

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Editorial

- Hipertensión en la guardia: ¿urgencia médica o urgencia del médico?

Controversia SAHA agosto 2021

- Hipertensión arterial y riesgo de mortalidad por COVID-19

Artículo de revisión

- Hipertensión resistente

Comentado por sus autores

- Nuevos índices de variabilidad de la presión arterial domiciliar y daño de órgano blanco en hipertensos medicados
- Hipertensión arterial: es tiempo de mirar el cerebro

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica

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

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. Marcos Marín

Presidente anterior

Dra. Irene Ennis

Vicepresidente 1°

Dr. Nicolás Renna

Vicepresidente 2°

Dr. Marcelo Choi

Secretaria

Dra. Jessica Barochiner

Prosecretario

Dr. Nicolás Renna

Tesorero

Dr. Diego Fernández

Pro-Tesorero

Dr. Alejandro Aiello

Vocales

Dra. Carolina Caniffi (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Carlos Castellaro (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Alejandro De Cerchio (Distrito NEA)

Dr. Alejandro Delucchi (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Walter Espeche (La Plata)

Dra. Albertina Ghelfi (Rosario)

Dra. Adriana Iturzaeta (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Diego Márquez (Distrito NOA)

Dr. Rodrigo Sabio (Distrito Austral)

Dr. Joaquín Serra (Distrito Litoral)

Dr. Sergio Vissani (Distrito Cuyo)

Dr. Ariel Volmaro (Distrito Centro)

Asesores de Gestión y relaciones institucionales

Dr. Daniel Piskorz

Dr. César Romero

Dra. Judith Zilberman

Revisores de Cuentas

Dr. Gustavo Blanco

Dr. Felipe Inserra

Dr. Martín Salazar



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC Art Data Bases: *Mauricio Silerio, «Esclavo del tiempo», óleo sobre tela, 2020.*

Hipertensión en la guardia: ¿urgencia médica o urgencia del médico?

Autor: Dr. Pablo D. Rodríguez, Jefe de la Clínica de Hipertensión Arterial.

Institución: Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Jefe Sección Hipertensión Arterial, Sanatorio Dr. Julio Méndez, Secretario de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (2021-2023), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La hipertensión arterial (HTA) es una de las causas más frecuentes de consulta en los Servicios de Emergencia y obliga al médico actuante a tomar rápidamente decisiones que pueden impactar fuertemente sobre el pronóstico del paciente cuando los valores de presión arterial (PA) se encuentran dentro del rango de la HTA grave. La literatura sobre el tema se refiere habitualmente a estos cuadros como crisis hipertensivas, las que, en la mayoría de las diferentes revisiones y guías de práctica clínica, se dividen en emergencias y urgencias hipertensivas, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico y del impacto del ascenso tensional sobre los órganos blanco, principalmente el aparato cardiovascular, el sistema nervioso central y el riñón.

La pregunta que da título a este artículo expresa cabalmente el punto más conflictivo sobre la verdadera naturaleza de la HTA grave en pacientes que consultan en la guardia y que no se presentan como un cuadro de emergencia hipertensiva: las urgencias hipertensivas o pseudocrisis. ¿Cuándo un valor de PA debe ser considerado un riesgo inmediato para el paciente? ¿Es el valor de PA el determinante principal del riesgo o lo es el contexto clínico en el que este valor se presenta? ¿Cómo y con qué elementos se debe evaluar a un paciente con HTA? ¿Se debe tratar en la guardia? ¿Cuál es la PA objetivo? Muchas de estas preguntas no tienen una respuesta definida. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, la presencia de estos cuadros motivan conductas generalmente exageradas que, de alguna manera, reflejan la “urgencia del médico” más que la urgencia médica, incluyendo la utilización de recursos diagnósticos innecesarios y la instalación de tratamientos intensivos con el fin de lograr un valor de PA normal que quizás el paciente no haya alcanzado jamás en su vida, ya sea por no haber sido diagnosticado correctamente o por un tratamiento insuficiente de su enfermedad.

¿Depende la conducta solamente del valor de presión arterial?

Por definición, se considera como HTA grave a la HTA grado 3 de las clasificaciones actuales, o sea aquella cuyos valores son $\geq 180/110$ mmHg. Sin embargo, la comprobación de un valor dentro de este rango no siempre resulta suficiente para indicar una conducta diagnóstica o terapéutica en el Servicio de Emergencias. Algunos autores sostienen que solo valores dentro de los que hasta hace algunos años se consideraba como HTA muy grave ($\geq 210/120$ mmHg) podrían indicar la necesidad de una conducta activa, principalmente vinculada con la indicación de un tratamiento destinado a reducir los valores de PA.

La profundidad de la evaluación diagnóstica en estos pacientes despierta controversia. En las normas del *American College of Emergency Physicians*, publicadas en 2013, los autores sugieren que, en pacientes asintomáticos con valores de HTA grave, la realización de estudios diagnósticos destinados a la pesquisa de daño agudo de órganos blanco (DAOB) no es necesaria. Un relevamiento realizado en el Departamento de Emergencias de la *Cleveland Clinic*, demostró que solo un 5.5% de los estudios efectuados en pacientes con diagnóstico de urgencia hipertensiva eran anormales, y que un porcentaje menor de estos había influido en el pronóstico y la evolución de los pacientes.

En relación con el diagnóstico, el correcto registro de la PA es la piedra angular de la evaluación. En la mayoría de los pacientes, un registro tensional adecuado puede, por sí solo, diferenciar entre una verdadera HTA grave y una elevación transitoria de la PA. Un importante registro realizado en Unidades de Emergencia en todo el territorio italiano demostró que, al menos en uno de cada cinco pacientes con diagnóstico primario de crisis hipertensiva, la PA fue registrada en una única oportunidad en un

solo brazo. El correcto registro exige la realización de tomas reiteradas de la PA para certificar la verdadera gravedad de los valores registrados y minimizar el efecto de alarma relacionado con la determinación de la PA, principalmente en circunstancias de urgencia. Otros autores señalan que luego de 30 minutos de un control inicial de PA \geq 180/110 mm Hg, solo alrededor del 40% de los pacientes continuaba presentando valores dentro de ese rango.

La indicación de una conducta terapéutica en estos pacientes es igual de controvertida:

- Los autores de la normativa del *American College of Emergency Physicians* sugieren que la indicación de tratamiento en estos pacientes no sería necesaria, ya que no impacta en el pronóstico de estos. Sugieren que, en individuos en los que no se pueda garantizar un seguimiento, la consulta a la guardia podría ser una buena oportunidad para iniciar o ajustar el tratamiento antihipertensivo, y que siempre que fuera posible, el paciente debería ser remitido a un consultorio especializado para su control ulterior.
- Algunos autores sugieren que la indicación de un tratamiento antihipertensivo en la guardia podría impactar en un mejor control de la PA en el corto y mediano plazo, pero sin impacto en el pronóstico alejado, por lo que señalan que la conducta en estos casos no debería diferir de la de los pacientes con cifras similares de PA que son atendidos por médicos de atención primaria o especialistas.
- El estudio REHASE, realizado en nuestro país, demostró que un tercio de los pacientes con HTA

grave asintomática u oligosintomática reducían sus valores tensionales hasta un rango seguro luego de un lapso de entre 30 y 60 minutos de reposo.

- El uso de ansiolíticos en estas circunstancias es aún más discutido. Si bien algunos trabajos señalan que estos fármacos podrían ser útiles en pacientes en los que el aumento tensional es secundario a una situación de estrés, la mayor parte de la evidencia proviene de estudios con escaso rigor científico.

Palabras finales

Las llamadas urgencias hipertensivas generan muchas veces conductas extemporáneas que comprometen tanto a los pacientes como a sus familiares y a los médicos y personal de salud actuantes. Se indican fármacos con el objetivo de reducir rápidamente la PA y se solicitan estudios generalmente innecesarios, que no impactarán en el futuro inmediato en el paciente y que muchas veces, incluso, pueden generar riesgo en él. Excluida la presencia de DAOB, la confirmación de valores de HTA grave en la guardia debe constituir una oportunidad única para concientizar al paciente sobre la importancia del adecuado control de su HTA, mejorar la adhesión a los tratamientos previos en los casos que estos existan, o instalar un tratamiento hasta una próxima consulta que permita iniciar o continuar los procedimientos diagnósticos y las conductas terapéuticas adecuadas destinadas al control definitivo de la HTA en cada paciente.

Bibliografía recomendada

- Rodríguez P, O'Flaherty M, Forcada P, Grassi D, Díaz M, Ferrante D, et al. Estudio REHASE (Relevamiento de Hipertensión Arterial Severa en Servicios de Emergencia): características de la población y respuesta a una estrategia de manejo. *Rev Arg Cardiol* 74:102-108, 2006.
- Saladini F, Mancusi C, Bertacchini F, Spannella F, Maloberti A, Giavarini A, et al. Diagnosis and treatment of hypertensive emergencies and urgencies among Italian emergency and intensive care departments. Results from an Italian survey: Progetto GEAR (Gestione dell'Emergenza e urgenza in AREA critica). *Eur J Intern Med* 71:50-56, 2020.
- van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 5:37-46, 2019.
- Wolf SJ, Lo B, Shih RD, Smith MD, Fesmire FM; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients in the emergency department with asymptomatic elevated blood pressure. *Ann Emerg Med* 62:59-68, 2013.

Hipertensión arterial y riesgo de mortalidad por COVID-19

Dr. Diego Márquez

Nefrólogo, Hospital San Bernardo; Instituto de Nefrourología y Nutrición, Salta; Presidente del distrito NOA, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Salta, Argentina

Dra. Florencia Waisman

Cardióloga, Centro Privado de Cardiología Tucumán, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina

A favor

Dr. Diego Márquez

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 se han intentado describir poblaciones vulnerables para mala evolución. Habitualmente, la mayoría de las personas cursan con síntomas leves y moderados, pero una minoría desarrolla neumonía bilateral, fallo multiorgánico y muerte. Hasta la fecha, la pregunta: ¿ser hipertenso aumenta el riesgo de mortalidad por COVID-19?, continúa siendo cuestión de debate, ya que contamos mayormente con estudios retrospectivos, con diferente metodología de análisis, sin datos de presión arterial (PA) ambulatoria, años de hipertensión arterial (HTA), grado de control previo, presencia de daño de órgano blanco (DOB) y adhesión terapéutica, entre otros. A pesar de todas las limitaciones mencionadas disponemos de evidencia como para determinar que la HTA constituye un riesgo independiente para mortalidad por COVID-19.

El trabajo de Mubarik y col., realizado en una población de 1833 pacientes, describió que la HTA duplicó el riesgo de infección grave y de mortalidad en Wuhan. De igual manera, en un metanálisis publicado por Du y col., que incluyó 99 918 pacientes de 24 estudios observacionales, determinó que el riesgo para COVID-19 crítica en pacientes hipertensos fue de 1.82 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.67 a 2.77; $p < 0.005$) y 2.17 para mortalidad (IC 95%: 1.67 a 2.82; $p < 0.001$). En este estudio también se puso de manifiesto, en forma significativa, que los hipertensos varones mayores de 60 años tuvieron peor evolución. Si bien la mayoría de los datos provienen de la población de Wuhan, disponemos de información publicada por Rodilla y col., quienes asociaron la HTA como un

predictor significativo de mortalidad por todas las causas en 12 226 pacientes en España.

La pregunta que surge ahora es: ¿todos los hipertensos tienen el mismo riesgo de mortalidad? Para responderla, existen publicaciones que vinculan la PA sistólica y la presión de pulso elevadas como predictores de insuficiencia cardíaca y eventos. Los resultados publicados por Cheng y col. son de suma relevancia, ya que describieron, en 2864 pacientes consecutivos con hospitalización por COVID-19 (56% hipertensos), que el grado de PA durante la internación fue un predictor de mortalidad (1% normotensos, 1.8% HTA grado I, 6.9% HTA grado II y 9.9% HTA grado III; $p < 0.001$). Además, en comparación con los normotensos, los hipertensos tuvieron elevación significativa de la proteína C-reactiva ultrasensible (PCR) ($p < 0.001$) y de enzimas cardíacas (troponina I, CPK-MB y proBNP; $p < 0.001$). Los pacientes con HTA no controlada tuvieron significativamente mayor cantidad de días febriles y días hasta negativizar el virus ($p < 0.001$). Por último, se describió que el uso previo de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o durante la internación redujo significativamente (uso previo: *hazard ratio* [HR]: 0.35, IC 95%: 0.13 a 0.97, $p = 0.043$; durante: HR: 0.18, IC 95%: 0.04 a 0.86, $p = 0.031$) el riesgo de eventos adversos, en comparación con otros antihipertensivos.

La HTA constituye un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID-19, en especial en los pacientes con mal control, varones y mayores de 60 años. Por todo ello, considero que nos enfrentamos a una gran oportunidad para generar conciencia sobre la importancia del control de la PA, tanto ambulatoria como durante la internación, y reducir la mortalidad por COVID-19 en pacientes hiper-

tenso. Fármacos como los inhibidores del SRAA podrían jugar un papel crucial en los pacientes hipertensos infectados por COVID-19.

En contra

Dra. Florencia Waisman

Cuando pensamos en HTA, pensamos en la gran heterogeneidad de pacientes que la presentan y que muchas veces se encuentra asociada con comorbilidades como diabetes, enfermedad vascular previa y edad, entre otras. En la infección por COVID-19, la HTA es la afección asociada más prevalente, lo cual no resulta llamativo considerando que, a mayor edad, mayor prevalencia de HTA (50%), lo que aumenta en los cuartiles por edad, tal como lo muestra el trabajo de Salazar. Para identificar si la HTA por sí misma es un predictor independiente de COVID-19, es necesario analizar publicaciones con ajustes estadísticos.

En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Iaccarino y col. en 26 hospitales italianos, que incluyó a 1591 pacientes con diagnóstico de COVID-19, se puso en evidencia en un análisis multivariado que la edad ($p < 0.0001$), la diabetes mellitus ($p = 0.004$), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ($p = 0.011$) y la enfermedad renal crónica ($p = 0.004$), pero no la HTA, predijeron mortalidad. Asimismo, la revisión de Leiva y col. demostró que, si bien la HTA es un predictor de gravedad o mortalidad por COVID-19 en un análisis univariado, al realizar un análisis multivariado la HTA dejó de ser un predictor independiente de riesgo.

En el artículo publicado por Sun y col., en donde se analizaron 2304 pacientes que solo tenían HTA o diabetes, concluyeron que los pacientes únicamente hi-

perensos no presentaron mayor riesgo de muerte por COVID-19. Por el contrario, los pacientes con diabetes sí mostraron una clara relación en cuanto al riesgo. Recientemente fue publicado un estudio realizado en Inglaterra, en el que se evaluaron en hipertensos, la PA previa en consulta y la evolución luego de la infección por COVID-19 a los 28 días. La PA se definió como controlada ($< 130/80$ mm Hg), elevada (130/80 a 139/89 mm Hg), no controlada grado I (140/90 a 159/99 mm Hg) o grado II ($\geq 160/100$ mm Hg). De los 45 418 pacientes incluidos, el 26.3% tenía PA controlada. Fueron diagnosticados con COVID-19 4277 pacientes (9.4%), de los cuales fallecieron 877 a los 28 días.

Los individuos con HTA grado I tuvieron menor mortalidad que los pacientes con HTA controlada (*odds ratio* [OR] = 0.76, IC de 95%: 0.62-0.92). Los autores asocian esta peor evolución en los pacientes con HTA controlada a ser más añosos, tener mayor aterosclerosis, DOB y comorbilidades como diabetes.

Para concluir quiero destacar que existen estudios que permiten diferenciar que la HTA sin otra comorbilidad no representa un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID-19. Cuando la HTA está asociada con diabetes, obesidad y enfermedad vascular aumenta significativamente el riesgo. No disponemos de estudios que hayan evaluado pacientes con HTA enmascarada. Asimismo, sabemos que a mayor edad aumenta la prevalencia de HTA, por lo que esta variable puede comportarse como un confundidor a la hora de establecer un real riesgo. Debemos continuar realizando esfuerzos por prevenir la infección por COVID-19 en pacientes añosos con enfermedad cardiovascular.

Bibliografía recomendada

- Chen R, Yang J, Gao X, Ding X, Yang Y, Shen Y, et al. Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 22(11):1974-1983, 2020.
- Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31(3):745-755, 2021.
- Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M; SARS-RAS Investigators. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension* 76(2):366-372, 2020.
- Leiva Sisniegues CE, Espeche WG, Salazar MR. Arterial hypertension and the risk of severity and mortality of COVID-19. *Eur Respir J* 55(6):2001148, 2020.
- Rodilla E, Saura A, Jiménez I, Mendizábal A, Pineda-Cantero A, Lorenzo-Hernández E, et al. Association of hypertension with all-cause mortality among hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med* 9(10):3136, 2020.
- Salazar MR. Is hypertension without any other comorbidities an independent predictor for COVID-19 severity and mortality? *J Clin Hypertens* 23:232-234, 2021.
- Sheppard JP, Nicholson BD, Lee J, McGagh D, Sherlock J, Koshiaris C, et al. Association between blood pressure control and coronavirus disease 2019 outcomes in 45418 symptomatic patients with hypertension: an observational cohort study. *Hypertension* 77(3):846-855, 2021.
- Sun Y, Guan X, Jia L, Xing N, Cheng L, Liu B, et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 23(2):218-231, 2021.

Hipertensión resistente

Autora: Dra. Laura Brandani, Médica cardióloga, especialista en hipertensión arterial. Jefa de Prevención

Institución: Centro Periférico Fundación Favaloro. Médica de planta, Laboratorio de estudios No invasivos, Centro Médico Santa María de la Salud, San Isidro, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión resistente (HTA-R) es, de por sí, una entidad multifacética, con desafíos tanto en su diagnóstico como en su tratamiento e interpretación.

La definición de este tipo de hipertensión arterial (HTA) ha ido cambiando y enriqueciéndose a lo largo de los años y tal vez ahora estemos un poco más cerca de comprenderla.

Más aún, se ha profundizado en la comprensión de los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados, comprendiendo que no todos los pacientes con HTA-R son iguales, y su análisis, así como su evaluación, merece un estudio individualizado.

Cada tema o tópico referente a la HTA-R abre un abanico de subtemas que iremos desarrollando a lo largo de esta entrega de 5 capítulos. En ellos veremos la importancia del correcto diagnóstico, ya que de ello depende el pronóstico, tratamiento y seguimiento.

El contenido de los 5 capítulos será:

1. Definición, prevalencia, pronóstico y los diferentes mecanismos fisiopatológicos.
2. Diagnósticos diferenciales y diagnóstico propiamente dicho, parte I.
3. Diagnósticos diferenciales y diagnóstico propiamente dicho, parte II.
4. Tratamiento no farmacológico, con medidas de intervención en el estilo de vida. Tratamiento farmacológico.
5. Tratamiento invasivo. Mensajes finales y conclusiones con algunas reflexiones.

En el caso del diagnóstico y los diagnósticos diferenciales, hemos considerado oportuno dedicarle 2 capítulos debido a la importancia que merecen. El punto de diagnósticos diferenciales despliega las

causas de las posibles pseudoresistencias y el algoritmo diagnóstico obligatorio al cual deben ser sometidos los pacientes.

En el capítulo de tratamiento no farmacológico, mostraremos la evidencia clínica respecto a las medidas relacionadas con el cambio de estilo de vida focalizado en la HTA-R. El tratamiento farmacológico se centrará en la importancia del cuarto fármaco y fármacos sucesivos, más allá de los 3 de primera línea: antagonistas del calcio no dihidropiridínicos de larga duración (CA), bloqueantes del sistema renina-angiotensina II (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: IECA, y antagonistas de los receptores de angiotensina II: ARA II), diuréticos tiazídicos y similares (DIU).

El tema de adhesión al tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico (medidas de cambio de estilo de vida), así como la inercia terapéutica, merecerán un amplio desarrollo dentro de varios capítulos, ya que consideramos un punto crucial su correcto abordaje y las dificultades en su diagnóstico, con el fin de tratar de mejorarlo, ya que de ello depende el control y el pronóstico de los pacientes. Lamentablemente, el tema de adhesión es poco atractivo para nosotros los médicos, tal vez porque nos enfrenta a una realidad que es difícil de ver y de manejar, como es la relación médico-paciente, la confianza mutua y los errores diagnósticos de la adhesión del paciente a su tratamiento. La adhesión es un tema relegado tanto en la práctica como en el interés científico, probablemente por las dificultades en su medición y diagnóstico.

Hemos dejado para el final el análisis de los tratamientos invasivos existente hasta el momento, ya que por ahora se encuentran en diferentes etapas de

investigación. Analizaremos de cada uno de ellos el mecanismo y la etapa de desarrollo en el cual se encuentran actualmente.

Por último, dedicaremos un apartado especial para reforzar los mensajes y los conceptos más importantes.

Desde ya agradecemos su lectura, y esperamos sea de utilidad para un enfoque mejorado de nuestro paciente con HTA-R.

CAPÍTULO 1 Definición, prevalencia, pronóstico y mecanismos fisiopatológicos

Definición

La definición de HTA-R se ha visto enriquecida a lo largo de los años, con el fin de llegar con mayores certezas al correcto diagnóstico. Analizaremos cada parte de la definición.

En principio, se trata de la presión arterial (PA) por encima de los valores normales, a pesar del tratamiento con los 3 fármacos de primera línea, según guías, a una dosis adecuada (la dosis máxima o la dosis máxima tolerada), con adhesión comprobada tanto al tratamiento farmacológico como al no farmacológico. A la definición de HTA-R se le ha agregado los pacientes que se encuentran controlados con 4 o más fármacos. A esta última se la llama HTA-R controlada.

A partir de 2016 surge una clasificación de la HTA de acuerdo con el número de fármacos requeridos para su control. Dudenbostel sugirió el siguiente esquema:

PA < 140/90 mm Hg	Fármacos	Fármacos
HTA controlada	1-2	HTA no controlada
	3	HTA-R
HTA-R controlada	4	
	5 o +	HTA refractaria

A su vez, si se requiere escalar a un quinto, o más, fármaco para lograr metas de PA, estamos frente a la HTA refractaria. Se trata de dos fenotipos diferentes de HTA, con características y mecanismos fisiopatológicos diversos, que comparten una misma dificultad en el control de la PA, pero la HTA refractaria sería un fenotipo extremo.

Se denomina HTA refractaria aquella HTA no controlada con 4 o más fármacos, entre los cuales se considera la inclusión de un DIU específico como la lortalidona, y el agregado de espironolactona.

Si bien en los años 60 los términos HTA-R y HTA refractaria se usaban de manera indistinta, la evidencia demostró que se trataban de diferentes fenotipos de HTA difíciles de tratar.

Mensaje 1

HTA-R al tratamiento CONFIRMADA AHA/ACC 2017

• HTA-R NO CONTROLADA

PA consultorio \geq 130/80 mm Hg o MAPA 24 h \geq 125/75 mmHg
Tomando \geq 3 anti-HTA de diferentes clases (primera línea)
CA de acción prolongada
Bloqueante del SRA (IECA/ARA II)
DIU

Excluida la pseudorresistencia

• HTA-R CONTROLADA

PA consultorio < 130/80 mm Hg o MAPA 24 h PA < 125/75 mmHg
Tomando \geq 4 anti-HTA de diferente clase
Excluida la pseudorresistencia

• HTA-REFRACTARIA

PA consultorio \geq 130/80 mm Hg o MAPA 24 h \geq 125/75 mm Hg
Tomando \geq 4 anti-HTA de diferentes clases (primera línea)
CA de acción prolongada
Bloqueante del SRA (IECA/ARA II)
DIU
Excluida la pseudorresistencia

HTA-R GUÍAS EUROPEAS 2018

HTA-R al tratamiento: PA en consultorio \geq 140 mm Hg de PA sistólica o \geq 90 mm Hg de PA diastólica con estrategia terapéutica recomendada.

Confirmado por MAPA o MDPA.

Confirmando la adhesión terapéutica.

El tratamiento recomendado incluye:

-Cambio en estilo de vida

-Máximas dosis toleradas de 3 o más fármacos (un DIU):

-IECA o ARA II

-CA

-DLU

Causas secundarias deben ser excluidas.

En Cuanto a la definición, hay varios puntos que generan conflictos, sobre todo luego de la aparición de la clasificación de HTA de la *American Heart Association/American College of Cardiology* en 2017. Para esta guía, HTA es la presencia de PA \geq 130/80 mm Hg, y para el Consenso Argentino de HTA y las guías Europeas de HTA de 2018, HTA sigue siendo \geq 140/90 mmHg. Por lo tanto, este punto afecta tanto la definición como la prevalencia de HTA-R.

En la definición incluye la confirmación a la adhesión al tratamiento; vamos a ver cuán difícil es definir si un paciente es o no adherente, ya que no contamos con metodología adecuada o certera, solo tenemos suposiciones de adhesión.

Las cifras de PA de consultorio deben ser confirmadas con tomas fuera de este, esto es mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) o de monitorización domiciliaria de la PA (MDPA).

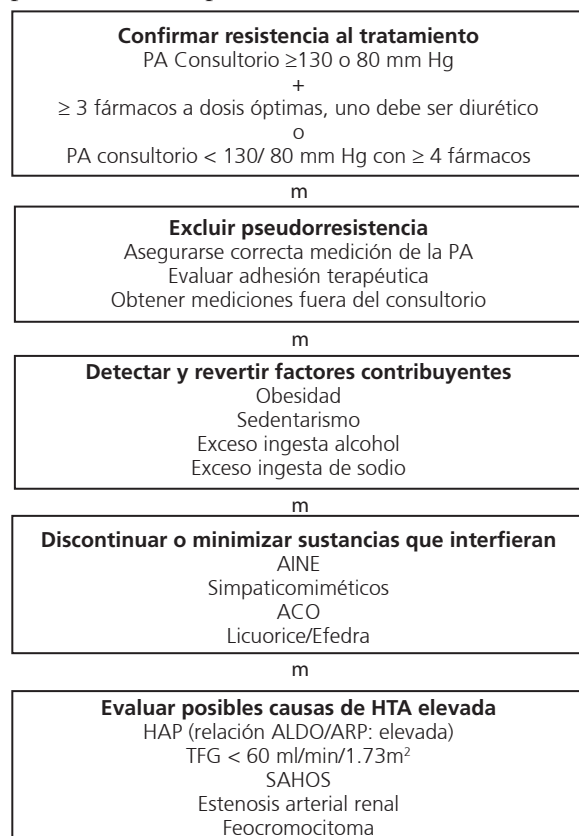
A manera de resumen para las Guías Europeas de HTA:

La HTA-R al tratamiento se define cuando con una estrategia terapéutica recomendada no logra descender la PA en consultorio a valores < 140 de PA sistólica o < 90 mm Hg de PA diastólica. Además, el inadecuado control debe ser confirmado por MAPA o MDPA, debiéndose confirmar la adhesión terapéutica. El tratamiento recomendado incluye cambios en el estilo de vida; máximas dosis toleradas de 3 o más fármacos, de los cuales uno debe ser un DIU –típicamente un IECA o ARA II– y un CA. La HTA pseudorresistente y las causas secundarias también deben ser excluidas.

Lo interesante de la definición, es que en ella se van enumerando las posibles causas de pseudorresistencia:

1. Confirmación de las cifras de PA
2. Adhesión terapéutica
3. Correcto tratamiento y dosificación
4. Exclusión de causas secundarias

En la definición de la Guía AHA/ACC de HTA de 2017, se observa lo siguiente a manera de algoritmo, o camino crítico por el cual deben transitar los pacientes con sospecha de HTA-R:



A nuestro criterio, la definición ampliada de la AHA/ACC es la más completa y no deja dudas de las causas de pseudorresistencia terapéutica.

Prevalencia

La prevalencia de la HTA-R dependerá de múltiples factores. En general, en las diferentes guías y consensos varía entre un 5% y un 30% o más. La gran brecha en la prevalencia depende de las series, de las edades de los individuos, del correcto diagnóstico (si se excluyeron o no pseudorresistencias). Entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), la prevalencia puede llegar a 40%. En una serie española se describe una prevalencia del 12%, de los cuales el 1.4% de los individuos se consideran con HTA refractaria y el 2.6% con HTA-R controlada.

Su prevalencia parece haber aumentado en los últimos años, del 8% en la década del 90 al 14.5% en los años 2000 y al 20% en 2010. El aumento progresivo de la prevalencia se puede deber al aumento de los subgrupos de HTA con factores de riesgo para desarrollar resistencia: edad, ERC, obesidad.

Otra causa de tanta divergencia es la edad de la población estudiada; por ejemplo, es poco prevalente por debajo de los 40 años y por encima de los 70 años.

Diríamos, a manera de resumen de la prevalencia, que esta oscila alrededor del 10% de los pacientes con HTA.

Mensaje 2

Prevalencia de HTA-R 10% del total de hipertensos

Pronóstico

Los pacientes con HTA-R tienen peor pronóstico que sus pares no resistentes. Varios son los motivos, pero enumeraremos los 3 más importantes:

1. La PA no controlada.
2. La asociación frecuente que tienen estos pacientes con comorbilidades, como la obesidad, la diabetes, el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS).

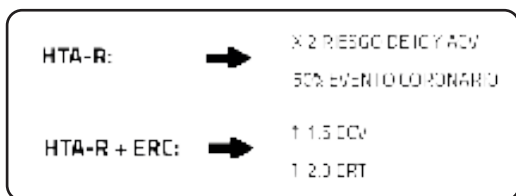
3. Mayor prevalencia de daño de órgano blanco mediado por HTA: hipertrofia ventricular izquierda.

En el estudio ALLHAT, por ejemplo, la HTA-R estaba asociada con una tasa de riesgo de 1.44 para enfermedad coronaria, 1.57 para accidente cerebrovascular (ACV), 1.88 para insuficiencia cardíaca (IC) y 1.95 para enfermedad renal terminal (ERT).

En los pacientes con ERC, la HTA-R confiere un riesgo a 5 años de 1.5 veces mayor tasa de eventos cardiovasculares y 2.3 veces incrementado el riesgo de progresión a ERT.

La HTA refractaria tiene peor pronóstico, con mayor riesgo cardiovascular, en comparación con la HTA-R.

Mensaje 3



Resumen de la interacción entre sistema nervioso simpático y SRA

- ACTIVACIÓN SIMPÁTICA RENAL DESPROPORCIONADA
- ACTIVACIÓN DEL sistema-renina-angiotensina a través de las células YUXTAGLOMERULARES
 - DIÁLOGO ENTRE AMBOS
- Secreción desproporcionada de ALDOSTERONA
- Sensibilidad a la sal, Na, INFLAMACIÓN y DE

Mecanismos fisiopatológicos

En primer lugar, se reconocen factores que contribuyen a la resistencia de la HTA. Los más importantes son la obesidad, sobre todo la visceral, y el SAHOS. Existe evidencia que entre el 60% y el 80% de los pacientes con HTA-R tienen SAHOS. Estos factores potenciadores favorecen la resistencia por: 1) aumento del tono simpático, 2) aumento del estrés oxidativo, 3) disfunción endotelial, 4) alteración en la función barorrefleja y 5) aumento desproporcionado de la aldosterona (sin llegar al hiperaldosteronismo primario).

Los dos grandes mecanismos fisiopatológicos en la génesis de la resistencia de la HTA son:

1. Sistema renina-angiotensina: con retención de fluidos.
2. Sistema nervioso simpático: con aumento de las resistencias vasculares sistémicas.
3. Su interrelación.

El mecanismo fundamental de la HTA resistente es la retención de fluidos; esto, inclusive, fue demostrado en trabajos que utilizaron la evaluación de líquido corporal mediante la cardiografía por impedancia. Se asocia con aumentos de la aldosterona, con grados menores de exceso respecto del hiperaldosteronismo primario. Además, se agregan otros factores que favorecen la retención de líquido, como la sensibilidad a la sal, la raza afroamericana, la edad, la presencia de ERC, la diabetes mellitus (DBT) y la dieta rica en sodio.

Este exceso en la retención de líquido ha sido demostrado por:

1. Buena respuesta a los DIU.
2. Estudios que demostraron el exceso de líquido corporal torácico, como la cardiografía por impedancia.
3. Mediciones indirectas, como la detección de los niveles de péptidos natriuréticos.

La HTA-R se caracteriza por una excesiva y persistente retención de fluidos intravasculares, lo que requiere un tratamiento intenso con DIU.

La HTA refractaria se caracteriza por ser bastante resistente a los DIU, destacándose sobre todo las frecuencias cardíacas elevadas en estos pacientes; los datos que han arrojado estudios preliminares hablan de un exceso en el tono simpático en los pacientes con HTA refractaria.

La HTA refractaria es un fenotipo extremo de resistencia. Se trata de una HTA neurogénica en origen, no hay evidencia de retención de líquido ni de aumento relativo de los niveles de aldosterona y no tiene suprimido el eje renina.

Mensaje 4

<p>HTA RESISTENTE Prevalencia 10% Mayores Hombres Aumento aldosterona Sensibilidad a la sal Volumen p Riesgo CV</p>	<p>HTA REFRACTARIA Prevalencia 5% Menores Mujeres No aumento de aldosterona Menos sensibles a la sal Neurogénica p p Riesgo CV</p>
--	---

Bibliografía recomendada

Calhoun DA. Refractory and resistant hypertension: antihypertensive treatment failure versus treatment resistance. Korean Circ J 46(5):593-600, 2016.

Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. Hypertension 73:424-431, 2019.

Ghazi K, Oparil S, Calhoun DA, Lin CP, Dudenbostel T. Distinctive risk factors and phenotype of younger patients with resistant hypertension age is relevant. Hypertension 69:827-835, 2017.

Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. J Human Hypertens 28:463-468, 2014.

Pathan MK, Cohen DL. Resistant hypertension: Where are we now and where do we go from here? Integr Blood Press Control 13:83-93, 2020.

Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey Jr D, Collins K, Himmelfarb C, 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. Hypertension 71(6):e136-e139, 2018.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 39(33):3021-3104, 2018.

Sheppard JP, Nicholson BD, Lee J, McGagh D, Sherlock J, Koshiaris C, et al. Association between blood pressure control and coronavirus disease 2019 outcomes in 45418 symptomatic patients with hypertension: an observational cohort study. Hypertension 77(3):846-855, 2021.

Sun Y, Guan X, Jia L, Xing N, Cheng L, Liu B, et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. J Clin Hypertens (Greenwich) 23(2):218-231, 2021.

Nuevos índices de variabilidad de la presión arterial domiciliar y daño de órgano blanco en hipertensos medicados

Autora: Dra. Jessica Barochiner

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

Barochiner describe para SIIC su artículo **Novel indices of home blood pressure variability and hypertension-mediated organ damage in treated hypertensive patients**. Barochiner J, Martínez R, Aparicio LS, editado en *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 28(4):365-372, 2021.

La colección en papel de *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada por Medline, Index Medicus y SIIC *Data Bases*.

La presión arterial (PA) es una variable continua que fluctúa constantemente en respuesta al interjuego entre factores ambientales, físicos y emocionales.¹ Los cambios en la PA inducidos por estos factores desencadenan mecanismos reguladores que buscan mantener la llamada homeostasis de la PA. A pesar de que, por cuestiones prácticas, el promedio de la PA se utilice como principal parámetro para caracterizar a un paciente hipertenso, como en todo sistema complejo,² la PA del ser humano no es pasible de ser definida simplemente mediante un promedio. Más aún, creciente evidencia sugiere que la variabilidad de la PA impone un estrés adicional sobre el sistema cardiovascular, lo que muestra una asociación, independientemente del promedio con daño de órgano blanco (DOB) y eventos cardiovasculares.^{3,4}

En este estudio,⁵ nos propusimos evaluar la asociación entre DOB y distintos índices de variabilidad por monitorización domiciliar de presión arterial (MDPA) en hipertensos tratados, así como determinar predictores de una mayor variabilidad de la PA domiciliar de fácil detección en consultorio. Para ello, incluimos hipertensos adultos medicados a quienes se solicitó una MDPA con el fin de evaluar la respuesta terapéutica. Como parte de la evaluación rutinaria de los pacientes, también se realizó labo-

ratorio, ecocardiograma transtorácico y velocidad de onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral.

Existen distintas categorías de índices de variabilidad de la PA domiciliar. Entre ellos, seleccionamos uno que evalúa dispersión (coeficiente de variación ([desviación estándar/media de PA domiciliar]*100), uno que evalúa inestabilidad (rango: PA máxima - PA mínima durante la MDPA) y uno que mide un patrón específico de variabilidad (diferencia de PA matutino-vespertina durante la MDPA).¹ Evaluamos la relación de cada uno de estos índices con: índice de masa ventricular izquierda, espesor parietal relativo, fracción de eyección, rigidez arterial (medida por VOP) e índice de filtrado glomerular. Para los índices de variabilidad que mostraron mayor asociación con DOB, construimos modelos de regresión lineal múltiple para establecer la correlación independiente de distintas características con un incremento de la variabilidad de la PA domiciliar.

Incluimos 204 pacientes en el análisis. De todos los índices, el coeficiente de variación para la PA sistólica y el rango para la PA sistólica fueron los que mostraron mayor relación con el DOB.

En el análisis de regresión lineal múltiple, los factores independientemente asociados con el coeficiente de variación fueron: la edad, el sexo femenino, el

antecedente de accidente cerebrovascular (ACV), la glucemia (asociaciones positivas) y el índice de masa corporal (asociación negativa). Para el rango, los predictores independientes fueron: la edad, el antecedente de ACV, el nivel de PA sistólica en consultorio (asociaciones positivas) y el índice de masa corporal (asociación negativa).

Sobre la base de los hallazgos de este estudio, podemos decir que los índices de variabilidad de

la PA domiciliar que mayor asociación muestran con el DOB son el coeficiente de variación para la PA sistólica y el rango para la PA sistólica. Ambos presentan predictores comunes de fácil detección en consultorio, como el sexo, la edad, el antecedente de ACV y un menor índice de masa corporal. Estudios futuros deberán dilucidar el abordaje óptimo de los pacientes que presentan incremento de la variabilidad de su PA.

Bibliografía

1. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 20(7):1133-1137, 2018.
2. Vaillancourt DE, Newell KM. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiol Aging* 23(1):1-11, 2002.
3. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 57(2):160-166, 2011.
4. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 52(6):1045-1050, 2008.
5. Barochiner J, Martínez R, Aparicio LS. Novel indices of home blood pressure variability and hypertension-mediated organ damage in treated hypertensive patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 28(4):365-372, 2021.

Hipertensión arterial: es tiempo de mirar el cerebro

Autor: Dr. Augusto Vicario, Médico cardiólogo

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

Vicario describe para SIIC su artículo **The clock drawing test as a cognitive screening tool for assessment of hypertension-mediated brain damage**. Cerezo GH, Conti P, De Cechio AE, Del Sueldo M, Vicario A; Heart-Brain Federal Network, editado en *Hipertensión y Riesgo Vascular* 38(1):13-20, Ene-Mar 2021.

La colección en papel de *Hipertensión y Riesgo Vascular* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2021. Indizada por Index Medicus/MEDLINE, SCOPUS, IBECs, IME y SIIC Data Bases.

Vicario describe para SIIC su artículo **The clock drawing test as a cognitive screening tool for assessment of hypertension-mediated brain damage**. Cerezo GH, Conti P, De Cechio AE, Del Sueldo M, Vicario A; Heart-Brain Federal Network, editado en *Hipertensión y Riesgo Vascular* 38(1):13-20, Ene-Mar 2021.

La colección en papel de *Hipertensión y Riesgo Vascular* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2021. Indizada por Index Medicus/MEDLINE, SCOPUS, IBECs, IME y *SIIC Data Bases*.

La hipertensión arterial (HTA) y las enfermedades cognitivas (deterioro cognitivo y demencia) son dos entidades con alta prevalencia que afectan el cerebro. Es así como el cerebro se convierte en el órgano blanco de la HTA, y la TA en el principal factor de riesgo vascular para presentar alteración cognitiva. La enfermedad de pequeños vasos del cerebro es el nexo entre ambos, y es responsable del 25% de los ataques cerebrovasculares isquémicos y de la mayoría de los hemorrágicos, y es la causa más frecuente de demencia.¹ Por su parte, la HTA es la principal causa de enfermedad de pequeños vasos esporádica (no familiar) y su “carga” dependerá de la edad, el tratamiento y el control de la presión arterial. La enfermedad de pequeños vasos puede visualizarse como “hiperintensidades de la sustancia blanca” en las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética. El 30% de los

pacientes hipertensos sin daño renal ni cardíaco presentan lesiones de la sustancia blanca como manifestación del daño de órgano blanco mediado por la HTA.² Asimismo, el 30% de los pacientes hipertensos presentan deterioro de las funciones cognitivas como manifestación del daño de la sustancia blanca subcortical.³

Es así que las guías sobre el diagnóstico y tratamiento de la HTA europeas (*European Society of Hypertension [ESH]/European Society of Cardiology*),⁴ argentinas (Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial)⁵ y la toma de posición del Grupo de Trabajo Europeo sobre Hipertensión y Cerebro (WGH&B/ESH),⁶ recomiendan evaluar el estado cognitivo de los pacientes hipertensos y considerar la disfunción cognitiva como un “subrogado” o potencial biomarcador del daño vascular del cerebro mediado por la HTA.

De manera que un test cognitivo rápido y sencillo, de fácil interpretación, que pueda ser utilizado en la práctica asistencial podría ser una herramienta adecuada para detectar en forma precoz la disfunción cognitiva de los pacientes hipertensos. El “test del reloj” parece cumplir con tales requisitos, y una reciente publicación de los investigadores que integran la Red Federal Corazón-Cerebro ha demostrado la utilidad del test del reloj para detectar el daño cognitivo en pacientes hipertensos.

Administraron el test del reloj a 1414 pacientes hipertensos, con lo que demostraron compromiso cognitivo en el 36% de la muestra e, inclusive, en el 29% de aquellos que presentaban resultados en el *Mini-Mental* test normales. En comparación con el *Mini-Mental* test, el test del reloj detecta el compromiso del dominio cognitivo más afectado por la HTA, las funciones ejecutivas. Estas funciones dependen de la integridad de las fibras de asociación de la subcorteza cerebral, y las lesiones de la sustancia blanca desmielinizan tales fibras desconectando la corteza prefrontal de las estructuras de la base cerebral.

Por otra parte, el test del reloj no se ve afectado por trastornos conductuales tales como la ansiedad o la depresión, permite establecer la gravedad del daño cognitivo –incluso en otros dominios como la memoria– y observar su evolución en el tiempo.

La detección precoz del daño cognitivo cobra especial jerarquía, habida cuenta que varios estudios han demostrado la estabilización o regresión de las lesiones de la sustancia blanca con el tratamiento antihipertensivo, el uso de estatinas e, incluso, con cambios en las conductas de riesgo (fumar cigarrillos, sedentarismo).¹

En conclusión, la HTA es la principal causa de la enfermedad de pequeños vasos esporádica del cerebro, pero no la única, más aún, desconocemos cuál es el umbral por encima del cual la carga de lesiones de sustancia blanca será causa de disfunción cognitiva. Por ello, evaluar el estado cognitivo de los pacientes hipertensos y detectar en forma precoz su disfunción en la práctica asistencial mediante el uso del test del reloj, podría ser considerado un método de screening y subrogado del daño vascular del cerebro como órgano blanco de la HTA.

Bibliografía

1. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 18:684-696, 2019.
2. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 27:846-853, 2009.
3. Vicario A, Cerezo GH, del Sueldo M, Zilberman J, Pawluk S, Lódolo N, et al. Neurocognitive disorder in hypertensive patients. Heart-brain study. *Hypertens Riesgo Vasc* 35:169-176, 2018.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 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. *J Hypertens* 36:1953-2041, 2018.
5. 2018 SAC/FAC/SAHA Consenso Argentino de Hipertensión arterial. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Federación Argentina de Cardiología (FAC). Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Disponible en: <http://fac.org.ar/2/revista/pdfs/Consenso-HTA%202018.pdf> [consultado abril 2021].
6. Scuteri A, Benetos A, Sierra C, Coca A, Chicherio C, Frisoni G, et al. Routine assessment of cognitive function in older patients with hypertension seen by primary care physicians: why and how – a decision-making support from the working group on “hypertension and the brain” of the European Society of Hypertension and from the European Geriatric Medicine Society. *J Hypertens* 39:90-100, 2020.

Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica

Autores: Dr. Jorge Rafael Menéndez, Cardiólogo universitario
Institución: Sanatorio del Rosario, San Salvador de Jujuy, Jujuy;
 Miembro del distrito NOA, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Argentina

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un alto riesgo de eventos cardiovasculares y renales adversos. Los únicos fármacos que habían demostrado enlentecer el deterioro en la función renal fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (ARA II). Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2), que actúan como agentes glucosúricos, disminuyen los niveles de hemoglobina glucosilada y han demostrado efectos favorables sobre el riñón y sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Sin embargo, se desconocía el efecto de la dapagliflozina en pacientes con ERC sin DBT2.

En el estudio de Heerspink y col. se aleatorizaron 4304 participantes, con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada de 25 a 75 ml/min/1.73 m² y una relación de albúmina/creatinina en orina de 200 a 5000 mg/g para recibir dapagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo. El criterio de valoración primario fue una combinación de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares.

El estudio fue finalizado a los 2.4 años por pedido del comité independiente de monitorización de eventos por su eficacia en el grupo de intervención. El criterio de valoración primario se produjo en 197/2152 participantes (9.2%) del grupo de dapagliflozina y 312/2152 participantes (14.5%) del grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.61; intervalo de confianza del

95% [IC 95%]: 0.51 a 0.72; $p < 0.001$). El HR para la combinación de una disminución sostenida en la TFG de al menos 50%, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales fue de 0.56 (IC 95%: 0.45 a 0.68; $p < 0.001$), y el HR para el compuesto de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca fue de 0.71 (IC 95%: 0.55 a 0.92; $p = 0.009$). En términos de mortalidad, 101 participantes fallecieron (4.7%) en la rama dapagliflozina y 146 participantes (6.8%) en el grupo placebo (HR: 0.69; IC 95%: 0.53 a 0.88; $p = 0.004$). Los efectos adversos de la dapagliflozina fueron similares en los participantes con y sin DBT2. Los autores concluyen que, en pacientes con ERC, independientemente de la presencia de diabetes, la tasa de criterio de valoración combinado de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares, fue significativamente menor con dapagliflozina que con placebo.

De esta manera, los inhibidores del SGLT-2 se suman al tratamiento que incluye un IECA o ARA-II en pacientes con ERC de etiología diabética y no diabética, lo que extiende la protección renal a pacientes sin DBT2. Finalmente, cabe mencionar que la *Food and Drug Administration* de EE.UU. ha aprobado recientemente la dapagliflozina en los pacientes con ERC para reducir el riesgo de eventos adversos renales y cardiovasculares, independientemente de si tienen o no diabetes mellitus. Aún falta evidencia acerca de si estos fármacos son beneficiosos también en la poliquistosis renal y en el contexto de enfermedades renales durante el tratamiento con inmunosupresores.

Comentario realizado por el Dr. Jorge Rafael Menéndez sobre la base del artículo *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease*, de los autores Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al., integrantes de Department Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos.

El artículo original fue publicado por *New England Journal of Medicine* 383(15):1436-1446, Oct 2020.

Bibliografía recomendada

Nangaku M. More reasons to use SGLT2 inhibitors: EMPEROR-reduced and DAPA-CKD. *Kidney Int* 98(6):1387-1389, 2020.

Panchapakesan U, Pollock C. Organ protection beyond glycaemic control with SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 17(4):223-224, 2021.



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
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).