observó una mayor probabilidad de sobretratamiento tanto en hombres como en mujeres debido a la sobreestimación de la PAD.

En conclusión, este trabajo resalta cómo las diferencias en mediciones de PA pueden tener amplias implicancias clínicas y epidemiológicas, subrayando la necesidad de mejorar la precisión en mujeres y fomentar un manejo más individualizado del riesgo cardiovascular.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Sex differences in blood pressure and potential Implications for cardiovascular risk management*, Picone DS, Stoneman E, Cremer A y cols. El artículo original fue publicado por *Hypertension* 80(2):316-324, Feb 2023.

Bibliografía

1. Nardin C, Maki-Petaja KM, Miles KL, et al. Cardiovascular phenotype of elevated blood pressure differs markedly between young males and females: the Enigma study. *Hypertension* 72:1277-1284, 2018.
2. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation* 143:761-763, 2021.

Un nuevo puntaje de estabilidad en el control de la presión arterial domiciliar predice eventos cardiovasculares futuros

Autor: Julián Minetto. Médico. Especialista en Clínica Médica y especialista en Hipertensión Arterial (SAHA). Especialista en Docencia Universitaria (UNLP), docente de la Facultad Ciencias Médicas, cátedras Farmacología Aplicada, Medicina Interna C y D
Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) General San Martín, La Plata; Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

El uso de mediciones fuera del consultorio es una de las herramientas más importantes para el diagnóstico de la hipertensión arterial (HTA),¹ así como también, en la actualidad, una herramienta pronóstica y una estrategia para un mejor control de la presión arterial (PA).²

Las mediciones ambulatorias, como las mediciones domiciliarias de PA (MDPA), no solamente tienen valor pronóstico por sus promedios de PA en el período matutino y vespertino, sino que cada vez hay más evidencia de que su variabilidad a largo plazo tiene significado pronóstico para predecir eventos cardiovasculares (ECV), como accidente cerebrovascular (ACV) o infarto,³ de forma aditiva a los factores de riesgo tradicionales.⁴

Se usaron datos del estudio J-HOP (2016),⁵ que incluyó 4070 pacientes adultos con al menos un factor de riesgo cardiovascular en una cohorte japonesa con un promedio de edad de 65 años. Estos pacientes midieron su PA en el hogar tres veces por la mañana y por la tarde durante 14 días al inicio del estudio. En el seguimiento promedio de 6.3 años, ocurrieron 260 eventos cardiovasculares (ACV, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva o disección aórtica).

Se creó un puntaje de estabilidad de la PA domiciliar, que se calculó considerando el promedio de la

PA sistólica matutina y vespertina (promedios ME) y tres métricas de variabilidad de la PA: variabilidad real promedio (diferencia absoluta promedio entre mediciones sucesivas), pico promedio (promedio de las tres lecturas más altas de cada individuo) y tiempo en rango terapéutico (proporción de tiempo con promedios ME entre 100 y 135 mmHg). El puntaje generado total fue de 0 (muy alta variabilidad y baja estabilidad, con mal control) a 10 puntos (baja variabilidad y buen control).

Se encontró una relación curvilínea entre el puntaje de estabilidad de la PA y el riesgo de eventos cardiovasculares. Comparados con los participantes que tuvieron estabilidad óptima (puntaje 9-10), aquellos que conformaron el grupo de muy alto riesgo (puntaje 0) presentaron un riesgo significativamente mayor de tener eventos cardiovasculares durante el seguimiento (*hazard ratio* ajustado: 3.97, IC 95%: 2.22-7.09, $p < 0.001$), independientemente de la edad, el sexo, la medicación, los factores de riesgo cardiovascular y la PA en el consultorio.

Estos hallazgos sugieren que un puntaje de estabilidad que evalúa los promedios de PA, así como su variabilidad y el control en el tiempo, sobre la base de la PA domiciliar, podría ser una herramienta útil para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial.

Comentario realizado por el **Dr. Julián Minetto** sobre la base del artículo *Home blood pressure stability score is associated with better cardiovascular prognosis: data from the nationwide prospective J-HOP study*, Kario K, Kanegae H y Hoshida S. El artículo original fue publicado por *Hypertension Research* 48(2):604-612, 2025.

Bibliografía

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 41:1874-2071, 2023.
2. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 39:1742-1767, 2021.
3. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens* 41:527-544, 2023.
4. Kario K, Kanegae H, Okawara Y, Tomitani N, Hoshida S. Home blood pressure variability risk prediction score for cardiovascular disease using data from the J-HOP study. *Hypertension* 81(10):2173-2180, 2024.
5. Hoshida S, Yano Y, Haimoto H, et al. Morning and evening home blood pressure and risks of incident stroke and coronary artery disease in the Japanese general practice population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertension* 68(1):54-61, 2016.

Impacto de la fragilidad en el tratamiento antihipertensivo en adultos mayores

Autor: Gabriel Waisman. Médico. Profesor titular de la cátedra de Terapéutica, Maestría de Mecánica Vasculare Hipertensión Arterial, Universidad Austral. Director del Curso Virtual "Actualización en Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2" (SAHA). Médico de planta y coordinador de la UCARHEM (Unidad Cardio-reno-hepato-metabólica) del Instituto Cardiovascular Lezica. Ex jefe de Servicio de Clínica Médica y ex jefe de la Sección Hipertensión Arterial - Hospital Italiano de Buenos Aires. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Institución: Instituto Cardiovascular Lezica, San Isidro, Argentina

La asociación entre la presión arterial sistólica y la mortalidad por todas las causas difiere entre individuos frágiles y no frágiles, poniendo de relieve las incertidumbres sobre la efectividad de los tratamientos antihipertensivos en poblaciones frágiles. A partir de los datos del programa de hipertensión sistólica en el anciano (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*, SHEP), se construyó un índice de fragilidad (IF) basal, con 55 variables. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para explorar la asociación entre el IF basal y los riesgos de accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte por todas las causas, así como para examinar si el impacto del tratamiento antihipertensivo en estos resultados se modifica con el IF basal. Se incluyeron 4692 participantes (edad promedio: 72.1 años; 56.7% mujeres), con un IF medio de 0.134 (desvío estándar, DE: 0.061). Durante una mediana de seguimiento de 4.4 años, el IF se asoció con un mayor

riesgo de ACV, ECV y muerte por todas las causas. En individuos con hipertensión sistólica aislada, el tratamiento antihipertensivo mejoró los resultados asociados incluso en aquellos con mayor grado de fragilidad. En los pacientes mayores con hipertensión, la eficacia del tratamiento antihipertensivo se mantiene constante en los diferentes niveles de fragilidad. Los pacientes ancianos con hipertensión requieren planes de atención personalizados en función de su estado de fragilidad, ya que las personas frágiles se enfrentan a un mayor riesgo de resultados adversos. Además, en este estudio se evaluó si el estado de fragilidad modificaba la efectividad del tratamiento antihipertensivo utilizando datos del estudio SHEP, que incluyó participantes mayores de 60 años, lo que nos permite explorar los efectos de la fragilidad en un espectro de individuos desde la vejez temprana hasta la tardía y ampliar nuestra comprensión a niveles de PA promedio más altos que los de los estudios HYVET y SPRINT.

Comentario realizado por el **Dr. Gabriel Waisman** sobre la base del artículo *Impact of frailty on anti-hypertensive treatment in older adults*, Chen L, You S, Ee N y cols. El artículo original fue publicado por *Hypertension* 82(3):509-519, Mar 2025.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

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