



### Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

### Artículo de revisión

- Pie diabético, un enfoque multidisciplinario

### Comentados por sus autores

- ¿Podemos predecir la aparición de preeclampsia con un hemograma?
- El silenciamiento del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+-1$  (NHE-1) previene el remodelado estructural y funcional cardíaco inducido por la angiotensina II

### Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Conocimiento, disponibilidad y uso de los equipos automáticos y de monitorización ambulatoria y domiciliaria de la presión arterial en la atención primaria
- Efecto de la inhibición de la síntesis de PCSK9 sobre las lipoproteínas aterogénicas. ¿Una nueva terapia para la hipercolesterolemia?
- Enfoque multidisciplinario para el control de la hipertensión arterial en países de medianos y bajos ingresos
- Asociación entre diferentes clases de fármacos antihipertensivos y la incidencia de enfermedad de Alzheimer según sexo y etnia

# Revista Hipertensión Arterial

## Consejo Editorial

**Dirección Ejecutiva**  
Dra. Mariela Gironacci

**Asesor Científico**  
Dr. Gabriel Waisman

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

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



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

## Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

### Presidente

Dra. Irene Ennis

### Presidente anterior

Dra. Judith Zilberman

### Vicepresidente 1°

Dr. Marcos Marín

### Vicepresidente 2°

Dr. Walter Espeche

### Secretario

Dr. Martín Salazar

### Pro-Secretario

Dr. Nicolás Renna

### Tesorero

Dr. Alejandro Aiello

### Pro-Tesorero

Dr. Ramiro Sánchez

### Vocales

Dr. Gustavo Blanco (Mar del Plata)

Dr. Carlos Castellaro (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Marcelo Choi (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Mildren Del Sueldo (Córdoba)

Dr. Diego Fernández (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. María Victoria Ferretti (Rosario)

Dr. Daniel Llanos (Neuquén)

Dr. Diego Márquez (Salta)

Dra. Rocío Martínez (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Pablo Rodríguez (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Diego Stisman (Tucumán)

Dra. María Celeste Villa-Abrille (La Plata)

### Revisores de Cuentas

Dr. Fernando Filippini

Dr. Daniel Olano

Dra. Analía Tomat

### Asesores de Gestión

Dr. Felipe Inserra

Dr. Felipe Martínez

Dr. Alberto Ré



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC Art Data Bases: Juan A. Rodríguez Olivares, «Extrañas formas de supervivencia», óleo sobre tela, 2009.

# Pie diabético, un enfoque multidisciplinario

**Autor:** Dr. Daniel Piskorz

**Institución:** Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico SA, Rosario, Argentina.

Se estima, a partir de los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Cardiovascular, que aproximadamente el 12% de la población adulta en la República Argentina padece diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), por lo que se calcula que alrededor de 3 millones de personas presentan esta enfermedad en nuestro país; por otra parte, entre el 6% y el 10% de los argentinos presentan algún grado de intolerancia a los glúcidos, por lo que esto implica que otros 1.5 a 2 millones de individuos se encuentran en riesgo de manifestar DBT2 en los próximos años.

La DBT2 genera microangiopatía y macroangiopatía, lo que produce lesiones vasculares en órganos blanco, tales como retina, riñones, corazón y extremidades inferiores. La arteriopatía periférica es, en este contexto, generalmente ignorada, y no se considera rutinariamente la necesidad de su detección activa. Por otra parte, la neuropatía diabética juega un papel importante en la aparición del pie diabético, ya que se encuentra en más del 90% de los pacientes en los que surge esta afección. El pie de la neuropatía diabética, principalmente se complica con úlceras u osteoartropatía de Charcot, un capítulo diferente entre las lesiones de los miembros inferiores. El tabaquismo, fundamentalmente, y en menor medida la hipertensión arterial, son factores de riesgo que potencian la manifestación de las lesiones isquémicas de miembros inferiores y sus consecuencias en el trofismo.

Entre las condiciones a considerar en el riesgo de presentar ulceraciones en el pie diabético se deben tener en cuenta:

- los antecedentes de úlceras previas o amputaciones;
- la duración de la DBT2 mayor de 10 años;
- el mal control metabólico;

- los valores de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 7.0\%$ ;
- el sexo masculino;
- la presencia de polineuropatía diabética, especialmente en los sujetos con deformidades neuropáticas y limitación de la movilidad articular;
- la presencia de enfermedad arterial periférica clínica, tomando en cuenta que la claudicación intermitente puede estar ausente, por lo que se debe asociar con estudios imagenológicos;
- el antecedente de retinopatía o nefropatía diabética;
- la educación diabetológica insuficiente;
- las condiciones sociales de privación;
- las dificultades para el acceso al sistema de salud;
- el tabaquismo.

Sobre la base de los escasos estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre esta temática en nuestro país, aproximadamente el 5% de los pacientes con DBT2 presentará una lesión en sus pies, vale decir que al menos 150 mil personas podrán ver comprometida su capacidad funcional por este problema de salud pública en la Argentina; asimismo, se considera que el 20% de los pacientes con pie diabético requerirá una amputación; esto es, en números reales de manera que se pueda comprender la magnitud del problema, unas 30 mil personas. En el 40% de estos casos se demandará una segunda amputación debido a la progresión de la enfermedad en los siguientes 5 años, y de los individuos que son amputados, el 40% habrá fallecido en el término de 2 años.

Se ha establecido claramente la necesidad de implementar grupos de trabajo multidisciplinarios destinados a prevenir y resolver la problemática de los pacientes con pie diabético, y, con tal fin, se debería generar un programa, cuyo primer

paso es determinar una estrategia para categorizar los pacientes en niveles de complejidad. La clasificación de Wagner ha demostrado su practicidad en la tarea asistencial cotidiana, dividiendo los individuos en seis niveles de complejidad, desde aquellos que

presentan un miembro inferior en riesgo de presentar pie diabético, pasando por aquellos que lamentablemente ya presentan ulceraciones de los miembros inferiores, hasta llegar al estadio más avanzado de la gangrena extensa (Tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de Wagner para pie diabético.

Grado	Lesión	Características
0	Pie en riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformaciones óseas.
I	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total del pie.
II	Úlceras profundas	Compromiso de la piel. Grasa y ligamentos sin llegar al hueso. Infección.
III	Úlceras profundas + absceso	Úlceras extensas y profundas, secreción y dolor.
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos, talón o planta.
V	Gangrena extensa	Compromiso de todo el pie. Manifestaciones sistémicas.

Adaptado de Wagner FW Jr., The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. Foot Ankle 2:64-122, 1981.

Sin embargo, no existe una clasificación universalmente aceptada, y algunos grupos suelen aplicar la clasificación de la Universidad de Texas, que tiene como cualidad predecir mejor la evolución de la lesión, aunque no evalúa el diámetro de la lesión ni

tampoco si hay neuropatía. Es un sistema de clasificación en el que las lesiones se dividen en estadios sobre la base de dos criterios principales: profundidad y existencia de infección/isquemia, como se muestra en la Tabla 2.

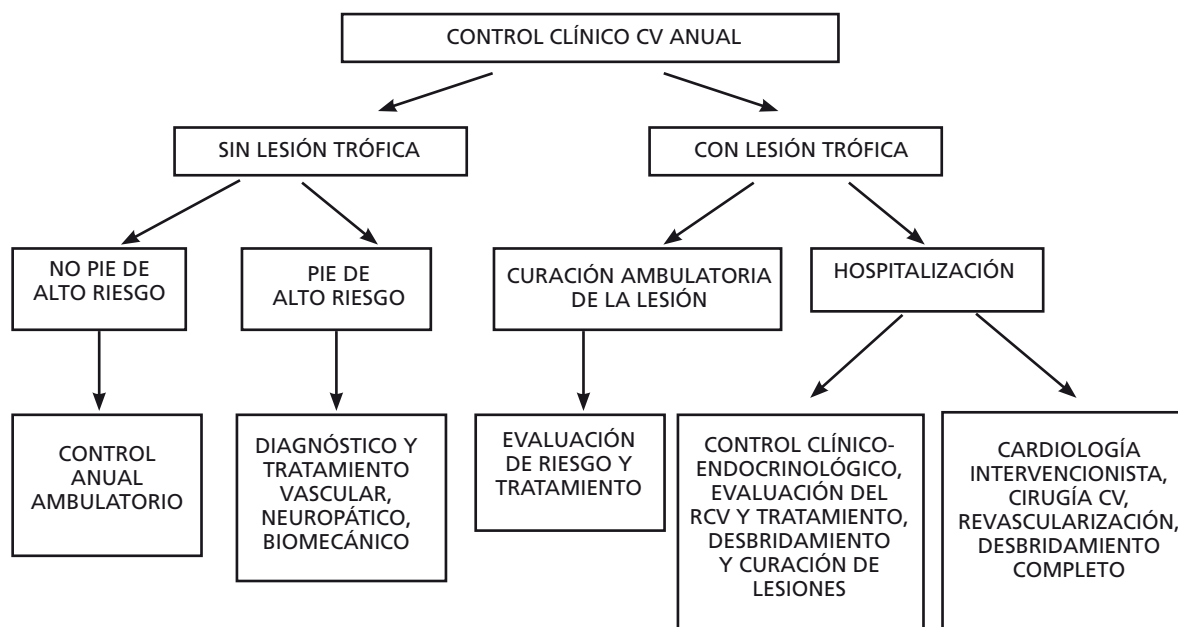
**Tabla 2.** Clasificación de la Universidad de Texas para pie diabético.

		Grado			
		0	I	II	III
Estadio	A	Lesiones preulceradas o posulceradas completamente epitelizadas	Lesiones superficiales que no envuelven tendones, cápsulas ni hueso	Lesiones penetrantes hasta tendones o cápsulas	Lesiones penetrantes hasta hueso o articulaciones
	B	Infección	Infección	Infección	Infección
	C	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
	D	Infección e isquemia	Infección e isquemia	Infección e isquemia	Infección e isquemia

Adaptado de Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care 21:855-859, 1998.

Una vez estratificado el paciente, se procede a definir la estrategia diagnóstico-terapéutica adecuada

al cuadro clínico del paciente, según el esquema propuesto en la Figura 1.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico del paciente con pie diabético.

CV, cardiovascular; RCV, riesgo cardiovascular.

Adaptado de Alcalá Martínez Gómez D, et al. Reduction in diabetic amputations over 15 years in a defined Spain population. Benefits of a critical pathway approach and multidisciplinary team work. Rev Esp Quimioter 27:170-179, 2014.

El equipo multidisciplinario está sustentado en la necesidad generada a partir de la recomendación de conformar un enfoque terapéutico que facilite poder controlar en forma integral los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y recuperar la funcionalidad del paciente, en el contexto de los determinantes sociales de la salud global e individual, para una óptima implementación del tratamiento para prevenir las enfermedades cardiovasculares.

El programa debe incluir ejercicios de acondicionamiento físico, soporte alimentario, abordaje

farmacológico, consejería tabáquica y evaluación psicosocial; sobre todo ello se apoya el eje central del grupo multidisciplinario: lograr la restauración del flujo al miembro dañado, ya sea mediante la ejecución de angioplastia con implante de *stents* o cirugía de *bypass*, y la subsiguiente resolución de las lesiones óseas y cutáneas, basado en el análisis del caso, de manera individualizada, por la totalidad del equipo, cuyo punto central es la máxima preservación de los tejidos, el logro de una mejor calidad de vida y el sustento de la vida del paciente.

### Bibliografía recomendada

- Arnett DK, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC, 2019.
- Thomas RJ, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation. A Scientific Statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. JACC 74:133-153, 2019.

# ¿Podemos predecir la aparición de preeclampsia con un hemograma?

**Autora:** Dra. Albertina Ghelfi, Médica Especialista en Clínica Médica.  
**Institución:** Médica de staff y tutora de residentes, Servicio de Clínica Médica, Hospital Escuela Eva Perón. Docente y coordinadora de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario. Vicepresidente de la Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario (AHTAR), Argentina.



Ghelfi describe para SIIC su artículo *Utilidad del índice neutrófilo/linfocito y del índice polimorfonuclear/monomorfonuclear, en la predicción de preeclampsia*. Ghelfi AM, Lassus MN, Diodati S, Hails EA, editado en *Hipertensión y Riesgo Vascular* 36(2):63-69, 2019. La colección en papel de *Hipertensión y Riesgo Vascular* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2019. Indizada por Index Medicus/Medline, SCOPUS, IBECs, IME y **SIIC Data Bases**.

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) constituyen una de las complicaciones más frecuentes de la gestación y es una de las principales causas de morbilidad materna-fetal.

La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica de causa desconocida, que se presenta como una complicación grave de los THE. Si bien los mecanismos por los que llevan a la aparición de la PE son discutidos (teoría inmunológica, teoría inflamatoria), en las últimas décadas se ha logrado recopilar abundante información a favor de que la PE se trataría de una enfermedad inflamatoria asociada con disfunción inmunológica. Estas alteraciones se presentan en el período de placentación, lo cual desencadena una respuesta inmunológica materna anormal, que culmina con inflamación, daño endotelial e hipoxia a nivel placentario.

Por otro lado, numerosos investigadores han explorado la relación entre inflamación sistémica y mortalidad cardiovascular, planteando que sería posible evaluar el balance entre la sobreexpresión del componente inflamatorio activo y sus citoquinas proinflamatorias, o dicho de otra manera, la respuesta innata –representado por la neutrofilia– y la disminución del componente regulador inducido por cortisol en respuesta a estrés, o en otras palabras, la respuesta adaptativa –representada por la linfopenia relativa.

Se ha propuesto que dos formas de medir la alteración de este balance serían el índice neutrófilo/linfocito (INL) –resultado de dividir el valor absoluto de neutrófilos sobre el de linfocitos– y el índice polimorfonuclear/monomorfonuclear (IPM) –resultado de dividir el valor absoluto de neutrófilos sobre la suma del valor absoluto de linfocitos y monocitos. Un INL elevado ha sido relacionado con PE en numerosos estudios, realizados en su mayoría en gestantes asiáticas y con valores de corte considerablemente variables de acuerdo con la población evaluada.

Por su parte, el IPM solo ha sido demostrado en modelos experimentales, sin hallar estudios que analicen su comportamiento en la PE, por lo tanto, el objetivo de nuestro trabajo fue valorar la capacidad del INL y el IPM para predecir la aparición de PE en nuestro medio.

Para ello, realizamos un estudio donde analizamos retrospectivamente las historias clínicas de embarazadas admitidas por detección de registros hipertensivos durante el año 2017. Se incluyeron mayores de 18 años, con gestación  $\geq 20$  semanas, que fueran ingresadas para observación por registros hipertensivos (presión arterial [PA]  $\geq 140/90$  mmHg), y a quienes se les hubiera practicado extracción sanguínea al momento del ingreso hospitalario (antes de iniciar cualquier tipo de terapéutica); posterior-



mente se recopilaron cuáles de ellas presentaron PE. Excluimos casos de historias clínicas incompletas y aquellas con rotura prematura de membranas, infección concomitante, neoplasias de base, enfermedad hepática o renal previa y antecedente de tratamiento previo con corticoides (debido a la posibilidad de estas entidades de alterar los índices). Fueron analizadas por separado las embarazadas que presentaron o no PE.

De 110 embarazadas que fueron analizadas, 64 manifestaron PE. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación con las características clínicas basales y con la presencia de factores de riesgo para aparición de PE entre los grupos. La presencia de INL  $\geq 4.5$  o IPM  $\geq 3$  se relacionó con un aumento de tres veces el riesgo de presentar PE (especificidad del 80% y 77%, respectivamente).

En la actualidad, marcadores prometedores para detección temprana de PE, como el índice entre la forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) y el

factor de crecimiento placentario (PIGF), es decir, sFlt-1/PIGF, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78%. Sin embargo, la falta de disponibilidad y el elevado costo de esta prueba limitan su implementación. El INL y el IPM, si bien con un desempeño diagnóstico mucho más modesto en términos de sensibilidad, alcanzan valores de especificidad equiparables al sFlt-1/PIGF. Ello, sumado a la baja complejidad para el cálculo y el mínimo coste, hace que estos índices sean atractivos para su implementación en la práctica diaria, especialmente en centros con recursos económicos limitados.

Considerando que la prevalencia de los THE se encuentra en aumento, y que 1 de cada 7 madres fallecerá a causa de PE, creemos que tanto el INL como el IPM (disponibles tan solo con solicitar el recuento diferencial de leucocitos en el hemograma de ingreso), se presentan como biomarcadores interesantes para discriminar gestantes hipertensas con mayor riesgo de presentar PE.

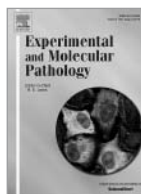
## Bibliografía recomendada

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy. Washington; 2013.
- Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil – Lymphocyte Ratio Predicts Medium-Term Survival Following Elective Major Vascular Surgery: A Cross-Sectional Study. *Vasc Endovascular Surg* 45(3):227-231, 2011.
- Cadroy Y, Dupouy D, Boneu B, Plaisancié H. Polymorphonuclear Leukocytes Modulate Tissue Factor Production by Mononuclear Cells: Role of Reactive Oxygen Species. *J Immunol* 164:3822-3828, 2000.
- Copca-Nieto DV, Álvarez-López JA, Santillán-Fragoso WJ, Ramírez-del Pilar R, López y López LR, López-González DS, et al. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito. *Med Int Méx* 33(2):195-203, 2017.
- Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/Lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography - The growing versatility of NLR. *Atherosclerosis* 228:44-45, 2013.
- Grupo de trabajo Consenso de Obstetricia FASGO 2017. Estados hipertensivos y embarazo. Disponible en: [http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso\\_Fasgo\\_2017\\_Hipertension\\_y\\_embarazo.pdf](http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf)
- Hodgins S. Pre-eclampsia as underlying cause for perinatal deaths: Time for action. *Glob Health Sci Pract* 3:525-527, 2015.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet* 367:1066-1074, 2006.
- Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología* 36(4):397-403, 2016.
- Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. Ginebra; 2014.
- Sachan R, Patel ML, Vandana, Sachan P, Shyam R. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of non-severe preeclampsia and severe preeclampsia. *J Curr Res Sci Med* 3(2):79-83, 2017.
- Schwarcz R, Fescina R, Duverges C. Obstetricia. 6a Edición. Buenos Aires: El Ateneo; 2005.
- Serra C, Sala JP, Balestrini CE. Enfermedad Coronaria en la Mujer ¿Dónde están las diferencias? Córdoba: Instituto Modelo de Cardiología; 2005. [Consultado el 10 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.fac.org.ar>.
- Sibai BM. Prevention of preeclampsia: A big disappointment. *Am J Obs Gynecol* 179:1275-1278, 1998.
- Voto LS. Hipertensión en el Embarazo. 1ed. Rosario: Corpus Editorial; 2007.
- Yavuzcan A, Aglar M, Üstün Y, Dilbaz S, Özdemir I, Yıldız E, et al. Mean Platelet Volume, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Severe Preeclampsia. *Ginekol Pol* 85:197-203, 2014.
- Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 374(1):13-22, 2016.



# El silenciamiento del intercambiador $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -1 (NHE-1) previene el remodelado estructural y funcional cardíaco inducido por la angiotensina II

Autores: Dr. Andrés J. Medina, Dra. Claudia I. Caldiz  
 Institución: Centro de Investigaciones Cardiovasculares  
 "Dr. Horacio E. Cingolani", Facultad de Ciencias Médicas  
 de La Plata-CONICET, La Plata, Buenos Aires, Argentina.



Medina y Caldiz describen para SIIC su artículo *Silencing of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger 1 (NHE-1) prevents cardiac structural and functional remodeling induced by Angiotensin II*. Medina AJ, Pinilla OA, Portiansky EL, Caldiz CI, Ennis IL, editado en *Experimental and Molecular Pathology* 107:1-9, Ene 2019. La colección en papel de *Experimental and Molecular Pathology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2019. Indizada por Index Medicus, Medline, PubMed y **SIIC Data Bases**.

Frente a situaciones de sobrecarga hemodinámica (de presión o de volumen) el miocardio se estira, activando una cascada de señalización autocrina/paracrina que involucra la liberación de angiotensina (ANG) II, entre otros importantes mediadores humorales. El corazón responde aumentando su masa, fundamentalmente a expensas del crecimiento de los miocitos, con la consecuente aparición de hipertrofia cardíaca (HC). Si bien los cardiomiocitos constituyen solo un tercio del número total de células, representan entre el 70% y el 80 % de la masa cardíaca.<sup>1</sup>

La HC puede ser una adaptación favorable frente a un aumento del trabajo cardíaco (HC fisiológica), como ocurre en individuos sanos que realizan rutinas de entrenamiento físico isotónico o durante el embarazo. Pero, por el contrario, puede representar la antesala de la insuficiencia cardíaca (HC patológica) cuando se desencadena en el marco de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión arterial, algunas valvulopatías o posterior al infarto agudo de miocardio. Más aún, la HC patológica es uno de los principales factores independientes de riesgo cardiovascular asociado habitualmente con la aparición de arritmias, insuficiencia cardíaca y muerte.<sup>2-6</sup> En este sentido, es importante recordar que las enfermedades cardiovasculares representan

la principal causa de mortalidad en los países desarrollados, los cuales, en la República Argentina y según datos publicados por el Ministerio de Salud, son los responsables de alrededor de 100 000 muertes por año. Por lo tanto, resulta imprescindible la implementación de mejores estrategias terapéuticas para abordar su tratamiento.

La activación del sistema renina-ANG-aldosterona favorece la hiperactividad de la isoforma 1 del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE-1), el cual, mediante el aumento de la concentración intracelular de sodio y, consecuentemente, la de calcio por medio del modo inverso del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX), desempeña un papel clave en la manifestación de la HC patológica.<sup>7</sup>

El objetivo del trabajo que estamos comentando fue prevenir la aparición de HC patológica inducida por infusión crónica de ANGII, mediante el silenciamiento génico del NHE-1 en el miocardio. La inyección intramiocárdica de un lentivirus portador de una secuencia de ARN de interferencia (ARNi) contra el NHE-1 (IshNHE1) redujo significativamente la expresión del NHE-1, específicamente en corazón, y previno el remodelado cardíaco disminuyendo la fibrosis y el tamaño de los cardiomiocitos. De manera interesante, la reducción de la HC se acompañó

de una mejora en la función cardíaca evaluada mediante ecocardiografía, a pesar de no registrarse cambios en la presión arterial sistólica, que permaneció elevada. Por otra parte, la inyección del l-shNHE1 previno el aumento del estrés oxidativo, evaluado por la normalización de la peroxidación lipídica medida por la técnica de T-BARS. La actividad de la enzima NADPH oxidasa no se modificó al disminuir la expresión del NHE-1, por lo que permaneció elevada en el grupo tratado con ANGII. El menor estrés oxidativo disminuiría la activación de las proteínas redox sensibles capaces de estimular la actividad del NHE-1, con lo cual se evita el aumento de la concentración de Na<sup>+</sup>

intracelular y, por ende, la de Ca<sup>2+</sup>, así como la estimulación de vías prohipertróficas.

Estos resultados permiten especular sobre la posibilidad de que la administración de vectores virales dirigidos al miocardio que portan una secuencia de ARNi contra el NHE-1 pueda convertirse, en un futuro no tan lejano, en una herramienta para el tratamiento de la HC patológica.

Antes, será necesario evaluar y resolver aspectos de índole ético, sobre la posibilidad de efectos no deseados por la inserción del genoma viral, la duración del silenciamiento o la necesidad de reiteración de la administración, entre los más importantes.

---

### ***Bibliografía recomendada***

- Brown DW, Giles WH, Croft JB. Am Heart J 140(6):848-856, 2000.
- Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH. Ann Intern Med 105(2):173-178, 1986.
- Cingolani HE, Ennis IL. Circulation 115(9):1090-1100, 2007.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. N Engl J Med 322(22):1561-1566, 1990.
- Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Circulation 104(14):1615-1621, 2001.
- Nag AC. Cytobios 28(109):41-61, 1980.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Hypertension 35(2):580-586, 2000.

# Conocimiento, disponibilidad y uso de los equipos automáticos y de monitorización ambulatoria y domiciliaria de la presión arterial en la atención primaria

**Autora:** Dra. Jessica Barochiner, Médica.

**Institución:** Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Miembro del Grupo de Mediciones Ambulatorias y Telemedicina-SAHA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Actualmente, las guías nacionales e internacionales de abordaje de la hipertensión arterial (HTA) recomiendan un enfoque basado no solo en la medición de la presión arterial (PA) de consultorio, sino también en la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) o la monitorización domiciliaria de la PA (MDPA), debido, entre otras cosas, al valor pronóstico superior de estos últimos.<sup>1-3</sup> Teniendo en cuenta que la mayoría de los médicos que atienden a pacientes hipertensos pertenecen al nivel de atención primaria, es de capital importancia establecer cuál es la brecha entre las recomendaciones de las guías y lo que ocurre en la realidad de la práctica clínica en este sector.

En el estudio aquí comentado, los autores se propusieron establecer el conocimiento, el grado de uso y la disponibilidad de equipos de medición automática de PA en el consultorio, y de equipos de MAPA y MDPA entre los médicos de atención primaria de España. Para ello, utilizaron un cuestionario online autoadministrado de 25 preguntas, que fue enviado a médicos de atención primaria identificados fundamentalmente a través de las sociedades científicas españolas que los nuclea. Cabe destacar que solo el 20% de los contactados (n = 2221) respondió la

encuesta. El 47.7% consideró a la MAPA como el mejor método diagnóstico para la HTA. Más de la mitad de los participantes (56.7%) refirieron utilizar rutinariamente equipos automáticos en su práctica, mientras que el 37.9% informaron el uso de equipos anaeroides y el 5.3%, el uso de equipos de mercurio. El 61.6% de los encuestados refirió que los equipos no se calibraban periódicamente. El 50% y el 27% de los médicos encuestados mencionaron que recomiendan de forma habitual la MDPA y la MAPA, respectivamente, a sus pacientes hipertensos. Entre las razones para no recomendar la MDPA, citaron el costo de los equipos para los pacientes, mientras que, en el caso de la MAPA, argumentaron falta de accesibilidad. En ambos casos mencionaron la falta de entrenamiento específico en el uso y la interpretación de estos métodos.

En conclusión, existe una enorme brecha entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica habitual, aun en médicos altamente motivados como son los respondedores a una encuesta. Sería de gran utilidad evaluar esta misma cuestión en países de menores recursos como el nuestro, así como difundir de manera más efectiva los conocimientos necesarios para manejar estas técnicas.

## Bibliografía

1. Delucchi A, Marín M, Páez O, et al; en representación de los participantes designados por la Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Principal conclusions of the Argentine Consensus on Arterial Hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc* 36(2):96-109, 2019.

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 36(10):1953-2041, 2018.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 138(17):e484-e594, 2018.

---

Comentario realizado por la **Dra. Jessica Barochiner** sobre la base del artículo *Knowledge, availability, and use of ambulatory and home blood pressure monitoring in primary care in Spain: the MAMPA study*, de los autores Martín-Rioboó E, Pérula de Torres LA, Banegas JR, Lobos-Bejarano JM, Brotons Cuixart C, García Criado EI, et al.; MAMPA, PAPPS Study Groups, integrantes de Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Argentina.

El artículo original fue publicado por *Journal of Hypertension* 36(5):1051-1058, 2018.

# Efecto de la inhibición de la síntesis de PCSK9 sobre las lipoproteínas aterogénicas. ¿Una nueva terapia para la hipercolesterolemia?

Autora: Dra. Mariela M. Gironacci

Institución: Profesora Adjunta Regular, Cátedra de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Investigadora Independiente, CONICET, Argentina.

La dislipidemia es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la disminución de lípidos en personas con alto riesgo, en particular el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), sigue siendo el objetivo principal del tratamiento.

Un gran metanálisis de los ensayos con estatinas demostraron que cada reducción de 1 mmol/l en el LDLc por las estatinas proporciona un 22% de reducción proporcional en el riesgo de eventos vasculares graves.<sup>1</sup>

El ensayo clínico IMPROVE-IT (NCT00202878) demostró que la reducción adicional del LDLc al agregar ezetimibe a la terapia con estatinas resultó en un riesgo significativamente menor de enfermedad cardiovascular.<sup>2</sup> Sin embargo, la intolerancia a las estatinas y la variabilidad individual en cada paciente a las respuestas dificultan el logro de los objetivos de LDLc recomendados por las guías, incluso con el uso de altas dosis de estatinas en combinación con otras terapias hipolipemiantes.

Las LDL interactúan con un receptor presente en la membrana que reconoce a la apolipoproteína B100 (apoB) presente en la cubierta de la lipoproteína y, de esta manera, las LDL son endocitadas a la célula. Las LDL son degradadas en los lisosomas, el colesterol es utilizado por la célula o almacenado como éster de colesterol, y el receptor es reciclado a la membrana para poder internalizar más LDL. La proteína PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin type 9*) cumple un papel importante en la regulación de la homeostasis de las LDL. La PCSK9

favorece la degradación lisosomal del receptor para LDL en los hepatocitos, provocando así un aumento en los niveles circulantes de LDL con la consecuente hipercolesterolemia.<sup>3,4</sup> Por ello, la inhibición de la PCSK9 se ha convertido en una nueva estrategia terapéutica prometedora para reducir los niveles de LDL. El inclisiran, una nueva molécula sintética de ARN de interferencia, inhibe la síntesis de PCSK9 en los hepatocitos.<sup>5</sup> Este fármaco se dirige específicamente a la síntesis de PCSK9 intracelular, lo que resulta en una reducción significativa de LDL a largo plazo y dependiente de la dosis. El inclisiran ha sido bien tolerado y seguro, sin eventos adversos graves hasta el momento.

El presente trabajo evaluó el efecto del inclisiran sobre los niveles de lipoproteínas aterogénicas. Los participantes presentaban LDL elevadas a pesar de recibir la terapia con estatinas máxima tolerada. Se evaluó una única dosis (200, 300, o 500 mg) o 2 dosis (100, 200, o 300 mg en los días 1 y 90). Se observó que una dosis única de inclisiran redujo los niveles de LDL, apoB y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a lo largo de 210 días en los pacientes hipercolesterolémicos.

Una segunda dosis de inclisiran produjo una reducción mayor de los lípidos, incluidos los triglicéridos. El mismo grupo demostró que estos tratamientos disminuyeron significativamente los niveles de LDL en pacientes diabéticos.<sup>6</sup>

Los enfoques actuales con anticuerpos monoclonales secuestran PCSK9 de la circulación, pero requieren inyecciones frecuentes. El inclisiran inhibe la traducción del ARN mensajero de PCSK9 y, por

lo tanto, desactiva la producción de PCSK9 y proporciona ventajas sobre los anticuerpos monoclonales, con un intervalo de dosificación poco frecuente de dos veces al año para reducir el LDL en más del 50%.<sup>4,7</sup> Los estudios en curso establecerán la seguridad a largo plazo del inclisiran en pacientes con alto riesgo cardiovascular y un nivel elevado de LDL.

---

### Bibliografía

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
3. Urban D, Poss J, Bohm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 62:1401-1408, 2013.
4. Fitzgerald G, Kiernan T. PCSK9 inhibitors and LDL reduction: pharmacology, clinical implications, and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 16:567-578, 2018.
5. Levin AA. Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *N Engl J Med* 380:57-70, 2019.
6. Leiter LA, Teoh H, Kallend D, Wright RS, Landmesser U, Wijngaard PLJ, et al. Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 42(1):173-176, 2019.
7. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs* 27:287-294, 2018.

---

Comentario realizado por la **Dra. Mariela M. Gironacci** sobre la base del artículo *Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins*, de los autores Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard P, Kastelein JJP, integrantes de Imperial Centre for Cardiovascular Disease Prevention, Department of Primary Care and Public Health, Imperial College Londres, Reino Unido.

El artículo original fue publicado por *Circulation* 138(13):1304-1316, 2018.

# Enfoque multidisciplinario para el control de la hipertensión arterial en países de medianos y bajos ingresos

---

**Autor:** Dr. Rodrigo Sabio, especialista en Medicina Interna  
**Institución:** Hospital SAMIC de Alta Complejidad El Calafate, Santa Cruz, Argentina.

En los países de bajos y medianos ingresos existe una carga de enfermedad cardiovascular desproporcionadamente alta y, a su vez, cuentan con menos recursos dentro del sistema de salud para hacer frente a dicha situación.

Estrategias que involucren a otros miembros del equipo de salud además de los médicos, como enfermeros, farmacéuticos, nutricionistas y trabajadores sociales, podrían resultar sumamente útiles, en especial en regiones con recursos sanitarios limitados, en donde es más notorio el fracaso en el control de los pacientes con hipertensión arterial.

Recientemente, en la revista *The Lancet Global Health*, Anand y col. publicaron una revisión sistemática y metanálisis que evaluó la efectividad de intervenciones realizadas por profesionales de la salud no médicos, para el control de la hipertensión arterial en pacientes adultos de países de bajos y medianos ingresos. Los autores incluyeron 63 estudios en la revisión y 31 investigaciones en el metanálisis. Evaluaron diversas intervenciones, como la educación del paciente, la consejería sobre cambios en el estilo de vida, la entrega de medicación para iniciar o intensificar el tratamiento farmacológico, los recordatorios, las citas a control y la valoración

de la adhesión terapéutica. Los resultados demostraron efectividad en este tipo de abordaje multidisciplinario, con una reducción significativa en la presión arterial sistólica (PAS) de -4.85 mmHg (intervalo de confianza [IC] del 95%: -6.12 a -3.57) y en la presión arterial diastólica de -2.92 mmHg (IC 95%: -3.75 a -2.09) en forma global. Al evaluar cada disciplina por separado, la mayor reducción de la PAS corresponde a las intervenciones de los profesionales farmacéuticos, de -8.12 mmHg (IC 95%: -10.23 a -6.01), seguidos por las de enfermería, con -5.34 mmHg (IC 95%: -9.00 a -1.67). Las intervenciones a cargo de trabajadores comunitarios mostraron también una reducción significativa de la PAS, aunque menor que en los otros grupos evaluados, de -3.67 mmHg (IC 95%: -4.58 a -2.77).

En función de estos resultados, los sistemas de salud de países de bajos y medianos ingresos, podrían optimizar los recursos, adoptando en su planificación para el abordaje de la hipertensión arterial estrategias que incluyan una distribución razonable de tareas entre otros profesionales sanitarios, fundamentalmente en aspectos como consejería sobre estilos de vida saludable, habilidades de autogestión y evaluación de la adhesión al tratamiento.

---

Comentario realizado por el **Dr. Rodrigo Sabio** sobre la base del artículo *Task sharing with non-physician health-care workers for management of blood pressure in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis*, de los autores Anand TN, Joseph LM, Geetha AV, Prabhakaran D, Jeemon P, integrantes de Centre for Chronic Disease Control, Nueva Delhi, India.

El artículo original fue publicado por *Lancet Global Health* 7:761-771, 2019.



# Asociación entre diferentes clases de fármacos antihipertensivos y la incidencia de enfermedad de Alzheimer según sexo y etnia

Autor: Dr. Augusto Vicario

Institución: Coordinador de la Unidad Corazón-Cerebro, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La prevalencia de demencia se duplica cada 20 años y la enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa. La única estrategia posible que podría disminuir su curva de crecimiento exponencial es la prevención. En tal sentido, hay suficiente evidencia médica reunida sobre el papel que ocupa la enfermedad vascular en la aparición del deterioro cognitivo y su conversión a demencia.

Entre las enfermedades vasculares, la hipertensión arterial (HTA) ha sido reconocida como el principal factor de riesgo vascular modificable involucrado, y su adecuado tratamiento y control con fármacos antihipertensivos (AH) ha demostrado retrasar la EA y el comienzo de la demencia. En años recientes, numerosas investigaciones dan cuenta de la importancia del sistema renina-angiotensina (SRA) en la fisiopatología de la EA y la superioridad de las drogas que modulan el sistema por sobre otros fármacos AH.

Los resultados del estudio de Barthold y col., realizado entre más de 1.3 millones de beneficiarios del sistema Medicare (EE.UU.), demostraron que el uso de drogas que actúan en el SRA, y en especial los antagonistas de los receptores de an-

giotensina II (ARA II), reducen el riesgo de EA, particularmente en hombres y mujeres afroamericanos y en hombres de etnia blanca.

Estos hallazgos confirman los resultados de otros estudios epidemiológicos previos en los cuales se demostró que el uso de ARA II fueron superiores a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y otros fármacos AH en disminuir la incidencia y progresión de la EA (50% y 70%, respectivamente). Incluso, una investigación anatomopatológica (con más de 400 autopsias en pacientes con EA) mostró que el uso de los ARA II se asoció con menor densidad de depósitos de beta-amiloide. Así, el uso de fármacos AH que modulan el SRA, y en especial los ARA II, parecen ser superiores a otros fármacos AH en preservar la función cognitiva por un mecanismo independiente del descenso de la presión arterial, lo que sugiere un mecanismo “cerebroprotector”.

Así, el conocimiento actual apoya la idea que el uso de fármacos AH mejora los resultados cognitivos y aquellos que actúan sobre el SRA podrían ayudar a disminuir la prevalencia de las demencias y la EA.

---

Comentario realizado por el **Dr. Augusto Vicario** sobre la base del artículo *The association of multiple anti-hypertensive medication classes with Alzheimer's disease incidence across sex, race, and ethnicity*, de los autores Barthold D, Wharton W, Kehoe P, Zissimopoulos J, integrantes de University of Washington, Washington, EE.UU.

El artículo original fue publicado por *PLoS One 13(11):e0206705, Nov 2018*.



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

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

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