SAC
Sociedad Argentina de Cardiología

SAC
HIPERTENSIÓN
ARTERIAL

Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial

Boletín Nº 18 / Octubre 2026

Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial

Dr. Eduardo Braun Menéndez – Sociedad Argentina de Cardiología
Boletín Nº 18 / Octubre 2026

AUTORIDADES COMITÉ EJECUTIVO
CONSEJO ARGENTINO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL
"DR. EDUARDO BRAUN MENÉNDEZ"

DIRECTOR
Dra. Fabiana Calabria

SECRETARIA CIENTÍFICA
Dra. Adriana Iturzaeta

SECRETARIO TÉCNICO
Dra. Tatiana Lemo

COORDINADOR DEL BOLETÍN
Dr. Marcelo Choi

COMITÉ DE REDACCIÓN
Dra. Natalia Rukavina Mikusic
Dra. Analía Tomat

VOCALES
Dr. Fernando Barone
Dr. Marcelo Choi
Dra. Yanina Contín
Dr. Franco De Francesco
Dr. Nicolás Kouyoumdzian
Dr. Rodrigo Marañón
Dra. Mariana Orozco Tapia
Dr. Pablo Pizzala
Dr. Luis María Pupi
Dra. Natalia Rukavina Mikusic
Dra. María Fernanda Schneider
Dra. Adriana Toledo
Dra. Analía Tomat
Dra. Marina Vaccari

CONSEJO ASESOR
Dr. Guido Damianich
Dr. Analia Aquieri
Dra. Carolina Cecilia Caniffi
Dr. Miguel Javier Schiavone MTSAC
Dr. Martín Koretzky MTSAC

Índice

Carta del director 3

Impacto de la presión arterial en el Corazón: ¿debemos esperar la hipertrofia ventricular o estamos llegando tarde? Lecciones desde la cardiología pediátrica 4

Beta bloqueantes en hipertensión arterial. Revisión fisiopatológica e indicaciones 11

La disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la inflamación: el huevo de la serpiente de la enfermedad vascular y de la hipertensión arterial 17

Guías alimentarias y riesgo cardiovascular: análisis y aplicabilidad en el contexto argentino 27

Impacto del descenso de peso sobre parámetros de cardioimpedancia en pacientes con obesidad e hipertensión arterial 36

Hipertensión nocturna aislada: ¿Un marcador de mal pronóstico o una patente fisiopatológica? Revisión de evidencias en un mar de dudas 45

El cuarto trimestre luego de los trastornos hipertensivos del embarazo: oportunidad de prevención cardiovascular, metabólica y renal en Argentina. 57

RESÚMENES DE TRABAJOS PREMIADOS en el 2° Congreso de Prevención, Cardiometabolismo e Hipertensión Arterial - 2025 67

Premio Moledo 2025 al Mejor Trabajo en Investigación Básica: Participación del anión cloruro y los canales CLC en el daño renal inducido por sal en ratas wistar 67

Premio Moledo 2025 al Mejor Trabajo en Investigación Clínica: Relación entre hipertensión ortostática e hipertensión no controlada oculta en una población de pacientes controlados en consultorio 86

Carta del director

Estimados colegas:

Es un placer darle la bienvenida a una nueva edición del boletín del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez" de la Sociedad Argentina de Cardiología en su segunda edición en formato virtual.

Este año como directora del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial me complace compartir con ustedes este nuevo desafío que he asumido con gran entusiasmo y compromiso. Junto a un equipo de excelencia, hemos impulsado múltiples iniciativas y proyectos con el objetivo continuar con el desarrollo científico y académico de este consejo.

La hipertensión arterial sigue siendo el principal factor de riesgo y de mortalidad de enfermedades cardiovasculares y un desafío para los sistemas de salud. A pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología, en las herramientas diagnósticas y en las opciones terapéuticas, aún persisten las brechas en la detección precoz, el control de la presión arterial y la adherencia al tratamiento.

Nuestro consejo está integrado por expertos multidisciplinarios donde coexisten especialistas no solo en hipertensión arterial sino también, entre otros, especialistas en cardiología, pediatría, nefrología, cardiometabolismo como de ciencias básicas, y en donde podemos seguir viendo a la hipertensión desde el campo de la investigación hasta todos los aspectos clínicos de las distintas etapas de la vida.

Este año, hemos asumido un gran desafío con el desarrollo de un nuevo libro de hipertensión arterial a cargo de las Dras. Fernanda Schneider y Adriana Toledo donde participarán destacados especialistas nacionales.

Continuamos con nuestras reuniones de expertos en el cual se presentan disertantes extranjeros de reconocida trayectoria. También continuamos con nuestros ateneos interconsejos y distritos que nos conduce a distintas miradas en la resolución de casos clínicos.

En el mes de la hipertensión arterial interactuamos en distintas actividades conjuntas con el consejo de técnicos y el desafío de la hipertensión arterial a través de medios gráficos y una actividad con la comunidad en forma conjunta con la Fundación Cardiológica de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Hemos participado en el 3° Congreso de Cardiometabolismo en la unión de los tres consejos en una visión integral de la epidemiología, prevención, metabolismo e hipertensión arterial desarrollado por primera vez en la ciudad de Córdoba capital.

Los invitamos a participar en este gran desafío en nuestras actividades para un crecimiento conjunto de mejoras continúas, contribuir con ideas que permitan seguir creciendo en esta actividad científica.

Agradezco a nuestro consejo asesor por continuar aportando sus conocimientos y experiencias en el consejo para tomar decisiones e ideas apropiadas para nuestra actividad.

También hago extensivo el agradecimiento al laboratorio **NOLTER** por acompañarnos una vez más en este boletín con la profesionalidad que los caracteriza.

Gracias al Comité Editorial y a su coordinador el Dr. Marcelo Choi como a cada especialista que ha participado de esta edición.

Saludos cordiales.

Dra. Fabiana Calabria

Directora del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial
Sociedad Argentina de Cardiología

Impacto de la presión arterial en el Corazón: ¿debemos esperar la hipertrofia ventricular o estamos llegando tarde? Lecciones desde la cardiología pediátrica

Marina Vaccari

Pediatra, cardióloga infantil, certificada en Hipertensión Arterial. Consultorio de Hipertensión Arterial. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. *Mi más sincero agradecimiento al Dr. Enrique Flores, mi maestro, por su revisión y por enseñarme a desafiar los dogmas a través de la curiosidad y el pensamiento crítico.*

Introducción

Tradicionalmente, el daño de órgano asociado a hipertensión arterial (HTA) en el corazón se ha centrado en la evaluación de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). La HVI Es un predictor independiente de riesgo cardiovascular, duplicando la tasa de eventos mortales y no mortales. Con el tratamiento antihipertensivo y adecuado control de la presión es posible conseguir la regresión de HVI, y la reducción de eventos asociados (1).

En pediatría, clásicamente la búsqueda de daño de órgano blanco se ha enfocado en el hallazgo de la HVI. Sin embargo, hoy parecería que cuando la HVI es evidente por métodos convencionales, el proceso de remodelado ya está avanzado (2).

Estudios de investigación como el SHIP AHOY y otros demostraron la asociación directa entre la presión arterial (PA) sistólica en niños y adolescentes y marcadores subclínicos de daño cardiovascular como son cambios en el strain longitudinal, masa ventricular, función diastólica y la velocidad de onda de pulso. Incluso pacientes con PA limítrofe demostraron más de un marcador de daño subclínico cardiovascular. Aún más, a niveles de PA normal, el cambio del percentilo de PA demostró un cambio proporcional con estos marcadores precoces (2,3).

Con esta evidencia disponible, estamos interpelados a preguntarnos: ¿en nuestra práctica diaria la detección de la HVI es un marcador temprano de daño cardiaco o estamos simplemente siendo testigos de un daño ya establecido?

La masa ventricular como un continuo

El aumento de la masa ventricular es un continuo. Aunque se utilice un valor límite para considerar HVI, el incremento de la masa, aun dentro de rangos considerados "normales", se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y arritmias (1).

Estudios en pediatría demuestran que la masa ventricular izquierda (MVI) tiene una relación lineal con variables fisiológicas y patológicas. Así, esta se asocia directamente al peso corporal, a la altura, a la edad y al sexo, así como a la PA y a cualquier sobrecarga hemodinámica del ventrículo izquierdo, como hemos descripto en pacientes con coartación de aorta, incluso después de la reparación (4).

Estudios en modelos animales demuestran que el remodelado cardiaco empieza en regiones específicas del ventrículo, como es la región basal del septum, donde incluso, estímulos fisiológicos como puede ser el ejercicio o stress emocional, pueden iniciar cambios precoces en el remodelado (5).

Técnicas de detección de HVI

Electrocardiograma: Es un método específico, pero poco sensible para evaluar la HVI. Menos del 20% de las hipertrofias pueden ser detectadas por el ECG en adultos (1). Es un estudio que también aporta poco a la detección temprana de HVI en niños. Por esos motivos no es un estudio recomendado en la actualidad para detectar HVI en pediatría (6,7). Sin embargo, nuevos algoritmos utilizando machine learning o inteligencia artificial podrían ser prometedores para mejorar la detección en adultos y en niños.

Ecocardiograma: Es el estudio de elección en la actualidad para el diagnóstico de daño de órgano cardiaco asociado a HTA y para el seguimiento (6). Es un método no invasivo y de bajo costo que demostró correlación en la estimación de la MVI. Existen diferentes criterios de medición y fórmulas que se utilizan para el cálculo desde las mediciones ecocardiográficas para estimar el valor de MVI (1). En la actualidad, la fórmula más utilizada es la de Devereux (6,8).

Resonancia Magnética Cardíaca (RMC): Es actualmente el *gold standard* para la estimación de la MVI. Permite además caracterizar el tejido cardiaco, permitiendo la detección de fibrosis mediante realce tardío de gadolinio. Es una herramienta fundamental reservada para situaciones en que existen dudas diagnósticas o discrepancias con el ecocardiograma (9).

El ecocardiograma: mucho más que el resultado de la HVI

El ecocardiograma además de la medición del espesor de las paredes ventriculares, la estimación de MVI y la categorización de HVI permite la medición de función sistólica, diastólica y la interpretación de Doppler tisular, que son datos disponibles importantes para evaluar.

1. La **medición de los espesores diastólicos** de DDVI, SIVd y PPd se realizan a partir de imágenes bidimensionales en modo M del ventrículo izquierdo al final de la diástole (2). Las recomendaciones técnicas para la obtención de imágenes exceden el tema de este análisis,

pero la correcta alineación del transductor, la adecuada determinación de la interfase sangre-tejido, la elección del frame para las determinaciones en fin de diástole, entre otras, determinan la exactitud de la medición y la validez y reproducibilidad del estudio (1).

2. Para el **cálculo de la MVI** desde las mediciones del ecocardiograma, aunque existen diferentes fórmulas, de acuerdo a las recomendaciones conjuntas de la American Society of Echocardiography y la European Association of Echocardiography se utiliza la fórmula del cubo o la fórmula de Devereux ajustada (4).

$$MVI\ (g) = 0.8 \times \{1.04\ [(DDVI + PPd + SIVd)^3 - (DDVI)^3]\} + 0.6$$

Donde DDVI es diámetro diastólico de ventrículo izquierdo, PPd es espesor de pared posterior en diástole, SIVd es espesor de septum interventricular en diástole.

Es importante resaltar que los espesores están elevados al cubo para la aplicación de la fórmula, por eso es necesario ser estricto en la realización de las vistas ecocardiográficas para evitar mediciones erróneas, que sobrestimen o subestimen los espesores.

3. El cálculo del **espesor parietal relativo** (EPR) es una herramienta utilizada también en pediatría. Se calcula con la fórmula:

$$EPR = 2\ PPd/DDVI$$

Donde PPd es espesor de pared posterior en diástole y DDVI es diámetro diastólico de ventrículo izquierdo. Las guías establecen un límite superior de 0,42 para ambos sexos (1,6,7).

4. La evaluación de la **función sistólica** incluye el cálculo de la fracción de eyección de VI y cuando está disponible el acortamiento longitudinal global (7,11). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo puede verse afectada en la HTA de inicio agudo asociado a insuficiencia cardíaca o en HTA grave (7).

5. La medición de la **función diastólica** incluye la medición del flujo Doppler transmitral (relación de las velocidades de llenado temprano E y tardío A) y las velocidades promedio de Doppler tisular (pared septal/libre E/e' y e'/a'). La disfunción diastólica se sugiere por un aumento de E/e', o reducciones en E/A o e'/a' (2). La disfunción diastólica predice de forma independiente los eventos cardíacos primarios en adultos hipertensos (3,6,12).

Ajuste de la masa: ¿existe un único índice de referencia?

Debido a que el corazón aumenta de tamaño en relación con el tamaño corporal, se requiere indexar la MVI. Por otro lado, la indexación tradicional por superficie corporal podría subestimar la hipertrofia en pacientes con obesidad (7). El mejor método para indexar la MVI en niños continua en investigación.

Actualmente se recomienda el cálculo del índice de MVI con la adecuación de la MVI a la **talla ajustada a 2.7** (MVI / Talla$^{2.7}$), propuesta por De Simone. Esta permite una mejor estratificación del riesgo cardiovascular en poblaciones con sobrepeso, evitando la dilución del valor de la masa por el exceso de tejido adiposo (6,7,13). Existen tablas de percentilos ajustadas por edad y talla que muestran los valores hasta los 18 años (14). Se define HVI por valor indexado igual o mayor al percentilo 95 para edad y sexo (6,7).

Varios han sido los intentos de lograr un enfoque simplificado con un único valor de partición que permite evitar el uso de los percentilos. En algunos estudios, en pacientes mayores de 9 años, se consideró HVI como un valor único >38.6 g/m$^{2.7}$, que corresponde al percentilo 95 de masa ventricular en pacientes de 16 años (2,7,14). También se ha postulado ajustar MVI/talla $^{2.16}$, con un único valor de corte de normalidad hasta 45 g/m$^{2.16}$ (15).

Referentes Nacionales: Tablas de población argentina

En Argentina, existen valores de referencia en población sana de adultos de la ciudad de Buenos Aires (1) Los valores de corte aceptados para definir HVI son 115 g/m² en hombres y 95 g/m² en mujeres, que coinciden con los valores de corte internacionales.

También existen tablas de normalidad realizadas en la población pediátrica argentina, con resultados que concuerdan con las bases internacionales disponibles y son complemento de éstas. Permiten comparar a los pacientes con pares de su misma región geográfica y características antropométricas, lo que aumenta la precisión diagnóstica (16). Se muestran valores específicos para cada sexo, organizados en percentilos. Esta información es importante porque permite realizar un seguimiento a lo largo del periodo de crecimiento.

De acuerdo con el análisis de la hipertrofia ventricular y el espesor parietal relativo, se definen 4 posibles situaciones: geometría normal, remodelado ventricular concéntrico, hipertrofia ventricular concéntrica e hipertrofia ventricular excéntrica (Figura 1).

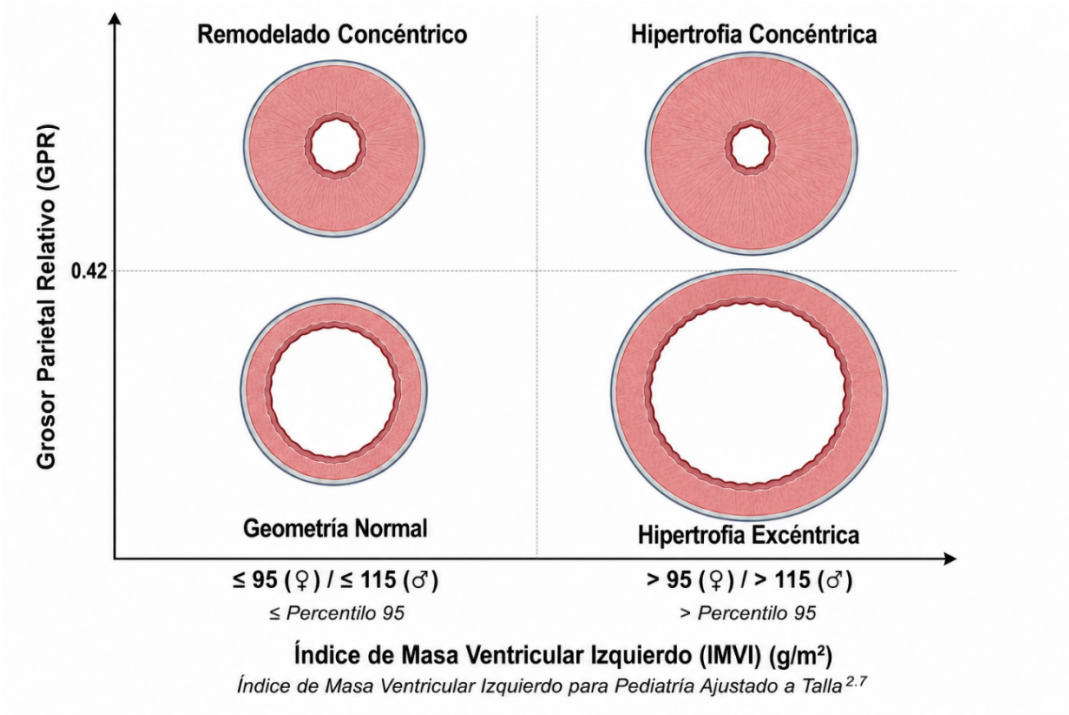


Figura 1. Clasificación ecocardiográfica de los patrones de geometría y remodelado del ventrículo izquierdo. Esquema conceptual basado en los puntos de corte de grosor parietal relativo (GPR = 0,42) y del índice de masa ventricular izquierda (IMVI). Para la población adulta, el IMVI se indexa por superficie corporal, con límites de normalidad de 95 g/m² en mujeres y 115 g/m² en varones. En la población pediátrica, el IMVI se ajusta por talla a la potencia 2,7, definiéndose la hipertrofia según los percentilos específicos para la edad y el sexo. La combinación de estos parámetros delimita los cuatro fenotipos geométricos tradicionales: geometría normal, remodelado concéntrico, hipertrofia excéntrica e hipertrofia concéntrica.

El Seguimiento: más allá del valor de corte

El análisis de los cambios de percentilos tanto de MVI como de espesores de la pared podría ser más sutil y precoz que esperar la llegada a un límite fijo que determine HVI.

Niños y adolescentes con prehipertensión tienen compromiso cardiaco manifestado como HVI. Diversas líneas de investigación han demostrado que los niños y adolescentes con hipertensión arterial de guardapolvo blanco presentan valores de MVI significativamente más elevados que sus pares normotensos. Esta asociación directa se replica, con mayor énfasis, en la hipertensión enmascarada, donde el incremento de la MVI puede alcanzar criterios de HVI incluso en pacientes que mantienen cifras de presión arterial normales en el consultorio (6,7,17).

Ante esta evidencia, en pacientes con incremento de la MVI resulta imperativo implementar un control riguroso de la presión arterial y un seguimiento estrecho mediante el Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA), especialmente en poblaciones pediátricas con factores de riesgo conocidos —tales como enfermedad renal crónica, diabetes, coartación

de aorta o pacientes trasplantados–. La utilización del MAPA es una herramienta crítica en estos grupos, ya que permite identificar la causa subyacente del aumento de la MVI (2).

Podemos empezar a cuestionarnos si un paciente que transita del percentilo 25 al 75, aun estando en rango "normal", requiere una investigación o una intervención más activa ante un remodelado ventricular incipiente desde edades tempranas. La respuesta a estos interrogantes requiere de futuros estudios de investigación prospectivos que permitan validar el significado pronóstico de estos cambios sutiles.

Conclusión

Retomando el interrogante inicial, para dejar de ser simplemente testigos de un daño ya establecido y convertirnos en agentes de detección precoz, debemos dejar de ver la MVI como una foto estática y empezar a interpretarla como un proceso dinámico. La transición de un enfoque basado en umbrales fijos hacia un análisis de cambios sutiles mediante el seguimiento de percentilos, el uso de Doppler tisular y la aplicación de herramientas ajustadas a nuestra realidad poblacional, podría ser la clave para una prevención cardiovascular efectiva, que comienza en la edad pediátrica.

Bibliografía

1. Segovia AB, Brandani L, Killinger GM, Zonis L, Risk M, Paolini J, et al. Masa del ventrículo izquierdo en habitantes sanos de la Ciudad de Buenos Aires y correlación con medidas antropométricas: pp. 486-492. Rev Argent Cardiol. 27 de septiembre de 2025. doi:10.7775/rac.es.v81.i6.1772
2. Hamdani G, Urbina EM, Daniels SR, Falkner BE, Ferguson MA, Flynn JT, et al. Youth Blood Pressure and Target Organ Injury Markers: The SHIP AHOY Study. Hypertension. junio de 2025;82(6):992-1001. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23018
3. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. J of Clinical Hypertension. mayo de 2011;13(5):332-42. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00471.x
4. Vaccari M, Maldonado LE, Moros CG, Sardella A, Romo M, Romero CA, on behalf of the ARECO Study Group. Heart rate and left ventricular remodeling after repaired coarctation of the aorta: a cross-sectional study. ClinHypertens.2026;32(1):e29. https://doi.org/10.5646/ch.2026.32.e29
5. Yalçin F, Cagatay B, Abraham MR, Garcia MJ. Stress Septal Sign (Triple S) Preexists in Hypertensive Hearts and Clarifies Critical Diagnostic Strategies. JCM. 30 de agosto de 2025;14(17):6143. doi:10.3390/jcm14176143
6. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of Hypertension. octubre de 2016;34(10):1887-920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039
7. Khoury M, Madsen N. Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. JAMA Pediatr. 1 de noviembre de 2018;172(11):1087. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2882
8. Flynn JT, Kruger R, Brady TM, Chanchlani R, Dionne J, Iturzaeta A, et al. Practical approach to evaluate and manage hypertension in youth: an International Society of Hypertension position paper. Journal of Hypertension. abril de 2026;44(4):553-71. doi:10.1097/HJH.0000000000004238

9. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. enero de 2020;22(1):17. doi:10.1186/s12968-020-00607-1
10. Flynn JT, Kruger R, Brady TM, Chanchlani R, Dionne J, Iturzaeta A, et al. Practical approach to evaluate and manage hypertension in youth: an International Society of Hypertension position paper. Journal of Hypertension. abril de 2026;44(4):553-71. doi:10.1097/HJH.0000000000004238
11. Hanevold CD, Seo JD, Daniels SR, Falkner BE, Ferguson MA, Flynn JT, et al. Ambulatory blood pressure variability in prediction of target organ injury: the SHIP AHOY study. Pediatr Nephrol. enero de 2026;41(1):157-65. doi:10.1007/s00467-025-06803-4
12. Sharp ASP, Tapp RJ, Thom SAM, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. European Heart Journal. 2 de marzo de 2010;31(6):747-52. doi:10.1093/eurheartj/ehp498
13. Daniels R, Kimball R, Morrison JA, Meyer A. Indexing Left Ventricular Mass to Account for Differences in Bo dx Size in Children and Adolescents Wit out Cardiovascular Disease.
14. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children. Journal of the American Society of Echocardiography. junio de 2009;22(6):709-14. doi:10.1016/j.echo.2009.03.003
15. Chinali M, Emma F, Esposito C, Rinelli G, Franceschini A, Doyon A, et al. Left Ventricular Mass Indexing in Infants, Children, and Adolescents: A Simplified Approach for the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in Clinical Practice. The Journal of Pediatrics. marzo de 2016;170:193-8. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.085
16. Díaz A, Zócalo Y, Bia D. Percentile curves for left ventricle structural, functional and haemodynamic parameters obtained in healthy children and adolescents from echocardiography-derived data. J Echocardiogr. marzo de 2020;18(1):16-43. doi:10.1007/s12574-019-00425-0
17. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. JAMA. 6 de agosto de 2019;322(5):409. doi:10.1001/jama.2019.9811

Beta bloqueantes en hipertensión arterial. Revisión fisiopatológica e indicaciones

Dr. Daniel La Greca

Presidente del Comité Científico Congreso de Cardiometabolismo 26. Vicepresidente del Comité organizador del Congreso de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) 2025. Director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial (CAHTA) de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) 2021.

Los metaanálisis de ensayos aleatorizados basados en resultados han cuestionado el papel de los betabloqueantes (BB) en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). Sin embargo, dado que a menudo se incluyen ensayos sobre enfermedades distintas a la hipertensión, el papel de estos fármacos en la elección de las estrategias de tratamiento sigue sin estar claro (1). El uso de BB como tratamiento farmacológico de la HTA se basa principalmente en sus efectos inhibidores sobre el sistema nervioso simpático (SNS). Su eficacia antihipertensiva quedó demostrada en los primeros ensayos realizados, en los cuales se observó una reducción de eventos cardiovasculares, por lo que durante años los β1 selectivos fueron de primera indicación. Sin embargo, la introducción de otros grupos farmacológicos ha puesto en duda su eficacia, por lo que las actuales recomendaciones limitan su uso en este contexto. Continúan manteniendo un papel relevante en las situaciones en que la HTA se asocia a cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardiaca (IC) y fibrilación auricular (FA).

Esta revisión tiene el objetivo de aportar una visión actualizada del papel de los BB en el tratamiento de la HTA a través de una evaluación de las bases fisiopatológicas que apoyan su uso, los mecanismos de los diferentes fármacos, la eficacia en los distintos escenarios de la HTA y las indicaciones en cada uno de ellos. El concepto de que la HTA se debe en parte a alteraciones en los mecanismos de regulación simpática (2) responsable de mantener la homeostasis y esto ha sido apoyado por estudios experimentales y clínicos durante décadas. Su desarrollo ha permitido reconocer a la activación del SNS como uno de los mecanismos más importantes involucrados en la aparición de HTA. Las últimas evidencias sugieren que la activación simpática tiene un papel directo tanto en fases precoces de la HTA (3-5) como en estadios avanzados de enfermedad cardiovascular (ECV), a través de mecanismos implicados en el aumento de las cifras de tensión arterial (6,7), desarrollo de daño subclínico de órgano blanco (OB) y eventos cardiovasculares (8,9).

Clasificación y mecanismo de acción de los fármacos betabloqueantes

La base fisiopatológica que sustenta el uso de BB en el caso concreto de la HTA y en la ECV ampliamente considerada, se basa principalmente en sus efectos inhibidores sobre el SNS.

Existen tres generaciones de BB disponibles para el uso clínico:

- La primera generación: (p.ej. propanolol) bloquea ambos receptores be-taadrenérgicos (β1 y β2), por lo que se los llama no cardioselectivos.
- La segunda generación: (p.ej. metoprolol, atenolol y bisoprolol) son fármacos, en mayor o menor medida selectivos para el receptor β1, por lo que poseen efectos cardiacos relativamente mayores y específicos.
- La tercera generación: (p.ej. labetalol, carvedilol, nebivolol y bucindol) poseen acciones vasodilatadoras a través del bloqueo de los adrenorreceptores alfa y/o de la liberación de óxido nítrico (nebivolol), o a través del bloqueo alfa 1 periférico (carvedilol). Lamentablemente la mayoría de los estudios realizados en HTA se basan en el uso de BB no selectivos o de atenolol, un betabloqueante cardioselectivo, pero con antagonismo sobre el receptor β2 adrenérgico a altas dosis. Este hecho imposibilita la extrapolación de estos resultados a fármacos con mayor selectividad sobre el receptor β1 (bisoprolol) o con actividad vasodilatadora (nebivolol o carvedilol).

El descenso de la tensión arterial se relaciona fundamentalmente con el bloqueo de los receptores β1 adrenérgicos a nivel cardiaco y renal. Uno de los mecanismos principales, a través de los cuáles los BB exhiben un efecto hipotensor, es la reducción del gasto cardiaco secundario al descenso de la frecuencia cardiaca y del volumen latido. A nivel renal existen receptores β1 adrenérgicos, que en respuesta a diversos estímulos, activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo de estos receptores por los fármacos BB promueve una pérdida de sal y agua que trae como resultado el descenso de volemia y de presión sanguínea. Adicionalmente, los BB ejercen acciones a nivel del sistema nervioso central (fundamentalmente los más liposolubles), provocan un reajuste de los barorreceptores, bloquean los receptores β2 presinápticos (favorecedores de la liberación de noradrenalina) y aumentan la síntesis endotelial de óxido nítrico (nebivolol).

Betabloqueantes en hipertensión arterial no complicada

Eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares

Los primeros ensayos realizados con BB demostraron un claro beneficio sobre la mortalidad. El estudio STOP comparó la eficacia de una terapia basada en la combinación de BB y diurético mostrando una reducción del riesgo de presentar algún evento cardiovascular del 38%, además de una reducción del 35% del riesgo de ictus (10,11). Posteriormente, diversos

estudios compararon la eficacia de los fármacos BB solo o asociado con diuréticos tiazídicos en relación con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y con calcioantagonistas (diltiazem) solos o asociados a tiazidas. Ninguno de estos ensayos demostró una superioridad tanto de IECAs como de calcioantagonistas sobre el tratamiento basado en BB con tiazida (12,13). Sin embargo, más de dos tercios de los pacientes que comenzaron el tratamiento con BB solo, finalizaron el periodo de estudio con la combinación de BB y tiazida, por lo que no se pudo saber el beneficio real del tratamiento con BB.

Estudios posteriores han demostrado que la terapia basada en un fármaco BB reporta un menor beneficio que la terapia con otros grupos farmacológicos como calcioantagonistas o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II). En este sentido, el estudio ASCOT evaluó la eficacia de un tratamiento basado en atenolol versus amlodipino. El tratamiento con atenolol se asoció a un incremento del 14% y 23% del riesgo de eventos coronarios e ictus, respectivamente (14). Previamente, el estudio LIFE mostró un aumento relativo de mortalidad e ictus en los pacientes tratados con atenolol en comparación con losartán (15).

Varios metaanálisis recientes han confirmado la falta de eficacia de los BB en el escenario de la HTA no complicada. Comparados con placebo, los BB no han mostrado un beneficio en términos de reducción de mortalidad e infarto. El único beneficio absoluto del tratamiento antihipertensivo basado en BB es la reducción del riesgo de presentar ictus; aunque en términos relativos esta eficacia es un 16% menor comparada con la eficacia de otros grupos farmacológicos (16).

El atenolol es el BB más usado en los estudios incluidos en la mayoría de los metaanálisis (75% de los estudios). Debido a que los BB son un grupo heterogéneo de fármacos que difieren en la selectividad del receptor betaadrenérgico, la actividad simpáticomimética extrínseca y las capacidades de vasodilatación, las conclusiones derivadas de estos análisis deberían ser tomadas con cautela. Atenolol no es un BB altamente cardioselectivo, ya que 100 mg diarios bloquean el 80% de los receptores β1 y el 25% de los receptores β2. El bloqueo del receptor β2 provoca vasoconstricción periférica que puede enmascarar la limitada eficacia antihipertensiva, deficiente control de la tensión arterial de 24horas, nula capacidad para el descenso de la tensión arterial central y elevada incidencia de efectos dismetabólicos. Todo esto justificaría la baja eficacia del atenolol en el escenario de la HTA no complicada.

Aunque atenolol disminuye las cifras de tensión arterial con respecto al placebo, su eficacia es subóptima si la comparamos con la de otros grupos de fármacos antihipertensivos. En el estudio LIFE el objetivo de tensión arterial se alcanzó en menos de la mitad de los pacientes aleatorizados al brazo de tratamiento con BB, mientras que este porcentaje no llegó ni al 10% en los pacientes que tomaban BB en monoterapia. El estudio ASCOT-BPLA puso de manifiesto una superioridad de amlodipino con respecto al atenolol para el control de la tensión arterial, lo que pudo explicar parcialmente la reducción de eventos observada en el grupo de pacientes tratados con amlodipino (14).

Indicaciones apropiadas para el uso de betabloqueantes en HTA

A pesar de que el uso de BB en el escenario de la HTA no complicada sigue siendo controvertido, en el contexto de la HTA asociada a enfermedad cardiovascular establecida, constituye un tratamiento de primera línea. El Consenso Argentino de Hipertensión Arterial le brinda un espacio a su indicación (17) (ver Tabla 1). Además de estos escenarios, el uso de BB podría ser una opción útil en el primer eslabón del tratamiento farmacológico en individuos jóvenes, en los cuáles suele existir un predominio de la actividad simpático-adrenérgica.

Tabla 1. Indicaciones específicas de los BB

Beta bloqueantes	HTA asociada a cardiopatía isquémica (IA)
	HTA asociada a IC o disfunción sistólica de VI (IA)
	HTA asociada a FA (IA)
	HTA gestacional (labetalol) (IB)
	HTA y crisis hipertensiva (IC)
	HTA asociada a signos de hiperactividad simpática (IIaC)

Adaptada del Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2025 (17)

Como hemos dejado claro, los BB son un grupo heterogéneo de drogas que actualmente son consideradas como el quinto grupo de fármacos principales en el tratamiento de la HTA. Se recomienda la indicación de BB de segunda generación con efecto cardioselectivo como bisoprolol o de tercera generación con efecto vasodilatador como carvedilol y nebivolol, los que a su vez presentan mejor perfil metabólico y menor tasa de eventos adversos (18). En estudios aleatorizados comparados con otros grupos de drogas son casi equivalentes en la prevención de eventos CV mayores, pero con menor impacto en eventos cerebrovasculares (quizás por su menor efecto en la presión arterial sistólica central) (19). Acaba de salir publicada una comparación en el *Journal of the American Heart Association* 2026 (20) donde se comparan todos los BB, mostrando que nebivolol desciende la presión arterial de manera significativa con respecto a otros BB, así como disminuye la mortalidad por todas las causas y los eventos mayores comparado con ellos.

Conclusiones

Varias guías de HTA han eliminado a los BB de su posición anterior como fármacos de primera elección para el tratamiento de la HTA, entre ellas la ACC/AHA. Sin embargo, esta reclasificación podría no estar justificada por la evidencia disponible (21), ya que los BB reducen la presión arterial con la misma eficacia que otros antihipertensivos importantes y cuentan con sólida documentación en la prevención de complicaciones cardiovasculares. Además, la evidencia de que, desde las fases iniciales hasta las tardías, la HTA se acompaña de la activación del SNS hace que los BB sean un tratamiento fisiopatológicamente apropiado para la HTA. El Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2025 mantiene a los BB como de primera indicación.

Bibliografía

1. Thomopoulos C, Bazoukisb G,Tsioufisc G, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and metaanalysis of randomized outcome trials Journal of Hypertension 2020, 38:1669–1681.
2. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. Am J Hypertens 2010;23:1052-60.
3. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, et al. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. J Hypertens 1991;9:77-84.
4. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. Hypertension 1998;31:68-72.
5. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. Hypertension 2008;52:925-31.
6. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DA. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. J Am Coll Cardiol 2001;38:1711-1717.
7. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonante imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 2007;115:1999-2005.
8. Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, Smith G, Westheim AS, Bjørnerheim R, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. J Hypertens 2006;24:905-913.
9. Delacrétaz E, Hayoz D, Hutter D, Allemann Y. Radial artery compliance in response to mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. Clin Exp Hypertens 2001;23:545-553.
10. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338:1281.
11. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991;265:3255-64.
12. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751-6.
13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet. 1999;353:611-6.

14. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol addin Bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.
15. Devereux RB, Dahlöf B, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation 2004;110:1456-62.
16. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545-53.
17. Aquieri A, Rodríguez P, Vissani S, y cols. Consenso Argentino de hipertensión arterial. Rev Argent Cardiol 2025;93 (Suplemento 10): 1-70.
18. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. Hypertension 2022;79:1153-66.
19. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. J Hypertens 2020;38:1669-81.
20. Chang YC, Lee KT, Ho WJ, Ling AW, Chu PH. Comparative Effectiveness and Outcomes of Nebivolol Versus Other Beta Blockers in Patients With Hypertension: A Multicenter Cohort Study. J Am Heart Assoc 2026;15(3):e044910.
21. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. Hypertension 2022;79(6):1153-1166.

La disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la inflamación: el huevo de la serpiente de la enfermedad vascular y de la hipertensión arterial

Felipe Inserra[1], León F. Ferder[2].

[1]*Médico, especialista en nefrología. Director de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial Universidad Austral. Expresidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Período 2013-2015*

[2]*Doctor en medicina, especialista en nefrología. Profesor emérito de la Universidad Maimónides.*

Introducción

La hipertensión arterial y la enfermedad vascular suelen interpretarse como problemas de la presión arterial, del colesterol o del envejecimiento vascular. Sin embargo, detrás de esas manifestaciones visibles existe un fenómeno biológico mucho más profundo: la pérdida progresiva de la capacidad adaptativa energética celular, cuyo eje central es la mitocondria.

Durante décadas, la mitocondria fue considerada simplemente la "usina de la célula" o la "fábrica de ATP". Hoy sabemos que su rol es mucho más amplio. La mitocondria es un verdadero sensor evolutivo capaz de integrar información energética, metabólica, inflamatoria y ambiental. Además de producir energía, regula la supervivencia celular, el estrés oxidativo, la inflamación, la apoptosis, la señalización inmunológica, el calcio intracelular, la adaptación al oxígeno e incluso aspectos del control epigenético del envejecimiento. En este sentido, la mitocondria constituye uno de los principales centros de coordinación biológica de la vida compleja (1,2).

Desde una perspectiva evolutiva, esto no resulta sorprendente. La incorporación ancestral de las mitocondrias otorgó a las células eucariotas una enorme capacidad energética. Ese salto bioenergético permitió la complejidad multicelular, el desarrollo cerebral, la movilidad y la sofisticación fisiológica de los organismos superiores. En cierto modo, la evolución de la vida compleja fue también la evolución de la capacidad mitocondrial de manejar la energía y el oxígeno. Pero ese avance tuvo un costo (3).

La producción de energía mitocondrial depende del consumo de oxígeno y del flujo de electrones a través de la cadena transportadora de electrones. Durante este proceso se generan, inevitablemente, especies reactivas de oxígeno (ERO). En cantidades fisiológicas, estas moléculas cumplen funciones esenciales de señalización adaptativa. El problema surge cuando el ambiente metabólico y cultural moderno transforma esa señal fisiológica en estrés oxidativo crónico.

Debe considerarse un antecedente evolutivo esencial en la especie humana.

La biología humana evolucionó durante cientos de miles de años en condiciones de:	En pocas generaciones – un instante en términos evolutivos – el entorno cambio hacia:
• escasez calórica	• exceso calórico permanente
• actividad física constante	• sedentarismo y obesidad visceral
• ritmos circadianos naturales	• privación de sueño
• baja estimulación neuroendocrina	• alta estimulación neuroendocrina
• bajo estrés inflamatorio nutricional	• alto estrés inflamatorio nutricional y psicosocial crónico, polución
• expectativa de vida corta	• expectativa de vida prolongada

En este contexto, la mitocondria constituye probablemente el principal punto de impacto biológico de este desajuste evolutivo. Cuando la demanda energética y la producción oxidativa superan la capacidad adaptativa mitocondrial, aumenta la producción de ERO, disminuye la eficiencia bioenergética y se altera el delicado equilibrio redox celular. La mitocondria deja entonces de ser una estructura plástica y adaptativa para convertirse en una fuente de inflamación y daño vascular.

La hipertensión arterial aparece así no solo como un trastorno hemodinámico, sino como la consecuencia tardía de una crisis bioenergética y adaptativa. A su vez, la propia mitocondria participa activamente en la inflamación: cuando se daña, libera ADN mitocondrial oxidado y otras señales de peligro que activan mecanismos inmunológicos ancestrales. Se establece así un círculo vicioso en el que la disfunción mitocondrial genera inflamación y esta, a su vez, produce más daño mitocondrial. Este fenómeno probablemente constituye uno de los núcleos fisiopatológicos más relevantes del envejecimiento vascular moderno.

El envejecimiento intensifica aún más este proceso. Con los años disminuye la biogénesis mitocondrial, se acumulan mutaciones del ADN mitocondrial y se altera la dinámica de fusión y fisión. La célula pierde resiliencia energética y aumenta el estado inflamatorio crónico conocido como *inflammaging* (4).

Desde esta perspectiva, el envejecimiento vascular no sería simplemente el paso del tiempo, sino la acumulación progresiva de daño bioenergético en sistemas diseñados evolutivamente para sobrevivir en un entorno completamente diferente del actual. Quizás allí resida una de las grandes paradojas de la medicina moderna: cuanto mayor es nuestra capacidad tecnológica para prolongar la vida, mayor es también la exposición acumulada de nuestras mitocondrias a un ambiente biológicamente artificial.

Comprender la hipertensión y la enfermedad vascular desde esta perspectiva implica un cambio profundo de paradigma. La medicina ya no debería limitarse únicamente a corregir cifras tensionales o tratar placas ateroscleróticas, sino también a preservar la función mitocondrial y la resiliencia adaptativa celular.

Mecanismos patogénicos de la enfermedad vascular y de la hipertensión arterial

Cuando analizamos los mecanismos patogénicos de la hipertensión arterial (HTA) y del daño vascular, debemos considerar tanto a los factores tradicionales como aquellos incorporados en los últimos años. Este conjunto de factores ambientales y relacionados con el estilo de vida ha sido denominado "exposoma" (5,6). Nosotros preferimos llamarlos "factores vinculados a la cultura", porque representan la forma en que el entorno moderno —nutricional, social, tecnológico y conductual— interactúa con una biología diseñada para un mundo completamente distinto (3).

En la mayoría de los casos, la HTA y el daño vascular no aparecen como entidades aisladas, sino como parte de un síndrome más amplio, originalmente denominado cardiovásculo-reno-metabólico (SCVRM) (7,8). Con el tiempo, el reconocimiento del compromiso de otros órganos llevó a múltiples denominaciones, adaptadas según los sistemas afectados. Sin embargo, más allá del nombre, existe consenso en que el inicio del síndrome antecede por muchos años a la aparición de signos clínicos, síntomas o alteraciones de laboratorio.

- disfunción mitocondrial,
- el estrés oxidativo
- microinflamación sistémica de bajo grado (7,8).

La participación mitocondrial en estos procesos se conoce desde hace décadas, pero en los últimos quince años la producción científica sobre el tema ha crecido de manera exponencial. Este avance ha reposicionado a la mitocondria como un origen causal central de la pérdida del estado saludable y ha impulsado el desarrollo de la medicina y la terapia mitocondrial como nuevas estrategias biomédicas (9).

Resumen de publicaciones de nuestro grupo de investigación

Hace más de treinta años publicamos nuestro primer trabajo sobre el número de mitocondrias en el contexto del envejecimiento y el bloqueo del sistema renina–angiotensina (SRAA) (10). En una extensa serie de estudios posteriores, demostramos la relevancia del número y la capacidad funcional de las mitocondrias no solo en el envejecimiento natural, sino también en distintos modelos de hipertensión arterial, obesidad, diabetes y enfermedad renal crónica, así como el impacto de diversas estrategias terapéuticas sobre estos procesos. (11-19)

En revisiones posteriores refinamos los mecanismos por los cuales las mitocondrias se alteran con el paso del tiempo y cómo las enfermedades aceleran este proceso mediante la activación de vías mitocondriales dependientes de angiotensina II a través del receptor AT1. Estas vías favorecen el estrés oxidativo y activan la cascada inflamatoria. Por el contrario, su

interferencia mediante el bloqueo del SRAA no solo retarda la evolución de las enfermedades y el envejecimiento, sino que preserva el número y la funcionalidad mitocondrial, de manera similar a lo observado con la restricción calórica o la hibernación (20-23).

Por qué creemos que es necesario cambiar el paradigma de la enfermedad cardiovascular

La evidencia acumulada es contundente, las mitocondrias están profundamente involucradas en la patogénesis de las enfermedades humanas y del envejecimiento. Patologías tan diversas como el cáncer, la obesidad, la diabetes, la aterosclerosis, la hipertensión, las enfermedades cardíacas, neurodegenerativas, respiratorias, renales, los trastornos neurológicos y musculoesqueléticos, así como el propio proceso de envejecimiento, comparten un denominador común: la disfunción mitocondrial (24).

En las mitocondrias se generan las especies reactivas del oxígeno (ERO), como subproducto de la cadena respiratoria. Su producción excesiva y/o persistente, junto con la falla de los sistemas antioxidantes, activa las señales que desencadenan vías inflamatorias vinculadas al desarrollo del SCVRM y de la HTA (25). El aumento de las ERO y la consecuente oxidación de biomoléculas en la pared arterial conducen a disfunción endotelial, rigidez arterial en la capa media y también cambios inflamatorios en la adventicia.

El endotelio es particularmente vulnerable a este fenómeno. El exceso de ERO reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico, molécula esencial para la vasodilatación y la homeostasis vascular. La pared arterial inicia así un proceso lento pero progresivo de inflamación, rigidez y remodelado.

La disfunción mitocondrial implica no solo un aumento de ERO, sino también una menor producción de energía, una caída del potencial de membrana mitocondrial, una sobrecarga de calcio, alteraciones en la dinámica de fusión y fisión, una reducción del número de mitocondrias y la muerte celular.

Podemos considerar la tríada disfunción mitocondrial – estrés oxidativo – inflamación como el origen, o "el huevo de la serpiente", del daño vascular, la rigidez arterial y el aumento de la presión arterial (26,27). El conocido *early vascular aging*, o envejecimiento vascular prematuro, forma parte del envejecimiento sistémico y es altamente prevalente en el SCVRM y en sus complicaciones. La obesidad, la diabetes y la ERC desarrollan rigidez vascular y aterosclerosis como productos finales de la disfunción mitocondrial y de la señalización oxidativa-inflamatoria (28,29).

En los últimos años hemos enfatizado que este camino fisiopatológico —por el que transita la mayoría de los seres humanos desde edades tempranas— no ha sido reconocido ni incorporado adecuadamente en la práctica médica. Mucho menos se ha considerado que

este proceso pueda modificarse mediante intervenciones tempranas, como propusimos hace más de una década (30).

Durante más de un siglo, la medicina cardiovascular moderna se desarrolló en torno a un modelo exitoso basado en identificar y tratar enfermedades específicas, es decir, los llamados factores de riesgo cardiovascular. El objetivo fue siempre llevar a cada uno de ellos a las metas preestablecidas, guiados por recomendaciones y guías clínicas que se actualizaban con cada nueva evidencia terapéutica. Sin embargo, este enfoque se centró en intervenir en alteraciones ya instaladas. A pesar de los extraordinarios avances farmacológicos, la reducción sostenida de la incidencia y la prevalencia de la enfermedad cardiovascular sigue siendo insuficiente.

Queremos subrayar que, aunque abundan los datos experimentales que lo sugieren, no se han implementado, ni siquiera ensayado, estrategias terapéuticas farmacológicas orientadas a evitar o retrasar la aparición de signos, síntomas o alteraciones de laboratorio que marcan el inicio de la enfermedad establecida. En otras palabras, no hemos logrado implementar la prevención primordial.

El aumento sostenido de la expectativa de vida y la transición epidemiológica hacia enfermedades crónicas están generando una enorme carga de enfermedad asociada al envejecimiento, entre ellas la enfermedad vascular y la hipertensión arterial. Este cambio poblacional obliga a replantear los paradigmas centrales de la medicina contemporánea.

Evidencia terapéutica reciente: hacia una medicina mitocondrial

En una publicación previa propusimos que la modulación de mTOR y la activación de sirtuinas, PPARs y la vía de la proteína quinasa activada por AMP podían proteger la función y estructura mitocondriales, mecanismos compartidos por el bloqueo del SRAA y la restricción calórica (29).

Actuando sobre los mismos intermediarios, se demostró recientemente que los inhibidores del cotransporte sodio–glucosa tipo 2 (iSGLT2) protegen la mitocondria, el proceso de envejecimiento y las enfermedades relacionadas (30). En dos revisiones recientes confirmamos que estas drogas reducen el estrés oxidativo a nivel renal, vascular y cardíaco, así como en otros órganos, disminuyen la activación del inflamasoma y reducen los marcadores inflamatorios circulantes (31,32). Estos mecanismos explican gran parte del efecto protector pleiotrópico observado en múltiples órganos. Su comportamiento es similar al de la dieta hipocalórica, la actividad física y el bloqueo del SRAA.

Adicionalmente, existen evidencias de que los agonistas del receptor de GLP-1 mejoran la función mitocondrial, reducen el daño del ADN mitocondrial, disminuyen la producción de ERO y preservan la capacidad de las mitocondrias para replicarse y fusionarse, lo que reduce la apoptosis y la senescencia celular (33-34).

Tomando en conjunto los efectos protectores de la actividad física regular (35), la dieta hipocalórica, junto con los efectos de las drogas antes referidas y otras (estatinas, antagonistas del receptor mineralocorticoide), se reafirma que la mitocondria debe ocupar un lugar central en la estrategia terapéutica, porque constituye el eslabón que permite comprender cómo enfermamos y por qué.

Revisiones recientes respaldan esta posición central de la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la inflamación al decidir qué estrategias terapéuticas utilizar y cuándo intervenir para preservar la salud cardiovascular y reducir el envejecimiento y sus principales manifestaciones, entre ellas la enfermedad vascular y la HTA (36, 37).

No hemos profundizado aquí en los cambios epigenéticos que permiten que las cargas genéticas se expresen como fenotipo enfermo, cambios que dependen en gran medida de la función mitocondrial. Sin embargo, es importante destacar que todas las intervenciones mencionadas no solo interfieren en la generación de cambios epigenéticos que conducen a un fenotipo de enfermedad, sino que los beneficios obtenidos pueden, además, transmitirse a la descendencia (37-40).

Resumen y mensaje final

Las alteraciones de la salud comienzan muy temprano, prácticamente desde el nacimiento, y se originan en las células. Durante gran parte de nuestra vida creemos que "todo está bien" porque estamos asintomáticos, pero la ausencia de síntomas no implica normalidad biológica. Las células —y en particular sus mitocondrias— pueden estar disfuncionando silenciosamente mucho antes de que aparezcan signos clínicos, síntomas o alteraciones de laboratorio.

El enfoque predominante en medicina cardiovascular ha sido esperar a que los tejidos se dañen y, recién entonces, intervenir. Pero cuando los síntomas emergen, el proceso oxidativo-inflamatorio derivado de la disfunción mitocondrial lleva años en curso. Ese es un tratamiento tardío. Creemos que ha llegado el momento de adoptar una consigna diferente: intervenir antes, utilizando herramientas que ya tenemos para reducir ese riesgo que llamamos "residual", pero que en realidad es "el riesgo principal" que acompaña al individuo desde el inicio de su vida biológica.

La tríada disfunción mitocondrial – estrés oxidativo – inflamación constituye el punto de partida del proceso patológico. Intervenir tempranamente en estos mecanismos podría impedir —o al menos retardar— la aparición de lesiones estructurales y funcionales en los órganos, lo que a su vez retrasaría la manifestación clínica de la enfermedad.

Hoy contamos con múltiples estrategias, entre ellas fármacos con efectos protectores sobre la bioenergética mitocondrial. Utilizarlos de manera temprana podría evitar que "el

huevo de la serpiente" se transforme en una enfermedad consolidada, difícil de revertir y con resultados inciertos, como los que enfrentamos en la adultez.

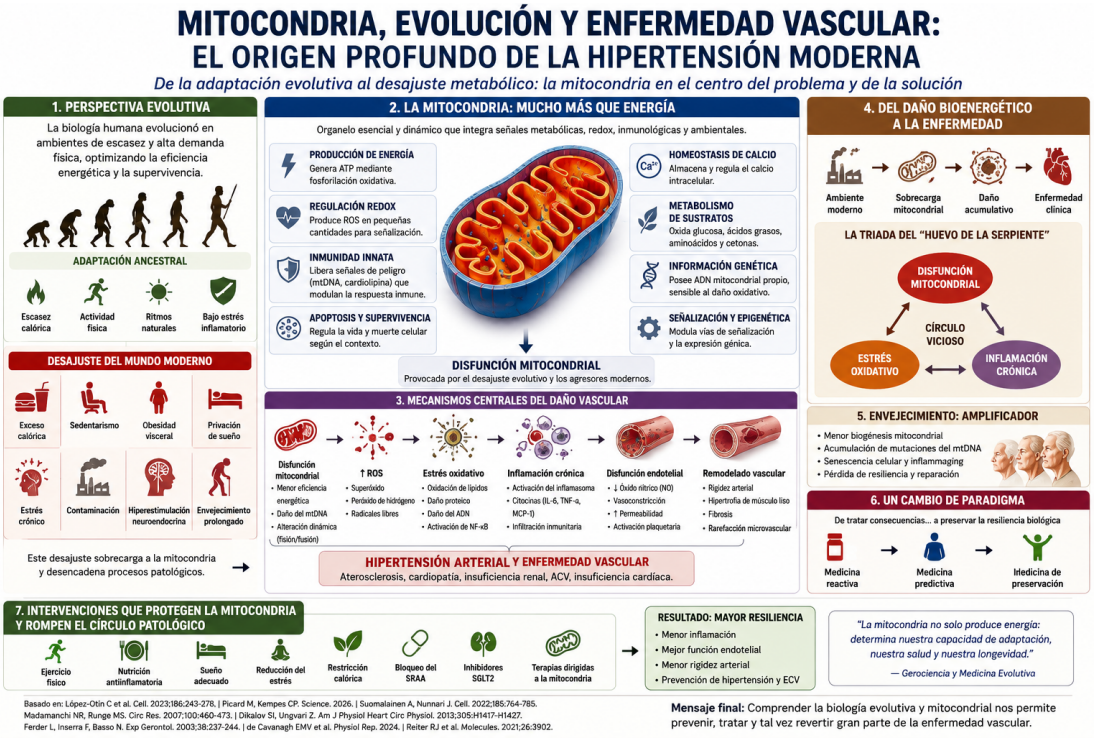
En este contexto, intervenciones como:

- ejercicio físico,
- restricción calórica,
- sueño adecuado,
- reducción del estrés,
- nutrición antiinflamatoria,
- y terapias farmacológicas dirigidas a la función mitocondrial,

Deben dejar de considerarse medidas complementarias para convertirse en estrategias de preservación biológica, que brinden prevención primaria y primordial.

La mitocondria emerge como mucho más que una organela intracelular: es el puente entre la evolución, la energía, la oxidación, la inflamación, el envejecimiento y la enfermedad vascular. Posiblemente sea en ese deterioro bioenergético silencioso y progresivo donde se genera verdaderamente "el huevo de la serpiente" del SCVRM, de la enfermedad vascular y de la HTA.

Resumen gráfico



Bibliografía

1. Suomalainen A, Nunnari J. Mitochondria at the crossroads of health and disease. Cell. 2024 May 23;187(11):2601-2627. doi: 10.1016/j.cell.2024.04.037.
2. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, Hofer T, Seo AY, Sullivan R, Jobling WA, et al. (2005). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. Science 309, 481–484. doi.org/10.1126/science.1112125. 309/5733/481 [pii].
3. Ferder L, Schiavone M. Medicina preventiva. Porqué y cómo enfermamos Una mirada evolutiva a la salud, el envejecimiento y la enfermedad. 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Daniel Boccardo, 2025. 168 p. ; 21 x 15 cm. ISBN 978-631-01-0927-5 (2025)
4. Wen X, Yang F, Zhang L, Huang D. Mitochondrial DNA as a driver of inflammation via the cGAS-STING pathway. Inflamm Res. 2026 Apr 1;75(1):77. doi: 10.1007/s00011-026-02231-8.
5. Daiber A, Rajagopalan S, Kuntic M, Münzel T. Cardiovascular risk posed by the exposome. Atherosclerosis. 2025 Jun;405:119222. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119222.
6. Vogt L, Cunha V, Dominiczak AF, Grassi G, Rajzer M, Virdis A, Weber T. Is It Time to Abandon the Kidney-Centered View on the Origin of Primary Hypertension? Hypertension. 2025 Oct;82(10):1590-1598. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.24002.
7. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, Coresh J, Mathew RO, Baker-Smith CM, Carnethon MR, Despres JP, Ho JE, Joseph JJ, Kernan WN, Khera A, Kosiborod MN, Lekavich CL, Lewis EF, Lo KB, Ozkan B, Palaniappan LP, Patel SS, Pencina MJ, Powell-Wiley TM, Sperling LS, Virani SS, Wright JT, Rajgopal Singh R, Elkind MSV; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2023 Nov 14;148(20):1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.
8. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, Coresh J, Baker-Smith CM, Carnethon MR, Després JP, Ho JE, Joseph JJ, Kernan WN, Khera A, Kosiborod MN, Lekavich CL, Lewis EF, Lo KB, Ozkan B, Palaniappan LP, Patel SS, Pencina MJ, Powell-Wiley TM, Sperling LS, Virani SS, Wright JT, Rajgopal Singh R, Elkind MSV, Rangaswami J; American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023 Nov 14;148(20):1636-1664. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186.
9. Zong Y, Li H, Liao P, Chen L, Pan Y, Zheng Y, Zhang C, Liu D, Zheng M, Gao J. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024 May 15;9(1):124. doi: 10.1038/s41392-024-01839-8.
10. Ferder L, Inserra F, Romano L, Ercole L, Pszenny V. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on mitochondrial number in the aging mouse. Am J Physiol. Cells. 1993 Jul;265 (1 Pt 1):C15-18. doi: 10.1152/ajpcell.1993.265.1.C15.
11. Inserra F, Romano L, Ercole L, de Cavanagh EM, Ferder L. Cardiovascular changes by long-term inhibition of the renin-angiotensin system in aging. Hypertension. 1995 Mar;25(3):437-42. doi: 10.1161/01.hyp.25.3.437.
12. de Cavanagh EM, Fraga CG, Ferder L, Inserra F. Enalapril and captopril enhance antioxidant defenses in mouse tissues. Am J Physiol. 1997 Feb;272(2 Pt 2):R514-8. doi: 10.1152/ajpregu.1997.272.2.R514.
13. Ferder L, Romano LA, Ercole LB, Stella I, Inserra F. Biomolecular changes in the aging myocardium: the effect of enalapril. Am J Hypertens. 1998 Nov;11(11 Pt 1):1297-304. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00152-6.
14. de Cavanagh EM, Inserra F, Toblli J, Stella I, Fraga CG, Ferder L. Enalapril attenuates oxidative stress in diabetic rats. Hypertension. 2001 Nov;38(5):1130-6. doi: 10.1161/hy1101.092845.
15. de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N, Stella I, Inserra F, Ferder L, Fraga CG. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats. FASEB J. 2003 Jun;17(9):1096-8. doi: 10.1096/fj.02-0063fje.

16. de Cavanagh EM, Toblli JE, Ferder L, Piotrkowski B, Stella I, Inserra F. Renal mitochondrial dysfunction in spontaneously hypertensive rats is attenuated by losartan but not by amlodipine. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006 Jun;290(6):R1616-25. doi: 10.1152/ajpregu.00615.2005.
17. de Cavanagh EM, Ferder L, Toblli JE, Piotrkowski B, Stella I, Fraga CG, Inserra F. Renal mitochondrial impairment is attenuated by AT1 blockade in experimental Type I diabetes. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 Jan;294(1):H456-65. doi: 10.1152/ajpheart.00926.2007.
18. de Cavanagh EM, Flores I, Ferder M, Inserra F, Ferder L. Renin-angiotensin system inhibitors protect against age-related changes in rat liver mitochondrial DNA content and gene expression. Exp Gerontol. 2008 Oct;43(10):919-28. doi: 10.1016/j.exger.2008.08.007.
19. de Cavanagh EM, Ferder LF, Ferder MD, Stella IY, Toblli JE, Inserra F. Vascular structure and oxidative stress in salt-loaded spontaneously hypertensive rats: effects of losartan and atenolol. Am J Hypertens. 2010 Dec;23(12):1318-25. doi: 10.1038/ajh.2010.167.
20. de Cavanagh EM, Inserra F, Ferder M, Ferder L. From mitochondria to disease: role of the renin-angiotensin system. Am J Nephrol. 2007;27(6):545-53. doi: 10.1159/000107757.
21. de Cavanagh EM, Ferder M, Inserra F, Ferder L. Angiotensin II, mitochondria, cytoskeletal, and extracellular matrix connections: an integrating viewpoint. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 Mar;296(3):H550-8. doi: 10.1152/ajpheart.01176.2008.
22. de Cavanagh EM, Inserra F, Ferder L. Angiotensin II blockade: a strategy to slow ageing by protecting mitochondria? Cardiovasc Res. 2011 Jan 1;89(1):31-40. doi: 10.1093/cvr/cvq285.
23. de Cavanagh EM, Inserra F, Ferder L. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Jul 1;309(1):H15-44. doi: 10.1152/ajpheart.00459.2014. Epub 2015 May 1. PMID: 25934099.
24. Javadov S, Kozlov AV, Camara AKS. Mitochondria in Health and Diseases. Cells. 2020 May 9;9(5):1177. doi: 10.3390/cells9051177.
25. Ferder L, Inserra F, Martínez-Maldonado M. Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress. Curr Hypertens Rep. 2006 Jun;8(3):191-8. doi: 10.1007/s11906-006-0050-7.
26. Ali MA, Gioscia-Ryan R, Yang D, Sutton NR, Tyrrell DJ. Cardiovascular aging: spotlight on mitochondria. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024 Feb 1;326(2):H317-H333. doi: 10.1152/ajpheart.00632.2023
27. Singh J, Stanley CP, Kavurma MM. Endothelial mitochondrial dysfunction in hypertension, diabetes, and atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2026 Feb 24;122(1):19-32. doi: 10.1093/cvr/cvaf282.
28. Inserra F, Forcada P, Castellaro A, Castellaro C. Chronic Kidney Disease and Arterial Stiffness: A Two-Way Path. Front Med (Lausanne). 2021 Nov 23;8:765924. doi: 10.3389/fmed.2021.765924.
29. de Cavanagh EM, Inserra F, Ferder L. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Jul 1;309(1):H15-44. doi: 10.1152/ajpheart.00459.2014.
30. Hoong CWS, Chua MWJ. SGLT2 Inhibitors as Calorie Restriction Mimetics: Insights on Longevity Pathways and Age-Related Diseases. Endocrinology. 2021 Aug 1;162(8):bqab079. doi: 10.1210/endocr/bqab079.
31. Sanz RL, Inserra F, García Menéndez S, Mazzei L, Ferder L, Manucha W. Metabolic Syndrome and Cardiac Remodeling Due to Mitochondrial Oxidative Stress Involving Gliflozins and Sirtuins. Curr Hypertens Rep. 2023 Jun;25(6):91-106. doi: 10.1007/s11906-023-01240-w.
32. Sanz RL, García Menéndez S, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors protect tissues via cellular and mitochondrial pathways: Experimental and clinical evidence. World J Exp Med. 2024 Jun 20;14(2):91519. doi: 10.5493/wjem.v14.i2.91519.
33. Park B, Bakbak E, Teoh H, Krishnaraj A, Dennis F, Quan A, Rotstein OD, Butler J, Hess DA, Verma S. GLP-1 receptor agonists and atherosclerosis protection: the vascular endothelium takes center stage. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024 May 1;326(5):H1159-H1176. doi: 10.1152/ajpheart.00574.2023.
34. Choi RH, Karasawa T, Meza CA, Maschek JA, Manuel AM, Nikolova LS, Fisher-Wellman KH, Cox JE, Chaix A, Funai K. Semaglutide-induced weight loss improves mitochondrial energy efficiency in skeletal muscle. Obesity (Silver Spring). 2025 May;33(5):974-985. doi: 10.1002/oby.24274.

35. Cai T, Li Y, Zhang Y, Li C, Li S, Zhang Q. The role of exercise-mediated mitochondrial quality control remodeling in aging. Front Cell Dev Biol. 2026 Mar 31;14:1792645. doi: 10.3389/fcell.2026.1792645.
36. Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. Signal Transduct Target Ther. 2025 Jun 11;10(1):190. doi: 10.1038/s41392-025-02253-4.
37. Zhang X, Gao Y, Zhang S, Wang Y, Pei X, Chen Y, Zhang J, Zhang Y, Du Y, Hao S, Wang Y, Ni T. Mitochondrial dysfunction in the regulation of aging and aging-related diseases. Cell Commun Signal. 2025 Jun 19;23(1):290. doi: 10.1186/s12964-025-02308-7.
38. Huang Y, Yang Z, Chu Z, Zhang Z, Huang X, Zheng C, Chen Y, Pu J. Exercise-specific epigenetic effects on cardiovascular health. Clin Epigenetics. 2026 May 28. doi: 10.1186/s13148-026-02169-y.
39. de Cavanagh EM, Inserra F, Ferder L. Renin angiotensin system blockade and epigenetic changes in aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2026. (submitted)
40. Salvà C, Kaser S, Landolfo M. Chronic Kidney Disease in Metabolic Disease: Regulation of SGLT2 and Transcriptomic-Epigenetic Effects of Its Pharmacological Inhibition. Int J Mol Sci. 2026 Jan 6;27(2):589. doi: 10.3390/ijms27020589.

Guías alimentarias y riesgo cardiovascular: análisis y aplicabilidad en el contexto argentino

María S. Rey[1], Micaela S. Di Iorio[2].

[1]*Licenciada en Nutrición. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Clínica de Cardiometabolismo.*

[2]*Licenciada en Nutrición. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Clínica de Cardiometabolismo.*

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de morbimortalidad tanto a nivel mundial como en Argentina, constituyendo un importante problema de salud pública (1). Entre los factores de riesgo modificables, la alimentación ocupa un lugar central debido a su influencia sobre múltiples determinantes cardiometabólicos y a su potencial para la prevención primaria y secundaria de estas patologías. En este contexto, las guías alimentarias poblacionales representan una herramienta estratégica para la promoción de hábitos alimentarios saludables, cuyo alcance trasciende el ámbito de la consulta individual. Además de orientar las recomendaciones dirigidas a la población, sirven de base para el diseño e implementación de políticas públicas, incluyendo programas alimentarios, compras estatales, la planificación de menús en comedores escolares y hospitalarios, así como estrategias de subsidios e impuestos vinculadas al sistema alimentario.

Argentina cuenta con sus propias Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA), vigentes desde 2016 y diseñadas específicamente en función del contexto epidemiológico, cultural y productivo local (2). Sin embargo, a lo largo de estos años, la constante aparición de actualizaciones internacionales, como las guías norteamericanas, que ejercen una notable influencia global por su peso político, económico y académico, suele generar un 'ruido' e impacto en la comunidad científica (3). Esto nos obliga, como profesionales, a revalidar nuestras estrategias locales y a analizar críticamente las recomendaciones externas, evitando así la extrapolación directa de pautas extranjeras a realidades sanitarias marcadamente diferentes.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica disponible hasta 2026 sobre alimentación, hipertensión arterial (HTA) y riesgo cardiovascular (RCV), tomando como marco de referencia los principales lineamientos de las Guías Alimentarias para los Estadounidenses (*Dietary Guidelines for Americans* - DGA) 2025 - 2030. Para ello, se integró evidencia proveniente de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y documentos de consenso de organismos internacionales. El análisis se centró en aquellos

aspectos con mayor relevancia para la salud cardiovascular, incluyendo la calidad de los alimentos, de los patrones alimentarios, el grado de procesamiento, la composición de macronutrientes y el papel emergente de la microbiota intestinal en la regulación de la presión arterial (PA) y el riesgo cardiometabólico. Finalmente, los hallazgos fueron interpretados y discutidos a la luz de las características epidemiológicas, culturales y sanitarias de Argentina, con el objetivo de valorar su aplicabilidad en el contexto local.

Sodio y productos ultraprocesados

La evidencia científica confirma una relación directa y dosis-dependiente entre la ingesta de sodio y la PA. Metaanálisis recientes demuestran que la reducción del sodio disminuye significativamente la PA sistólica y diastólica, con una respuesta hipotensora sustancialmente mayor en la población hipertensa (4-9). En este contexto, las GAPA recomiendan limitar la ingesta de sodio a menos de 2000 mg/día, mientras que las DGA establecen un límite de 2300 mg/día (2,3). Si bien la meta argentina es ligeramente más estricta, la brecha entre ambos objetivos es estrecha.

Actualmente, el abordaje nutricional de la HTA trasciende la restricción aislada de sodio e incorpora la optimización de la relación sodio-potasio. Una mayor ingesta de potasio contribuye a la regulación de la PA y el cociente sodio/potasio se ha consolidado como un predictor más robusto de RCV y mortalidad que la evaluación aislada del sodio dietético (10).

Desde la perspectiva de la salud pública, abordar este impacto hemodinámico exige intervenir sobre las verdaderas fuentes de exposición. Los datos demuestran que entre el 50 y el 70% del sodio consumido de forma exógena proviene de los productos ultraprocesados (PUP) donde se incorpora durante la manufactura bajo formas poco reconocidas por los consumidores lo que genera una carga sódica oculta que evade el control tradicional del salero de mesa (11-15). Por ello, las recomendaciones actuales enfatizan reducir el consumo de PUP y promover alimentos naturalmente ricos en potasio, como frutas, verduras, legumbres y granos enteros (7-10). En este sentido, los patrones alimentarios basados en matrices de origen vegetal aportan beneficios cardioprotectores que exceden la mera reducción del sodio.

Además, estudios de cohorte y metaanálisis muestran una asociación consistente entre un mayor consumo de PUP y un incremento del riesgo cardiovascular (13-15). Esta asociación ha sido respaldada por datos robustos del *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA); tras un seguimiento cercano a los 20 años en más de 6.500 adultos inicialmente libres de ECV, se demostró una clara relación dosis-respuesta entre el consumo de PUP y la aparición de eventos cardiovasculares ateroscleróticos; por cada porción diaria adicional de PUP se asoció con un aumento del 5,1% en el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, mientras que los individuos con mayor consumo presentaron un riesgo 66,8% superior respecto de aquellos con menor ingesta (16).

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de prescribir patrones alimentarios basados predominantemente en alimentos frescos o mínimamente procesados. Esta recomendación no solo se fundamenta en su menor densidad de nutrientes críticos, sino también en el potencial efecto protector independiente que ofrece el bajo grado de procesamiento industrial sobre la salud cardiovascular.

Proteínas

Las DGA incorporan como recomendación una ingesta proteica de 1,2–1,6 g/kg/día, posicionándola como una estrategia relevante para la promoción de la salud (3). No obstante, estos rangos ya habían sido contemplados en los informes del *Institute of Medicine* (actualmente *National Academy of Medicine*), por lo que su inclusión representa una reafirmación de conceptos establecidos más que una modificación sustancial de las pautas nutricionales vigentes. Más allá de la meta cuantitativa, el eje de la discusión debe centrarse en la calidad y el origen de las fuentes; en este sentido, la evidencia en prevención cardiovascular demuestra beneficios consistentes asociados a un mayor consumo de proteínas de origen vegetal en detrimento de aquellas de origen animal (17,18).

Bajo esta perspectiva, el énfasis otorgado a la cantidad total de proteínas contrasta con el volumen de evidencia que jerarquiza el patrón alimentario global y la selección cualitativa de los nutrientes. De hecho, el comité científico asesor del *United States Department of Agriculture* (USDA) para la elaboración de las guías 2025 señala a los patrones basados en plantas como una estrategia prioritaria para reducir el riesgo cardiometabólico. En consonancia, la declaración científica de la *American Heart Association* (AHA) reconoce que la mayor parte de la proteína consumida por la población proviene de fuentes cárnicas y recomienda el reemplazo de las carnes rojas y procesadas por una variedad de fuentes proteicas tanto vegetales (como legumbres, frutos secos y semillas) como animales magros (pescado y lácteos bajos en grasa) dentro de un modelo cardioprotector (10,19).

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de priorizar la calidad de las fuentes proteicas sobre el incremento indiscriminado de su consumo. Asimismo, la extrapolación de estos rangos a la población general exige prudencia debido a la marcada heterogeneidad de los requerimientos biológicos individuales (edad, comorbilidades y gasto energético). Por último, un sesgo comunicacional centrado solo en la cantidad proteica, sin jerarquizar sus fuentes, arriesga promover conductas ajenas a la evidencia y restar visibilidad al rol protector de las proteínas vegetales en la reducción del RCV.

Grasas

Un aspecto particularmente crítico de las DGA es la coexistencia de mensajes que promueven alimentos como la manteca, las grasas animales y determinadas carnes como opciones viables en la selección diaria, mientras que simultáneamente se mantiene la

recomendación de limitar las grasas saturadas a menos del 10% del valor calórico total (VCT) (3). Esta aparente contradicción entre la representación visual de los alimentos y las directrices nutricionales explícitas introduce una disociación comunicacional. Dicha discrepancia entre la narrativa gráfica y la evidencia científica puede generar confusión tanto en la población general como en la comunidad médica, diluyendo el impacto de recomendaciones ampliamente consagradas por la evidencia.

La evidencia acumulada durante las últimas décadas respalda de manera consistente el reemplazo de grasas saturadas por ácidos grasos insaturados, particularmente monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), como una estrategia eficaz para la reducción del RCV. Bajo esta lógica, modelos como la dieta mediterránea (DMed) continúan representando los patrones dietéticos con mayor respaldo científico en prevención cardiovascular, debido a su énfasis en alimentos basados en matrices complejas y fuentes lipídicas de alta calidad nutricional (20,21). En este contexto, el aceite de oliva se consolida como un pilar fundamental; sus beneficios cardioprotectores se vinculan de manera directa con su elevado aporte de ácido oleico y compuestos bioactivos (como los polifenoles), los cuales ejercen efectos favorables sobre el perfil lipídico, la función endotelial y la atenuación del estrés oxidativo.

Resulta de gran valor contrastar este enfoque con la declaración científica AHA 2026, que refuerza este enfoque al orientar de forma taxativa y unificada la selección de grasas insaturadas sobre las saturadas. Este documento destaca que los patrones alimentarios que cumplen con sus características fundamentales difícilmente superan el 10% del VCT proveniente de grasas saturadas, mostrando una convergencia teórica con las DGA (10). Así, la reducción de las grasas saturadas no debe perseguirse como un objetivo restrictivo aislado, sino como la consecuencia natural y esperable de la adopción de un patrón alimentario basado predominantemente en alimentos de origen vegetal, frutos secos y semillas.

Esto pone de manifiesto la necesidad de alinear coherentemente los mensajes iconográficos con las recomendaciones de las guías. Una estrategia de comunicación clara, alineada con la mejor evidencia disponible, resulta indispensable para consolidar el reemplazo de las grasas saturadas por fuentes lipídicas de alta calidad, manteniéndose como uno de los pilares basales de la terapéutica y la prevención cardiovascular contemporánea.

Leche, yogur y quesos

Las DGA recomiendan el consumo de tres porciones diarias de lácteos, incluyendo versiones enteras sin azúcares añadidos (3). Esta recomendación refleja la evolución de la evidencia en torno a los efectos de los lácteos sobre la salud cardiometabólica, un área que ha experimentado cambios sustanciales durante las últimas décadas. Si bien tradicionalmente se promovió la elección de lácteos descremados o bajos en grasa con el objetivo de reducir

la ingesta de grasas saturadas, estudios prospectivos recientes, metaanálisis y revisiones sistemáticas no han demostrado una asociación consistente entre el consumo de lácteos enteros y un mayor riesgo de ECV, diabetes tipo 2 o aumento de adiposidad (2,22).

Asimismo, la evidencia disponible sugiere que el impacto de los lácteos sobre la salud cardiovascular depende no solo de su contenido graso, sino también de la matriz alimentaria y del contexto alimentario global. En particular, los productos lácteos fermentados, como el yogur y ciertos quesos, se han asociado con efectos neutros o potencialmente beneficiosos sobre diversos desenlaces cardiometabólicos. No obstante, la heterogeneidad de los resultados y las limitaciones inherentes a gran parte de la evidencia observacional dificultan establecer conclusiones definitivas respecto de la superioridad de los lácteos enteros sobre sus equivalentes reducidos en grasa (10).

En este contexto, guías contemporáneas como las de la AHA, continúan recomendando lácteos descremados o bajos en grasa como estrategia para limitar el consumo de grasas saturadas dentro de patrones alimentarios cardioprotectores, aunque reconocen que la evidencia sobre el papel específico de los lácteos en la salud cardiovascular continúa evolucionando (10). En consecuencia, más que focalizarse exclusivamente en el contenido graso, la evidencia actual parece respaldar una evaluación integral de la calidad nutricional y de su contribución al patrón alimentario global.

Esta perspectiva refuerza la importancia de evaluar los alimentos por su matriz alimentaria en lugar de nutrientes aislados. Asimismo, la recomendación clínica sobre el tipo y cantidad de leche, yogur y queso debería individualizarse según el perfil metabólico, RCV y objetivos terapéuticos específicos.

Cereales integrales y fibra

Las DGA recomiendan priorizar el consumo de cereales integrales y reducir los refinados y PUP, lo cual resulta consistente con la evidencia disponible en prevención cardiovascular (3). Los cereales integrales constituyen una fuente relevante de fibra alimentaria, vitaminas, minerales y compuestos bioactivos, y su consumo se asocia con menor riesgo de HTA, ECV y mortalidad por todas las causas.

Sin embargo, este mensaje coexiste con una reducción implícita del consumo total de cereales que es inducida por su propio diseño gráfico. Al ubicar a este grupo en el vértice de la pirámide invertida, se promueve “visualmente” una restricción generalizada que resulta contradictoria desde el punto de vista nutricional. Esta disminución, en consecuencia, podría impactar negativamente en la ingesta de fibra. Desde una perspectiva fisiopatológica, la fibra dietética (particularmente la fracción fermentable proveniente de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras) desempeña un rol central en la modulación de la microbiota intestinal; su fermentación da lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta, los

cuales se asocian con efectos antiinflamatorios, una mejora de la función endotelial y la potencial reducción de la PA.

En relación con las recomendaciones cuantitativas, las DGA ajustan la ingesta de fibra en función del aporte energético (14 g por cada 1000 kcal), lo que equivale aproximadamente a 25–38 g/día en adultos. En Argentina, las recomendaciones son similares en términos absolutos y se basan en los valores establecidos por el *Institute of Medicine* (actual *National Academy of Medicine*) de Estados Unidos, aunque suelen comunicarse de manera más general según sexo y etapa de la vida (2).

En este contexto, la reducción del consumo de cereales podría limitar estos efectos beneficiosos, generando una discordancia entre el enfoque emergente en microbiota y las recomendaciones prácticas. Por lo tanto, la evidencia respalda priorizar la calidad de los carbohidratos mediante cereales integrales dentro de un patrón saludable, en lugar de una restricción global de los mismos.

Azúcares

Las recomendaciones actuales mantienen el límite de azúcares añadidos por debajo del 10% del VCT y promueven evitar el consumo de bebidas azucaradas (2,3). Estos lineamientos cuentan con amplio respaldo científico y continúan siendo pilares fundamentales de la prevención cardiovascular. Sin embargo, su implementación presenta desafíos prácticos, ya que los azúcares añadidos pueden figurar en el etiquetado bajo múltiples denominaciones, dificultando su reconocimiento por parte de los consumidores.

Además, el impacto poblacional de estas recomendaciones depende de intervenciones estructurales, ya que gran parte del consumo de azúcares proviene de PUP. Por ello, es necesario fortalecer las estrategias regulatorias y modificar el entorno alimentario para facilitar elecciones más saludables.

Alcohol

Un avance crítico en las actualizaciones de las guías es el cambio paradigmático en torno al consumo de alcohol, la cual está alineada con el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS), que reconoce que no existe un nivel seguro de consumo para la salud (3). En el plano cardiovascular, la evidencia actual refuta el histórico concepto del efecto protector del consumo moderado, al demostrar una asociación lineal entre la ingesta de alcohol (incluso en cantidades leves a moderadas) y un mayor riesgo de HTA, fibrilación auricular, miocardiopatía y eventos cerebrovasculares. Estos hallazgos sustentan la recomendación de desalentar el inicio del consumo y promover su reducción o cese en quienes ya consumen alcohol.

Microbiota intestinal: avances conceptuales y tensiones en la implementación

Un aspecto positivo de las DGA es la incorporación explícita del concepto de microbiota intestinal, promoviendo el consumo de alimentos ricos en fibra, frutas, verduras, legumbres y alimentos fermentados (3). La evidencia actual demuestra que estos patrones alimentarios favorecen una microbiota diversa, asociada a una menor inflamación sistémica y a la reducción del riesgo cardiometabólico.

Asimismo, se enfatiza la necesidad de restringir los PUP, los cuales pueden alterar negativamente la composición y función del microbioma (13-16). No obstante, en las guías este término se presenta más como una herramienta comunicacional ("altamente procesados") que, como una clasificación estructurada, a diferencia de sistemas como NOVA, ampliamente utilizados en América Latina para categorizar los alimentos según su grado de procesamiento real (23). A pesar de esta divergencia conceptual, en la práctica ambos enfoques apuntan a patrones similares, caracterizados por una alta densidad energética, bajo contenido de fibra y efectos adversos sobre la salud metabólica.

En este sentido, emerge una tensión entre el reconocimiento del rol de la microbiota y las recomendaciones prácticas que, al desfavorecer visual o cuantitativamente a grupos como los cereales, podrían limitar la ingesta de sus principales moduladores. Esto refuerza la necesidad de priorizar no solo la reducción de PUP, sino también la promoción activa de fuentes de fibra de alta calidad.

Las guías alimentarias son instrumentos de salud pública que se elaboran en contextos políticos, económicos, culturales y productivos específicos. Por este motivo, además de la evidencia científica disponible, su formulación puede verse influenciada por consideraciones vinculadas a la factibilidad, aceptabilidad social y al impacto sobre distintos sectores involucrados en el sistema alimentario.

El contraste observado entre algunas recomendaciones propuestas por el comité científico asesor y la versión final de las guías pone de manifiesto la complejidad inherente al proceso de construcción de políticas alimentarias, donde la evidencia científica constituye un componente central, aunque no necesariamente el único elemento considerado en la toma de decisiones.

Asimismo, resulta clave diferenciar entre problemas de evidencia y problemas de implementación. La evidencia continúa respaldando patrones alimentarios como la DMed, la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) y la alimentación basada en plantas por su asociación con una menor incidencia de ECV y otras enfermedades crónicas. Sin embargo, la baja adherencia poblacional sugiere que la modificación de recomendaciones aisladas tendrá un impacto limitado si no se acompaña de intervenciones que faciliten su adopción y sostenibilidad.

Conclusiones

El análisis de las DGA demuestra que no se han producido cambios en los pilares que rigen la relación entre alimentación y salud cardiovascular. Sin embargo, las actualizaciones recientes reflejan giros en la comunicación y en las representaciones gráficas que pueden generar interpretaciones ambiguas respecto de los consensos internacionales predominantes.

En este escenario, el desafío trasciende la mera formulación de pautas nutricionales. La baja adherencia poblacional sugiere que las modificaciones en los mensajes tendrán un impacto limitado si no se acompañan de políticas estructurales que aborden los determinantes del entorno alimentario.

Para el ámbito de la salud y la nutrición en Argentina, resulta fundamental mantener una mirada crítica de las recomendaciones internacionales. Es imperativo promover estrategias alineadas con las GAPA, adaptadas a nuestra realidad epidemiológica, cultural y social. Solo mediante la integración sinérgica entre la ciencia, la práctica clínica y las políticas públicas será posible avanzar hacia una prevención cardiovascular efectiva y sostenible.

Bibliografía

1. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden of disease attributable to dietary risks, 1990–2021. Lancet 2024;403:233–245.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Guías Alimentarias para la Población Argentina. Buenos Aires; 2023.
3. U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2025–2026.
4. World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2023.
5. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2013;346:f1326.
6. He FJ, Campbell NRC, Woodward M, MacGregor GA**.** Salt reduction to prevent hypertension: the reasons of the controversy. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2501–2505.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071.
8. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018.
9. Isnaini N, Dewi FST, Madyaningrum E, Supriyadi. Blood pressure impact of dietary practices using the DASH method: a systematic review and meta-analysis. *Clin Hypertens.* 2025;31:e12.
10. Lichtenstein AH, Khera A, Anderson CAM, Appel LJ, DeSilva DM, Gardner C, et al. 2026 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2026.
11. Fundación Interamericana del Corazón Argentina. Consumo de sodio en Argentina: situación actual y recomendaciones. Buenos Aires; 2024.
12. Organización Panamericana de la Salud. Consumo de sal y sodio en las Américas. Washington DC: OPS; 2023.
13. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, McGuinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. BMJ. 2024;384:e077310.

14. Pagliai G, Dinu M, Madarena MP, Bonaccio M, Iacoviello L, Sofi F. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review. Br J Nutr. 2021;125(3):308-318.
15. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ. 2019 ;365:1451.
16. Haidar A, Rikhi R, Watson KE, Wood AC, Shapiro MD. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Cardiovascular Disease Risk: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). JACC Adv. 2026;5(4):102516.
17. Lamberg-Allardt C, Bärebring L, Arnesen EK, Nwaru BI, Thorisdottir B, Ramel A, et al. Animal versus plant-based protein and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials and prospective cohort studies. Food Nutr Res. 2023;67:9003.
18. Satija A, Hu FB. Plant-based diets and cardiovascular health. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(7):437-441.
19. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144:e472-e487
20. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2441-2442.
21. Mozaffarian D, Aspry KE, Garfield K, Kris-Etherton P, Seligman H, Velarde GP, et al. "Food Is Medicine" Strategies for Nutrition Security and Cardiometabolic Health Equity: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2024;83(8):843-864.
22. Engel S, Elhauge M, Tholstrup T. Effect of whole milk compared with skimmed milk on fasting blood lipids in healthy adults: a 3-week randomized crossover study. Eur J Clin Nutr. 2018;72(2):249-254.
23. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M, Costa Louzada ML, Pereira Machado P. Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2019.

Impacto del descenso de peso sobre parámetros de cardioimpedancia en pacientes con obesidad e hipertensión arterial

Dr. Franco D. De Francesco

Médico Cardiólogo. Vocal de Consejo Argentino de Hipertensión Arterial- SAC. Médico Cardiólogo - Centro Médico Integral - A.G.Chaves - Pcia BsAs. Médico Servicio de Cardiología - Htal Municipal - A. Elicagaray - A.G.Chaves - Pcia BsAs. Staff de Cardiología - Hospital Municipal - San Cayetano - Pcia BsAs.

Introducción

Una de las principales causas de hipertensión arterial es la obesidad, la cual actúa también como desencadenante de diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, cáncer y otras complicaciones cardiovasculares. A nivel global, se estima que alrededor del 23.5% de la población presenta sobrepeso (definido por un índice de masa corporal [IMC] ≥ 25kg/m^2) y un 20% padece obesidad (IMC ≥ 30kg/m^2) (1). Entre 1990 y 2022, la prevalencia de la obesidad se duplicó a nivel mundial en adultos y se cuadriplicó en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) (2).

Centrarse en la obesidad desde una visión simplista de mero desbalance calórico es un error de abordaje; es crucial entenderla como una enfermedad crónica y multifactorial, donde el entorno y la biología se interrelacionan de manera compleja. Bajo esta misma perspectiva, el uso exclusivo del IMC resulta insuficiente en la práctica clínica al no discriminar la distribución anatómica del tejido adiposo. En su lugar, la circunferencia abdominal se consolida como un predictor superior del riesgo cardiometabólico e inflamatorio, estableciéndose como umbrales críticos de alerta una medida ≥94 cm en hombres y ≥80 cm en mujeres para un riesgo incrementado, y ≥102 cm y ≥88 cm respectivamente para un riesgo muy alto (2).

Desde la perspectiva neuroendocrina, las principales alteraciones involucran una resistencia a la leptina —con un incremento de sus niveles circulantes debido a la mayor producción por parte de adipocitos disfuncionales—. Esta hiperleptinemia estimula la secreción de aldosterona, tanto por el propio tejido adiposo como por la glándula suprarrenal. Asimismo, se produce una mayor liberación de neprilisina por el tejido graso, lo que genera un circuito de sobreestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático (SNS), alterando consecuentemente la natriuresis (3).

A esto se suman disfunciones en las señales de los péptidos intestinales como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés). Por su parte, la genética juega un rol determinante (4), siendo la base poligénica la causa más común. En este punto, no se debe olvidar el rol de la epigenética: las modificaciones ambientales en el útero materno

(como la diabetes gestacional, la desnutrición o el sobrepeso de la madre) programan el metabolismo fetal hacia el ahorro de energía (5).

Finalmente, el entorno obesogénico actual es un factor clave, determinado por el acceso a alimentos ultraprocesados y factores psicosociales en un ambiente que promueve el sedentarismo y reduce la actividad física incidental (6). Por último, el estrés crónico y la disrupción del ritmo circadiano cierran este círculo vicioso: el primero, mediante el aumento del cortisol, favorece la adiposidad central y la resistencia a la insulina; la segunda, al disminuir la leptina e incrementar la ghrelina, estimula de forma selectiva el apetito por alimentos densamente calóricos y ricos en grasas (7).

Esta acumulación de tejido adiposo, lejos de ser un mero deposito inerte de energía, se convierte en un órgano endocrino disfuncional que actúa como principal motor de la hipertensión arterial a través de tres pilares fisiopatológicos interconectados (Ver Figura 1):

1. Hiperactivación del SNS: la resistencia a la leptina y la hiperinsulinemia compensatoria estimulan de forma crónica los centros hipotalámicos. Esto no solo genera vasoconstricción periférica directa, sino que aumentada la reabsorción de sodio a nivel renal.

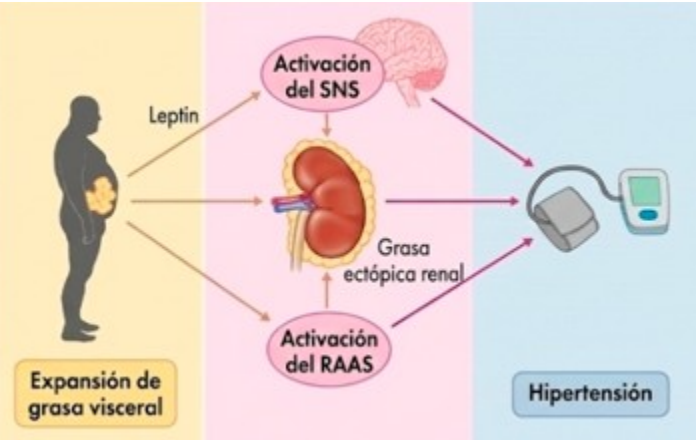
2. Compresión mecánica renal y activación del SRAA: el exceso de grasa retroperitoneal y visceral rodea físicamente al riñón, aumentando la presión intrarrenal, esta compresión ralentiza el flujo renal , y activa consecuentemente el SRAA, con la consiguiente absorción de sodio y agua.

3. Disfunción endotelial y rigidez arterial: mediada principalmente por la inflamación crónica de bajo grado, mediante mediadores inflamatorios secretados por los adipocitos hipertrofiados y disfuncionales que sufren hipoxia, tanto de la grasa visceral como de la grasa perivascular. Estos mismos activan oxidación de lípidos formando componentes aterogénicos e inhibición de la síntesis de óxido nítrico como sus principales funciones.

Entre otros componentes no menos importantes se encuentran el deterioro de los reflejos quimio y barorreceptores en patologías crónicas como la obesidad o la apnea del sueño. La hiperactivación debido a la hipoxemia intermitente y la pérdida de la sensibilidad de los barorreceptores rompen este equilibrio, perpetuando un estado de hiperactividad simpática contribuyendo al desarrollo de hipertensión arterial (3).

El resultado neto de este entramado neurohumoral y mecánico es un estado de sobrecarga volumétrica crónica y aumento de la resistencia vascular, que altera profundamente el perfil hemodinámico del paciente.

Figura 1. Determinantes de hipertensión arterial en pacientes con sobrepeso/obesidad



El tratamiento en este grupo de pacientes hipertensos como los cambios en la dieta (mayores beneficios en descenso de presión arterial con dieta DASH [*Dietary Approaches to Stop Hypertension*] sobre la mediterránea) y el ejercicio son pilares fundamentales. La baja adherencia a largo plazo suele hacer necesaria la farmacoterapia para alcanzar las metas de presión arterial. En este escenario, las herramientas terapéuticas han evolucionado notablemente:

- Fármacos de primera generación: opciones como orlistat, fentermina/topiramato y naltrexona/bupropión muestran una eficacia limitada.
- Moduladores de incretinas (segunda generación): los agonistas del GLP-1 (liraglutida, semaglutida) y, especialmente, el coagonista dual GLP-1/polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) (tirzepatida), han demostrado un éxito sustancial tanto en el descenso de peso (mayor con tirzepatida, alrededor 25%) como en el control de presión arterial.
- Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): aunque su impacto directo y aislado en el peso y la presión es modesto, potencian de forma clara los beneficios de las incretinas.
- Cirugía Bariátrica: se mantiene como el estándar de oro para la obesidad grave o mórbida con complicaciones de riesgo vital.
- Denervación Renal: emerge como una estrategia de rescate sumamente valiosa para la hipertensión resistente, cuadro estrechamente ligado al paciente con obesidad (3).

Es en la caracterización precisa de estas alteraciones donde la cardioimpedancia (ICG) cobra un valor clínico fundamental. Al ser un método no invasivo que evalúa los parámetros

hemodinámicos subyacentes, nos permite ir más allá de la simple cifra de la presión arterial y entender el *fenotipo* del paciente obeso, así como su evolución con el descenso de peso.

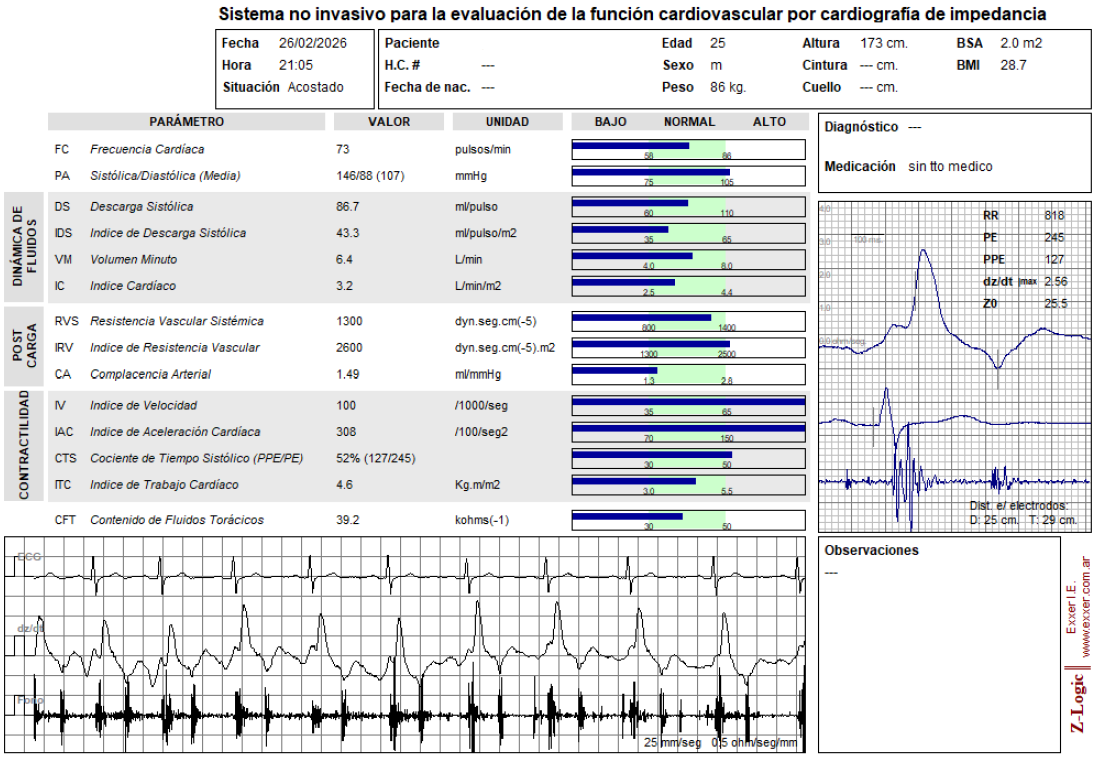
Caracterización del Perfil Hemodinámico Basal en el Paciente con Obesidad

Contrario a la presuposición histórica de que la hipertensión en el paciente con obesidad está unívocamente determinada por un modelo hidrostático de hipervolemia persistente, la evaluación sistemática mediante ICG revela un fenotipo marcadamente diferente en la mayoría de los casos analizados. Los hallazgos demuestran un patrón predominantemente vasoconstrictor, de alta poscarga y con un estado de hipercontractilidad adaptativa, caracterizado de la siguiente manera a modo de ejemplo en este paciente que presenta (Ver Figura 2):

- Elevación franca de la Resistencia Vascular Sistémica (RVS) y de su Índice (ISRVS) con Hiperreactividad Ortostática: el perfil de resistencias periféricas se encuentra marcadamente elevado en reposo. Sin embargo, el hallazgo dinámico más patognomónico se evidencia durante el cambio de decúbito a bipedestación, documentándose un salto exponencial en el ISRVS (pasando, por ejemplo, de valores basales de 191 en posición supina a 391 en bipedestación). Este comportamiento expone una hiperreactividad simpática vascular exacerbada; el barorreflejo ante el ortostatismo gatilla una respuesta vasoconstrictora desmedida.
- Aumento de la Elastancia Aórtica Efectiva (EA): se objetiva un valor elevado de EA en torno 1.52 mmHg/mL/m^2, lo que cuantifica de forma directa la rigidez de la macrovasculatura y la pérdida de la *compliance* aórtica. La aorta pierde su propiedad amortiguadora (efecto *Windkessel*), obligando al corazón a eyectar contra un sistema arterial rígido (debido al aumento del tono simpático, la activación del SRAA, y la disfunción endotelial).
- Índices de Velocidad (VI) y Aceleración Cardíaca (ACI) en el Límite Superior o Elevados: traducen un estado de hipercontractilidad miocárdica (inotropismo positivo). La descarga adrenérgica basal y la hiperinsulinemia ejercen un estímulo sostenido que incrementa la velocidad y la aceleración del flujo sanguíneo aórtico en la sístole temprana.
- Falsa Reserva Inotrópica ante el Estrés Ortostático (Caída del índice de Suga): El análisis del índice de Suga (elastancia sistólica final del ventrículo izquierdo) revela que el estado hiperdinámico basal es ineficiente. En decúbito supino, el Índice de Suga se presenta en 1.9, pero decae marcadamente a 1.4 al adoptar la bipedestación. Esto demuestra que cuando el paciente se pone de pie y el ISRVS se dispara a 391, la carga arterial impuesta supera la capacidad contráctil intrínseca del miocardio, provocando un desacoplamiento ventrículo arterial y claudicación sutil de la fuerza de bomba ante el ortostatismo.

- Desacoplamiento Ventrículo-Arterial (índice AC de Capan cercano, mayor o igual a 1): el índice AC de Capan se sitúa por encima de la unidad, actuando como el correlato matemático de la sobreexigencia miocárdica. Para vencer la elevada EA (1.52) y mantener el volumen sistólico, el ventrículo izquierdo opera sobredimensionado en su performance inotrópica, un punto de alto gasto energético y mayor consumo de oxígeno y biológicamente costoso para el tejido cardíaco.
- Ausencia de Congestión (Estabilidad de Impedancia Torácica Basal [ZO] y el Contenido de Fluido Torácico [TFC]): Consistentemente, el TFC se mantiene dentro de los rangos normales o en su límite superior con valores menores a 56, en perfecta concordancia con el ZO basal con valores por encima de 25 ohms. Este dato confirma que en la población ambulatoria analizada la distribución del agua corporal total es adecuada, el componente hidrostático o de sobrecarga de volumen central no es el vector primario de las cifras de presión arterial elevadas.

Figura 2. Imágenes correspondientes a la primer cardioimpedancia realizada en el paciente



VARIABLES ADICIONALES	Acostado	Parado	---
FE (Weissler) %	47	41	---
FE (Capan) %	51	47	---
RPVFSE Suga mHg/ml	1.4	1.9	---
IC/PAS ml / mmHg.m2	21.8	14.0	---
ISRVS	191	391	---
CFT n.r. ref. 88~112 (percentiles 10/90)	79.2	73.0	---
EA	1.52	2.76	---
EES (Weissler)	1.21	1.89	---
EES (Capan)	1.23	1.96	---
AC (Weissler)	1.25	1.46	---
AC (Capan)	1.23	1.41	---

Abreviaturas

FE: Fracción de Eyección
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole
CFT n.r.: Contenido de Fluidos Torácicos normalizados por regresión
ISRVS: Índice Sistólico de Resistencia Vascular Sistémica
EA: Elastancia aórtica efectiva
EES: Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda
AC: Acoplamiento ventrículo-arterial: EA / EES

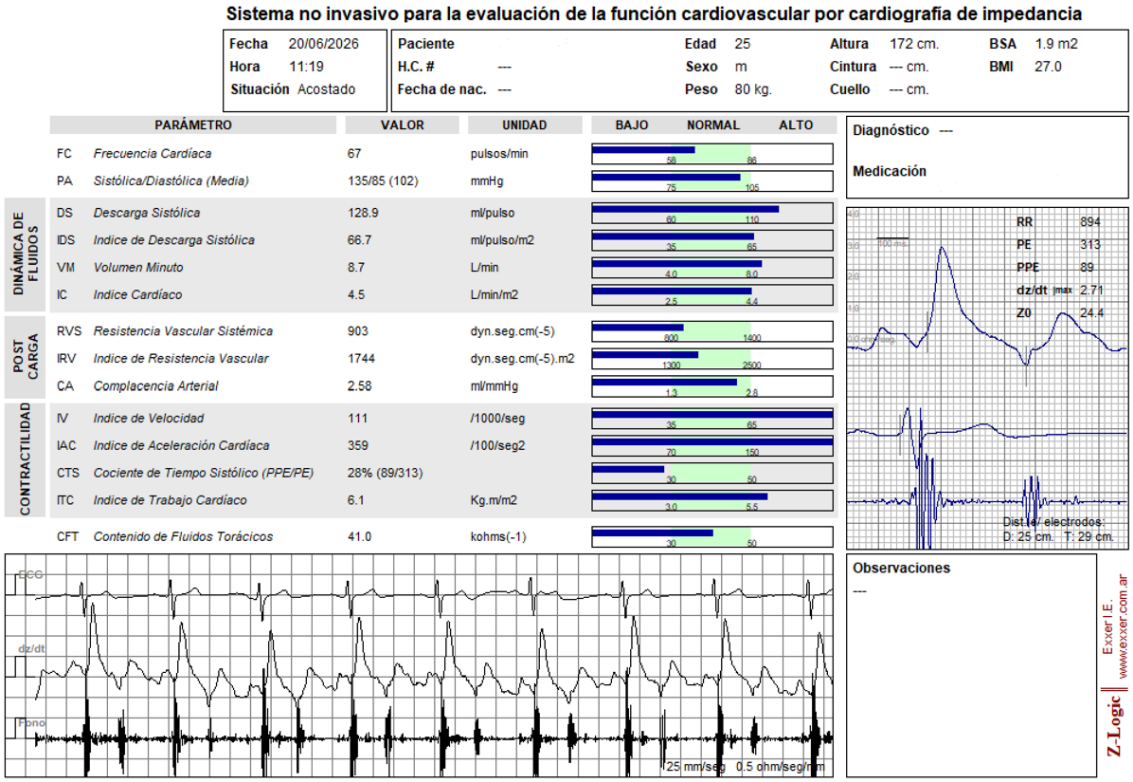
Impacto hemodinámico del descenso de peso: reversibilidad y optimización energética

La relevancia crítica de este enfoque se evidencia al analizar el comportamiento de las variables tras un descenso de peso efectivo. La cardioimpedancia permite documentar de forma objetiva la restauración de la homeostasis cardiovascular, demostrando que la pérdida de masa adiposa disfuncional actúa como una verdadera terapia de remodelado hemodinámico (Ver Figura 3):

- Caída Global de la SVR y IRVS con Atenuación de la Respuesta Posicional: al retroceder la disfunción endotelial y la inflamación crónica de bajo grado, las resistencias periféricas caen drásticamente. El IRVS disminuye en reposo a valores fisiológicos de 110 y 233 en decúbito. Fundamentalmente, se amortigua la hiperreactividad simpática posicional, logrando que el salto hemodinámico en bipedestación se detenga en un máximo seguro de 233
- Reducción de la Rigidez Estructural Arterial (Caída de EA a 0.94): la optimización metabólica restituye la disponibilidad de óxido nítrico y disminuye la rigidez de los grandes vasos. La Elastancia Aórtica Efectiva se reduce a 0.94, ofreciéndole al ventrículo una vía de salida elástica y complaciente.
- Normalización de la *Performance* Inotrópica (Caída de VI y ACI): al desaparecer la sobreestimulación adrenérgica defensiva, el VI y el ACI disminuyen hacia rangos basales normales. La eyección se vuelve más pausada, reduciendo de forma inmediata el estrés parietal y el consumo miocárdico de oxígeno.

- Recuperación y Estabilización de la Contractilidad Intrínseca (Consolidación del índice de Suga): El índice de Suga experimenta un incremento notable y una estabilización posicional inédita, alcanzando un valor de 2.7 en decúbito y sosteniéndose firmemente en 2.5 durante el ortostatismo. Al ser liberado del freno que imponía la poscarga desmedida, el miocardio recupera su verdadera fuerza contráctil intrínseca y su reserva inotrópica, manteniéndose invulnerable a los cambios posturales.
- Optimización Energética del Acoplamiento Ventrículo-Arterial (AC de Capan en 0.75): El índice AC de Capan desciende desde su rango patológico previo hasta posicionarse en un valor promedio de 0.75. En la fisiología cardiovascular, este rango representa el punto de máxima eficiencia mecánica y menor gasto metabólico para la bomba, donde el ventrículo izquierdo transfiere energía al sistema arterial con el menor consumo de oxígeno por latido posible.
- Persistencia del Patrón No-Volumétrico (Estabilidad de Z0 y TFC): En perfecta coherencia con el estado basal, el TFC y la Z0 permanecen estables y sin variaciones significativas. Esto ratifica que el éxito terapéutico y el descenso de la presión arterial están guiados de forma exclusiva por la flexibilización vascular y la optimización miocárdica, y no por cambios volumétricos intratorácicos.

Figura 3. Imágenes correspondientes a la cardioimpedancia control



VARIABLES ADICIONALES

	Acostado	Parado	---
FE (Weissler) %	74	57	---
FE (Capan) %	64	56	---
RPVFSE Suga mHg/ml	2.7	2.5	---
IC/PAS ml / mmHg.m2	35.1	18.3	---
ISRVS	110	233	---
CFT n.r. ref. 88~112 (percentiles 10/90)	91.9	85.3	---
EA	0.94	1.87	---
EES (Weissler)	1.31	1.59	---
EES (Capan)	1.24	1.58	---
AC (Weissler)	0.71	1.17	---
AC (Capan)	0.75	1.18	---

Abreviaturas

FE: Fracción de Eyección
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole
CFT n.r.: Contenido de Fluidos Torácicos normalizados por regresión
ISRVS: Índice Sistólico de Resistencia Vascular Sistémica
EA: Elastancia aórtica efectiva
EES: Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda
AC: Acoplamiento ventrículo-arterial: EA / EES

La transición hemodinámica observada en este escenario no constituye un mero cambio adaptativo en la presión arterial, sino que representa el reflejo macroscópico de la reversión de mecanismos fisiopatológicos complejos a nivel celular y molecular. En los estados de sobrepeso y obesidad, la expansión del tejido adiposo actúa como un órgano endocrino disfuncional que segrega adipoquinas proinflamatorias —tales como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina-6 y la leptina—, lo cual perpetúa biológicamente el aumento de la rigidez arterial y estimula un incremento sostenido de las RVS mediante la inducción de disfunción endotelial y remodelado vascular estructural. El descenso de peso corporal induce la atenuación del tono simpático, el cual se encontraba previamente exacerbado por la hiperleptinemia, la resistencia a la leptina y la compresión mecánica renal. Esta modulación neurohormonal disminuye de forma consecuente la liberación de noradrenalina, logrando como resultado biológico la relajación del músculo liso vascular, la consecuente recuperación de la elastancia aórtica y una reducción significativa de las RVS, un proceso estrechamente vinculado a la restauración de la biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial (8).

Asimismo, se observa una elevación significativa del índice de Suga respecto a los valores basales, lo que traduce una recuperación del inotropismo celular que podría explicarse por la resolución de la lipotoxicidad miocárdica secundaria a la acumulación de ácidos grasos libres en el miocardiocito; el mecanismo de dicha afectación involucra la alteración de la homeostasis del calcio intracelular con un impacto negativo directo sobre las proteínas contráctiles durante la sístole (9). Al reducir el peso corporal, se restaura esta actividad celular, otorgando una reserva inotrópica suficiente para mantener la estabilidad

hemodinámica durante la bipedestación, evidenciado por un índice de Suga estable y con mínima variabilidad. Por otra parte, la recuperación del AC de Caplan refleja una optimización en el acoplamiento ventrículo-arterial, el cual alcanza valores promedio de 0.75 tras la pérdida de peso, permitiendo que el miocardio trabaje de manera más armónica y con una mayor eficiencia energética debido a la reducción conjunta de la rigidez arterial y de la poscarga impuesta por las resistencias periféricas (10).

Finalmente, respecto al fenotipo hemodinámico, se identifica un patrón mixto que está gobernado principalmente por el componente resistivo (elevación de las RVS) y no por una sobrecarga de volumen, dado que CFT y Z0 se mantienen en rangos no congestivos.

Conclusiones

Los hallazgos obtenidos demuestran que los cambios observados en estos pacientes no están supeditados a la retención de sodio mediada por aldosterona ni a un incremento de la volemia efectiva como determinantes principales, si bien pueden registrarse oscilaciones fisiológicas menores dentro del rango normal medido por cardioimpedancia. A la luz de estas conclusiones, al confirmarse que el trastorno radica en la rigidez y la resistencia vascular y no en la hipervolemia, el espacio terapéutico para el uso de diuréticos tiazídicos quedaría estrictamente limitado a escenarios clínicos excepcionales.

Bibliografía

1. World Health Organization. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million participants. Lancet 2024;403(10431):1027-1050.
3. Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension—Part 1: Mechanisms. Clin Kidney J 2023;17(1):sfad282.
4. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Tschöp MH, Morton GJ, Myers MG, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2017;38(4):267-296.
5. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. Nat Rev Genet. 2022;23(2):120-133.
6. Swinburn, Kraak VI, Allender S, Atkins V, Baker P, Bogard JR, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. The Lancet, 2019; 393:791-846.
7. Xenaki N, Bacopoulou F, Kokkinos A, Nicolaides NC, Chrousos GP, Darviri C. Impact of a stress management program on weight loss, mental health and lifestyle in adults with obesity: a randomized controlled trial. J Mol Biochem. 2018;7(2):78-84.
8. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991-1006.
9. Schilling JD, Mann DL. Diabetic cardiomyopathy: available therapeutic avenues and future perspectives. JACC Basic Transl Sci. 2016;1(6):408-411.
10. Chirinos JA, Segers P. Ventricular-arterial coupling: biomarkers, mechanisms, and therapeutic implications. Curr Hypertens Rep. 2010;12(3):163-172.

Hipertensión nocturna aislada: ¿Un marcador de mal pronóstico o una patente fisiopatológica? Revisión de evidencias en un mar de dudas

Julian Minetto[1], Walter Espeche[2], Gustavo Cerri[3].

[1]Medico. Esp. Clínica Médica. Esp. Hipertensión Arterial. Esp. Docencia Universitaria (UNLP). Staff Unidad enfermedades Cardiometabólicas, HIGA San Martin La Plata. Docente Universidad Nacional La Plata: Cátedras-Farmacología Aplicada-Medicina Interna C y D.

[2]Doctor en Medicina. Mg. Enfermedades cardiometabólicas. Esp. Clínica Médica. Coordinador Unidad enfermedades Cardiometabólicas, HIGA San Martin La Plata. Profesor adjunto Catedra Medicina Interna D. Universidad Nacional La Plata.

[3]Medico. Esp. Clínica Médica. Mg Diabetes Universidad Favaloro. Esp. Hipertensión Arterial. Staff Unidad enfermedades Cardiometabólicas, HIGA San Martin La Plata. Docente Universidad Nacional La Plata: Cátedras-Farmacología Aplicada-Medicina Interna C y D.

Introducción

La presión arterial nocturna ha adquirido creciente relevancia durante las últimas dos décadas debido a su fuerte asociación con el daño de órgano blanco y eventos cardiovasculares. Diversos estudios poblacionales y cohortes prospectivas demostraron que la presión arterial durante el sueño posee un valor pronóstico incluso superior al de las mediciones obtenidas en consultorio y, en algunos casos, también al promedio diurno ambulatorio.

En este contexto, la hipertensión nocturna aislada (HTNA) emergió como un fenotipo particular de hipertensión enmascarada caracterizado por elevación exclusiva de la presión arterial nocturna en presencia de valores diurnos y frecuentemente de consultorio normales.

Definición

La HTNA constituye un fenotipo relativamente reciente de hipertensión arterial detectado mediante monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA). Fue descrita inicialmente por Li y colaboradores en 2007[1], al observar que algunos pacientes presentaban elevación de la presión arterial exclusivamente durante el período nocturno, con valores normales durante el día. Se define clásicamente como presión arterial diurna <135/85 mmHg y presión arterial nocturna ≥120/70 mmHg en MAPA.

Las guías internacionales actuales no poseen una uniformidad completa respecto a esta entidad. Las guías europeas e internacionales reconocen la importancia de la presión arterial nocturna, aunque no establecen con claridad cómo integrar los hallazgos nocturnos aislados

con los valores de consultorio [2,3]. Las guías americanas utilizan umbrales más bajos (110/65 mmHg), extrapolados desde los puntos de corte diagnósticos de consultorio [4].

Más recientemente, estudios basados en medición domiciliaria automatizada nocturna sugieren que valores sistólicos nocturnos desde 116 mmHg ya podrían asociarse a incremento del riesgo cardiovascular, lo que plantea la posibilidad de redefinir futuros puntos de corte basados en pronóstico y no solamente en consensos arbitrarios [5].

La HTNA representa además una forma particular de hipertensión enmascarada, ya que la mayoría de los pacientes poseen presión arterial normal en consultorio y muchas veces también durante el período diurno del MAPA. Esto implica que su detección depende casi exclusivamente de métodos ambulatorios o domiciliarios capaces de evaluar el período de sueño [6].

Epidemiología

La prevalencia de HTNA en la población general oscila aproximadamente entre 6% y 15%, aunque existen importantes diferencias según características étnicas, geográficas y clínicas de las poblaciones estudiadas [1,6].

El estudio original de Li et al., realizado en población general, mostró una prevalencia cercana al 11%, observándose además que alrededor del 95% de los pacientes con HTNA eran normotensos en el consultorio [1]. Estudios posteriores de la base IDACO confirmaron estos hallazgos y evidenciaron variaciones regionales importantes, con mayores prevalencias en poblaciones asiáticas, afrodescendientes y sudamericanas [7].

En Sudamérica, particularmente en Uruguay y Argentina, las prevalencias reportadas fueron superiores a las europeas. En Argentina, estudios de corte transversal demostraron prevalencias entre 12,9% y 15%, dependiendo de la población incluida y del porcentaje de pacientes tratados farmacológicamente [6-8].

Uno de los hallazgos epidemiológicos más relevantes es que la HTNA constituye probablemente el fenotipo más frecuente de hipertensión enmascarada en sujetos con presión arterial normal en consultorio. Además, las categorías de presión arterial de consultorio no permiten predecir adecuadamente su presencia, a diferencia de la hipertensión enmascarada diurna, donde valores limítrofes de consultorio sí aumentan la probabilidad diagnóstica.

También se observó que la HTNA es frecuente en pacientes tratados con aparente control en consultorio, representando un importante mecanismo de hipertensión enmascarada no controlada. En estos casos, el período nocturno puede ser el único responsable del mal control ambulatorio [9].

Poblaciones Especiales y Factores de Riesgo

La prevalencia aumenta considerablemente en poblaciones especiales como pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus, ancianos frágiles, pacientes con HIV y poblaciones pediátricas con enfermedades cardiovasculares o renales. Estas diversas poblaciones presentan una prevalencia significativamente mayor de HTNA, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos específicos y una asociación con mayor riesgo cardiovascular.

Enfermedad renal crónica

Los pacientes con ERC constituyen una de las poblaciones con mayor prevalencia de HTNA, alcanzando valores cercanos al 20-24%. Además, esta entidad se asocia en ellos con hipertrofia ventricular izquierda, aumento del espesor carotídeo y deterioro del filtrado glomerular.

La expansión de volumen, las alteraciones en la natriuresis y la disfunción autonómica probablemente desempeñan un papel importante en esta asociación [10-12].

Diabetes mellitus

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la prevalencia de HTNA puede alcanzar 30-50%, especialmente en aquellos con tratamiento antihipertensivo y aparente control en consultorio. Estos pacientes presentan mayor rigidez arterial, aumento de presión arterial central y mayor daño de órgano blanco [13,14]. La insulino-resistencia parece constituir uno de los mecanismos centrales relacionados con este fenotipo.

Población pediátrica

En niños y adolescentes hipertensos, especialmente aquellos con enfermedad renal, diabetes, trasplante cardíaco o antecedente de bajo peso al nacer, la HTNA representa un fenotipo frecuente. En varios estudios pediátricos se asoció a mayor velocidad de onda de pulso, hipertrofia ventricular izquierda y albuminuria [15].

Ancianos

Los pacientes ancianos y particularmente los considerados frágiles presentan elevadas tasas de hipertensión enmascarada, donde la HTNA constituye hasta la mitad de los casos. Este hallazgo adquiere relevancia debido a la asociación previa entre hipertensión nocturna, deterioro cognitivo y atrofia cerebral [16-17].

HIV

Pacientes conviviendo con HIV muestran prevalencias elevadas de HTNA, cercanas al 20-23%, independientemente de la carga viral o del estado inmunológico. Se postula que la activación inflamatoria crónica, alteraciones endoteliales y ciertos tratamientos antirretrovirales podrían contribuir a este fenómeno [18].

Otros factores de riesgo

Se han asociado con HTNA [19]:

- Mayor edad.
- Sexo masculino.
- Obesidad.
- Insulino-resistencia.
- Síndrome metabólico.
- Diabetes mellitus.
- Mayor circunferencia de cuello.
- Alteraciones del sueño.
- Apnea obstructiva del sueño.
- Enfermedad renal.
- Estados inflamatorios crónicos.

Sin embargo, ningún marcador clínico aislado ha demostrado suficiente capacidad predictiva para identificar con precisión a los pacientes con HTNA.

En la tabla 1 se resume las prevalencias de algunas de las poblaciones asociadas con mayor prevalencia

Tabla 1.

Población / Condición	Prevalencia aproximada de HT nocturna aislada	Hallazgos asociados relevantes
Enfermedad renal crónica (ERC)	20–24%	Asociada a HVI, deterioro renal y engrosamiento carotídeo
Diálisis peritoneal	~24%	Alta carga de sobrecarga de volumen y alteraciones circadianas
Diabetes mellitus tipo 2	30–50%	Asociada a rigidez arterial, PA central elevada y daño vascular
Diabetes tipo 1 pediátrica/adolescentes	No claramente definida	Asociación con albuminuria y daño vascular precoz
Ancianos frágiles	Hasta 50% de la HTA enmascarada	Asociada a deterioro cognitivo y mayor riesgo CV
Población pediátrica hipertensa	13–16%	Más frecuente en ERC, endocrinopatías y enfermedad cardiovascular
Pediátricos con ERC avanzada o trasplante renal	~13–20%	Mayor daño de órgano blanco (VOP, HVI, espesor carotídeo)
Pacientes con HIV	18–23%	Independiente de carga viral; posible rol inflamatorio/endotelial

Fisiopatología

La fisiopatología de la HTNA es compleja, heterogénea y probablemente multifactorial. No existe un único mecanismo responsable, sino múltiples alteraciones interrelacionadas.

Uno de los primeros hallazgos fue el aumento de la frecuencia cardíaca nocturna y de la excreción urinaria de sodio, sugiriendo hiperactividad simpática y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona [1]. En este sentido nuestro grupo exploró los dos ejes presores y depresores encontrando una reducción de la Ang 1-7 como un posible mecanismo [20].

También se han implicado:

- Disfunción autonómica.
- Alteraciones del reflejo barorreceptor.
- Expansión de volumen.
- Alteraciones circadianas hormonales.
- Disfunción endotelial.
- Insulino-resistencia.
- Inflamación sistémica.

La insulino-resistencia parece particularmente relevante. Estudios comparativos demostraron que pacientes con HTNA poseen niveles más elevados de insulina, índice HOMA y relación triglicéridos/HDL, incluso luego de ajustar por obesidad y otros factores metabólicos. [21]

La apnea obstructiva del sueño constituye otra asociación frecuente. Aunque no existen estudios específicos que la vinculen exclusivamente con HTNA, una gran proporción de pacientes con hipertensión nocturna presenta apnea del sueño no diagnosticada.[22]

Asimismo, se describieron alteraciones del sueño, menor eficiencia del descanso y mayor frecuencia de nicturia en pacientes con hipertensión nocturna aislada; pero nuestro grupo de trabajo en una corte transversal de más de 2.000 pacientes sin apnea del sueño diagnosticada demostró que no hubo asociación independiente entra la calidad y tiempo del sueño medida por varios cuestionarios objetivos y validados y la HTNA [23].

Implicancias Diagnósticas

El MAPA continúa siendo el método de referencia para el diagnóstico de HTNA. Las recomendaciones actuales indican realizar mediciones cada 20-30 minutos durante 24 horas, utilizando dispositivos validados y ajustando los períodos diurnos/nocturno según el diario del paciente.

El valor absoluto de la presión arterial nocturna posee mayor poder pronóstico y mejor reproducibilidad que el patrón circadiano non-dipper. Diversos estudios demostraron que la hipertensión nocturna predice mejores eventos cardiovasculares que la alteración del dipping, ya sea por daño de órgano y reproducibilidad. [24-26]

Sin embargo, existen limitaciones diagnósticas importantes relacionadas a la heterogeneidad de los estudios:

- Variabilidad inter-estudio.
- Influencia de la raza y poblaciones diversas.
- Diferentes equipos de medición de MAPA y diferentes protocolos de medición en tiempo y determinación de los periodos (fijos vs diario del paciente)
- Baja reproducibilidad del fenotipo aislado en algunos estudios.
- Mezcla de poblaciones con pacientes con y sin tratamiento antihipertensivo.

La medición domiciliaria de presión arterial nocturna emerge como una alternativa prometedora. Equipos automatizados con mediciones nocturnas programadas mostraron buena correlación con MAPA y mejor tolerancia por parte de los pacientes [27,28].

Además, estudios japoneses demostraron que la presión arterial nocturna domiciliaria se correlaciona fuertemente con hipertrofia ventricular izquierda, albuminuria y otros marcadores de daño de órgano blanco, así como también con eventos cardiovasculares[5].

Implicancias Pronósticas

La evidencia disponible demuestra consistentemente que la HTNA se asocia a mayor daño de órgano blanco y peor pronóstico cardiovascular comparado con sujetos normotensos.[29]

Entre los hallazgos asociados se describieron:

- Mayor rigidez arterial [1,30]
- Aumento de velocidad de onda de pulso [1,30]
- Mayor hipertrofia ventricular izquierda [1,30,31]
- Mayor espesor íntima-media carotídeo [32]
- Mayor albuminuria [1]

El estudio PAMELA confirmó que los pacientes con HTNA poseen mayor masa ventricular izquierda incluso luego de ajustar por múltiples variables clínicas y metabólicas [31]. Uno de los estudios pronósticos más importantes fue realizado en la base IDACO [29], donde más de 8.700 pacientes fueron seguidos durante aproximadamente 10 años. Los pacientes con HTNA presentaron:

- Mayor mortalidad total
- Mayor mortalidad cardiovascular
- Mayor incidencia de eventos cardiovasculares combinados.

Incluso tras ajustar por múltiples factores clínicos y otros parámetros del MAPA, la HTNA mantuvo asociación independiente con eventos cardiovasculares.

Mas recientemente se ha publicado otro estudio donde se evalúan los riesgos de eventos cardiovasculares en un seguimiento de casi 10 años en pacientes con hipertensión enmascarada vs normotensión. Al realizar el análisis se observó que mientras que la hipertensión enmascarada diurna aislada no incrementó el riesgo de muerte (HR 1.07), tanto la elevación nocturna aislada (HR 1.39) como la combinada diurna-nocturna (HR 1.22) mostraron una mortalidad significativamente mayor ajustada por otros factores de riesgo cardiovascular [33]. Todo esto refuerza la idea de que la HTNA no representa un hallazgo benigno ni una simple alteración circadiana, sino un verdadero fenotipo de alto riesgo cardiovascular.

Implicancias Terapéuticas

Actualmente no existe evidencia sólida que permita establecer recomendaciones terapéuticas específicas para la HTNA. El concepto de cronoterapia antihipertensiva generó gran interés debido a estudios como MAPEC e Hygia, que mostraron reducciones muy importantes de eventos cardiovasculares con administración nocturna de antihipertensivos.

Sin embargo, ambos estudios presentan importantes cuestionamientos metodológicos y problemas de credibilidad científica [34,35].

Posteriormente, estudios más rigurosos como HARMONY [36] no demostraron diferencias en promedios de presión arterial así como de control ambulatorio en las evaluaciones por MAPA. Mientras que el estudio Bedmed trial y TIME no demostraron beneficios significativos de la administración nocturna respecto de la matutina en términos de eventos cardiovasculares en el seguimiento [37,38].

El estudio TIME [38], que incluyó más de 21.000 pacientes y seguimiento superior a 5 años, no encontró diferencias entre administración nocturna y matutina en eventos cardiovasculares mayores. Así mismo el Bedmed [37], un ensayo clínico pragmático y multicéntrico, evaluó a 3357 adultos hipertensos durante un promedio de 4.6 años. Este demostró que el grupo de dosificación nocturna no presentó ventajas significativas en la reducción del evento primario compuesto (mortalidad global u hospitalización por accidente cerebrovascular, síndrome coronario o insuficiencia cardíaca; HR 0.96, P=0.70), ni mostró diferencias en desenlaces de seguridad como caídas, fracturas, glaucoma o deterioro cognitivo.

Por lo tanto:

- No existe evidencia suficiente para recomendar sistemáticamente la cronoterapia.
- Tampoco está demostrado que tratar específicamente la HTNA modifique el pronóstico.
- Aún se desconoce cuáles son las mejores estrategias terapéuticas para estos pacientes.

Sin embargo, en poblaciones especiales con alta prevalencia de HTNA —como ERC, diabetes o apnea del sueño— podría existir un beneficio potencial aún no completamente explorado.

Finalmente se considera razonable establecer tratamiento no farmacológico en estos pacientes y reevaluar la condición del fenotipo, así como el daño de órgano blanco y la necesidad de inicio de alguna droga según los riesgos globales cardiovasculares del paciente.

En este sentido nuestro grupo de trabajo recientemente ha publicado un ensayo clínico para evaluar qué tipo de ejercicio como estrategia no farmacológica tiene mayor reducción de presión arterial una vez establecido el diagnóstico de hipertensión nocturna o nocturna aislada, ya que el criterio de inclusión era tener esta cifra elevada en el MAPA. Como conclusión el ejercicio de tipo cardiorespiratorio intercalado con alta intensidad fue el que mayor descenso de presión arterial nocturna ha logrado en un período de 12 semanas [39].

Conclusiones

La hipertensión nocturna aislada representa un fenotipo particular y probablemente subdiagnosticado de hipertensión arterial, caracterizado por elevación exclusiva de la presión arterial durante el sueño en presencia de valores diurnos normales. La evidencia disponible demuestra que esta entidad no constituye simplemente una alteración circadiana inocente, sino que se asocia consistentemente con mayor daño de órgano blanco, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez arterial, albuminuria y aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Su prevalencia es considerable en la población general y aumenta marcadamente en grupos especiales, como pacientes con ERC, diabetes mellitus, ancianos frágiles, pacientes con HIV y poblaciones pediátricas de alto riesgo. Debido a que la mayoría de estos pacientes presentan presión arterial normal en consultorio, la HTNA constituye una forma relevante de hipertensión enmascarada, cuya detección depende fundamentalmente del MAPA o de nuevas estrategias de monitoreo domiciliario nocturno.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la HTNA parece ser el resultado de múltiples mecanismos interrelacionados, incluyendo hiperactividad simpática, alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona, insulino-resistencia, expansión de volumen, inflamación sistémica y trastornos del sueño. Sin embargo, aún no existe un mecanismo único claramente definido que explique completamente este fenotipo.

A pesar de la sólida evidencia pronóstica, persisten importantes limitaciones relacionadas con la heterogeneidad metodológica de los estudios, la reproducibilidad diagnóstica y la ausencia de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar estrategias terapéuticas dirigidas a HTNA. Los estudios disponibles hasta el momento no han demostrado de manera concluyente beneficios de la cronoterapia antihipertensiva sobre los eventos cardiovasculares, por lo que actualmente no puede recomendarse sistemáticamente esta estrategia.

En consecuencia, el abordaje actual debe centrarse en la identificación de pacientes de alto riesgo, la búsqueda de causas potencialmente reversibles, la optimización del control global del riesgo cardiovascular y la individualización terapéutica. Asimismo, las intervenciones no farmacológicas, particularmente el ejercicio físico, podrían desempeñar un papel relevante en el manejo futuro de estos pacientes.

Finalmente, serán necesarios estudios prospectivos y ensayos clínicos específicamente diseñados para determinar si el tratamiento dirigido de la hipertensión nocturna aislada logra modificar su evolución y reducir el riesgo cardiovascular asociado.

Bibliografía

1. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li LH, Wang GL, Wang JG. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. Hypertension. 2007;50(2):333-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087767.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison 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: Executive Summary. Hypertension. 2018;71(6):1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
3. 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. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
5. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, et al. Nighttime blood pressure measured by home blood pressure monitoring as an independent predictor of cardiovascular events in general practice. Hypertension. 2019;73(6):1240-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12740.
6. Salazar MR, Espeche WG, Balbín E, Leiva Sisnieguez CE, Minetto J, Leiva Sisnieguez BC, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. J Hypertens. 2020;38(3):434-40. doi:10.1097/HJH.0000000000002278.
7. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. Eur Heart J. 2014;35:3304-12.
8. Barochiner J, Díaz RR, Martínez R. Prevalence and characteristics of isolated nocturnal hypertension and masked nocturnal hypertension in a tertiary hospital in the city of Buenos Aires. Diagnostics (Basel). 2023;13(8):1419. doi:10.3390/diagnostics13081419.
9. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, et al. Is night-time hypertension worse than daytime hypertension? A study on cardiac damage in a general population: the PAMELA study. J Hypertens. 2017;35(3):506-12. doi:10.1097/HJH.0000000000001193.
10. Wang C, Deng WJ, Gong WY, Zhang J, Tang H, Peng H, et al. High prevalence of isolated nocturnal hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease. J Am Heart Assoc. 2015;4(6):e002025. doi:10.1161/JAHA.115.002025.
11. Li X, Ke J, Chen X, Yin M, Lou T, Zhang J, et al. Different effects of morning and nocturnal hypertension on target organ damage in chronic kidney disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(5):1051-9. doi:10.1111/jch.14234.
12. Vareta G, Georgianos PI, Vaios V, Sgouropoulou V, Roumeliotis S, Georgoulidou A, et al. Epidemiology of hypertension among patients on peritoneal dialysis using standardized office and ambulatory blood pressure recordings. Am J Nephrol. 2022;53(2-3):139-47. doi:10.1159/000521861.
13. Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension--a novel marker of risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009;52(7):1258-64. doi:10.1007/s00125-009-1369-9.
14. Espeche WG, Cerri G, Minetto J, Giordani E, Costa M, Pacho Calvo S, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension among patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2025;19(12):103353. doi:10.1016/j.dsx.2025.103353.
15. Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. Masked isolated nocturnal hypertension in children and young adults. Pediatr Cardiol. 2018;39(1):66-70. doi:10.1007/s00246-017-1728-0.
16. Koudelka M, Sovová E. The key role of ambulatory blood pressure monitoring in the detection of masked hypertension and other phenomena in frail geriatric patients. Medicina (Kaunas). 2021;57(11):1221. doi:10.3390/medicina57111221.

17. Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T, et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. Hypertens Res. 2010;33:32-6.
18. Espeche W, Salazar MR, Minetto J, Suarez-Fernandez C, De Los Santos Gil I, Gomez Berrocal A. Hipertensión nocturna aislada en individuos con el virus de la inmunodeficiencia humana. Hipertens Riesgo Vasc. 2022;39(4):149-56. doi:10.1016/j.hipert.2022.07.002.
19. Minetto J, Cerri G, Espeche W. Narrative review: isolated nocturnal hypertension - A frosted glass. Hipertens Riesgo Vasc. 2025;42(3):222-36. doi:10.1016/j.hipert.2025.02.002.
20. Minetto J, Cuello MB, Dominici FP, Caniffi C, Brizzio AM, Cerri G, et al. Circulating angiotensin-(1-7) is decreased in patients with isolated nocturnal hypertension. J Hypertens. 2024;42(6):1101-4. doi:10.1097/HJH.0000000000003728.
21. Salazar MR, Espeche WG, Stavile RN, Disalvo L, Tournier A, Leiva Sisnieguez BC, et al. Nocturnal but not diurnal hypertension is associated to insulin resistance markers in subjects with normal or mildly elevated office blood pressure. Am J Hypertens. 2017;30(10):1032-8. doi:10.1093/ajh/hpx096.
22. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. Hypertens Res. 2009;32(6):428-32. doi:10.1038/hr.2009.56.
23. Minetto J, Espeche W, Cerri G, Reitovich L, Perez Duhalde JI, Altuna Ruiz J, et al. Isolated nocturnal hypertension and its association with sleep duration and quality. J Hum Hypertens. 2026;40(2):96-102. doi:10.1038/s41371-025-01099-1.
24. Presta V, Figliuzzi I, D'Agostino M, Citoni B, Miceli F, Simonelli F, et al. Nocturnal blood pressure patterns and cardiovascular outcomes in patients with masked hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(9):1238-46. doi:10.1111/jch.13361.
25. Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Nocturnal blood pressure in untreated essential hypertensives. Blood Press. 2011;20:335-41.
26. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension. 2008;51(1):55-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.
27. Ishikawa J, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Nighttime home blood pressure and the risk of hypertensive target organ damage. Hypertension. 2012;60:921-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198101.
28. Davidson S, Roman C, Tarassenko L. Predicting isolated nocturnal hypertension using dawn and dusk home blood pressure monitoring. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2022;2022:3011-4. doi:10.1109/EMBC48229.2022.9871471.
29. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. J Hypertens. 2010;28(10):2036-45. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b49fe.
30. Ogedegbe G, Spruill TM, Sarpong DF, Agyemang C, Chaplin W, Pastva A, et al. Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of African Americans: the Jackson Heart Study. Am J Hypertens. 2013;26(8):1011-6. doi:10.1093/ajh/hpt064.
31. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, et al. Is night-time hypertension worse than daytime hypertension? A study on cardiac damage in a general population: the PAMELA study. J Hypertens. 2017;35(3):506-12. doi:10.1097/HJH.0000000000001193.
32. Kim SH, Shin C, Kim S, Kim JS, Lim SY, Seo HS, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension and development of arterial stiffness, left ventricular hypertrophy, and silent cerebrovascular lesions: the KoGES study. J Am Heart Assoc. 2022;11(19):e025641. doi:10.1161/JAHA.122.025641.
33. de la Sierra A, Ruilope LM, Staplin N, Stergiou GS, Williams B. Mortality risks in different subtypes of masked hypertension in the Spanish ambulatory blood pressure monitoring registry. J Hypertens. 2025;43(4):642-8. doi:10.1097/HJH.0000000000003950.
34. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiol Int. 2010;27:1629-51. doi:10.3109/07420528.2010.510230.

35. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J. 2020;41(48):4565-76. doi:10.1093/eurheartj/ehz754.
36. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, Apostolopoulou M, Chapman N, Cross M, et al. Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure. Hypertension. 2018;72:870-3. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11101.
37. Garrison SR, Bakal JA, Kolber MR, Korownyk CS, Green LA, Kirkwood JEM, et al. Antihypertensive medication timing and cardiovascular events and death: the BedMed randomized clinical trial. JAMA. 2025;333(23):2061-72. doi:10.1001/jama.2025.4390.
38. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022;400(10361):1417-25. doi:10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
39. Santa Maria M, Espeche W, Barreda M, Minetto J, Collado S, Staropoli F, et al. Impact of different exercise modalities on blood pressure in patients with nocturnal hypertension. J Hypertens. 2026 Apr 15. doi:10.1097/HJH.0000000000004317.

El cuarto trimestre luego de los trastornos hipertensivos del embarazo: oportunidad de prevención cardiovascular, metabólica y renal en Argentina.

Dra. Tatiana Lemo

Médica cardióloga. Staff en Centro de Hipertensión Arterial, Hospital Universitario Austral. Miembro del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial.

Trastornos hipertensivos del embarazo (THE) y su riesgo cardiovascular futuro

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) ya no deberían considerarse un capítulo exclusivo de la obstetricia: constituyen una de las señales más tempranas de riesgo cardiovascular futuro en la mujer. El embarazo induce adaptaciones fisiológicas, metabólicas y cardiovasculares indispensables para el desarrollo fetal, entre ellas el aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco, la disminución de la resistencia vascular sistémica, la remodelación cardíaca, el aumento de la resistencia a la insulina, la expansión del tejido adiposo y un estado de hipercoagulabilidad. Estos cambios permiten responder a las mayores demandas de la gestación y preparan al organismo materno para el parto, la lactancia y el puerperio (1,2). Sin embargo, estas mismas adaptaciones someten al organismo materno a una verdadera prueba de estrés fisiológico, capaz de desenmascarar una susceptibilidad cardiometabólica previamente silente. Cuando la capacidad de adaptación resulta insuficiente, en presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) previos, una placentación anormal, estrés oxidativo, inflamación o disfunción endotelial, pueden aparecer eventos adversos del embarazo (EAE), entre ellos los THE, la diabetes gestacional, la restricción del crecimiento fetal, el recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG), el desprendimiento prematuro de placenta y el parto pretérmino (1).

Los THE comprenden la hipertensión arterial (HTA) crónica, la hipertensión gestacional (HTAG), la preeclampsia (PEE), la preeclampsia sobreimpuesta, la eclampsia, el síndrome HELLP y la HTA de novo posparto. En conjunto, estos fenotipos afectan entre el 8 y el 10% de los embarazos, con variaciones según la población, y continúan siendo una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal en todo el mundo (3,4).

Históricamente, los THE fueron considerados una complicación exclusivamente obstétrica y su manejo se centraba en el diagnóstico precoz, el control de la presión arterial (PA), la prevención de la eclampsia y la decisión del momento oportuno para finalizar el embarazo. Si bien este enfoque continúa siendo esencial para la salud materna y fetal durante la gestación, en las últimas décadas se produjo un cambio de paradigma: hoy se reconoce que los THE no finalizan con el parto. Muchas mujeres presentan HTA persistente o de novo, crisis hipertensivas, reingresos hospitalarios y proteinuria residual durante el posparto, con

un mayor riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular (ECV), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica (ERC) (5,6-9).

Este cambio de paradigma se sustenta en la evidencia científica generada durante las últimas décadas. En este sentido, el metaanálisis de Wu y colaboradores (2017), que incluyó 22 estudios y 6,4 millones de mujeres con un seguimiento de hasta 39 años, demostró que los THE, especialmente la PEE, se asociaron con un riesgo aproximadamente cuatro veces mayor de insuficiencia cardíaca y cerca del doble de riesgo de enfermedad coronaria, ACV y mortalidad cardiovascular. Estos hallazgos consolidan a la PEE como un marcador temprano de riesgo cardiovascular (CV), cuyas consecuencias pueden manifestarse incluso décadas después del parto (6).

Evento	RR (IC 95%)
Insuficiencia cardíaca	**4,19 (2,09–8,38)**
Enfermedad coronaria	**2,50 (1,43–4,37)**
Accidente cerebrovascular	**1,81 (1,29–2,55)**
Muerte cardiovascular	**2,21 (1,83–2,66)**

Tabla 1. Riesgo relativo de eventos cardiovasculares a largo plazo luego de preeclampsia. Datos adaptados de Wu et al. (2017). RR: riesgo relativo; IC95%.(6)

El riesgo, sin embargo, no se limita a la PEE. Ese mismo año, Tooher y colaboradores, en una cohorte de más de 31.000 mujeres, demostraron que todos los fenotipos de THE se asocian con un mayor riesgo de HTA crónica, ECV, ACV y ERC. Aunque el riesgo fue mayor en la HTAG y la PEE, estos hallazgos respaldan la necesidad de extender el seguimiento posparto a todas las mujeres con antecedentes de THE, independientemente del fenotipo (7).

A esta asociación se suma un claro efecto dosis-respuesta: el riesgo cardiovascular aumenta cuando los THE son precoces, graves, recurrentes, requieren un parto pretérmino o coexisten con otros factores de riesgo cardiovascular, lo que permite identificar a las mujeres que requieren un seguimiento más estrecho y prolongado (5,6,8).

Este riesgo, además, se manifiesta desde etapas muy tempranas del posparto. En una cohorte de más de 120.000 embarazos, las mujeres con antecedentes de THE presentaron mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, ACV e HTA durante los primeros 24 meses, especialmente en el primer mes posparto (9). De manera concordante, el *Nurses' Health Study II*, que incluyó más de 58.000 mujeres inicialmente libres de ECV, demostró una mayor incidencia de HTA crónica, diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia tras una HTAG o PEE (8). Tomados en conjunto, estos dos estudios respaldan la necesidad, posterior a un THE, de un seguimiento precoz y sostenido, orientado tanto a la prevención de eventos cardiovasculares como al reconocimiento y tratamiento oportuno de los FRCV.

Evento cardiovascular	HR ajustado (IC 95%)
Hipertensión arterial crónica	**7,29 (6,57–8,09)**
Miocardiopatía	**2,90 (1,96–4,27)**
Insuficiencia cardíaca	**2,81 (1,90–4,15)**
Enfermedad cardíaca grave	**1,90 (1,54–2,30)**
Enfermedad cerebrovascular	**1,43 (1,07–1,91)**

Tabla 2. Riesgo de eventos cardiovasculares durante los primeros 24 meses luego de un trastorno hipertensivo del embarazo. Datos adaptados de Honigberg et al. (2023). (9)

Las consecuencias de los THE, sin embargo, no son exclusivamente cardiovasculares: el compromiso renal constituye otra secuela relevante que también debe considerarse durante el seguimiento posparto. Kountouris y colaboradores (2021) demostraron que el 32% de las mujeres estudiadas presentaba disfunción renal entre las 6 y 8 semanas posparto, principalmente tras una PEE, aunque también en otros fenotipos de THE (10). Por ello, el seguimiento debe incluir la reevaluación de la creatinina, el filtrado glomerular y la proteinuria según el contexto clínico, aun cuando el embarazo haya finalizado sin complicaciones renales graves aparentes (10).

En paralelo, el ecocardiograma Doppler ha demostrado que puede contribuir a identificar a las pacientes con mayor riesgo de HTA persistente luego de un THE. Giorgione y colaboradores (2022), en un estudio de 211 mujeres con THE, demostraron que la persistencia de HTA en el posparto se asociaba con mayor índice de masa ventricular izquierda, mayor espesor relativo de la pared y alteraciones del *strain* longitudinal global, compatibles con remodelado cardíaco subclínico. Esta combinación de hallazgos permitió predecir la persistencia de HTA. Aunque no justifica su uso rutinario, respalda la realización del ecocardiograma en mujeres con mal control de la PA, sospecha de insuficiencia cardíaca, daño de órgano blanco o riesgo CV elevado (11).

Frente a esta acumulación de evidencia, la American Heart Association (AHA) integró estos hallazgos en un documento de 2021 y reconoció a los EAE, especialmente a los THE, como marcadores precoces de riesgo CV. La historia obstétrica deja así de ser un antecedente exclusivo de los servicios de gineco-obstetricia y pasa a formar parte de la evaluación cardiovascular habitual: preguntar por PEE, HTAG, diabetes gestacional, parto pretérmino o restricción del crecimiento fetal debería ser tan habitual como preguntar por tabaquismo, diabetes, dislipidemia o antecedentes cardiovasculares familiares (5).

En línea con este cambio de paradigma, las guías de práctica clínica coinciden en que los EAE y los THE actúan como potenciadores del riesgo cardiovascular. Si bien no siempre van a modificar el riesgo estimado por las calculadoras convencionales, en particular en mujeres

jóvenes, sí cambian la interpretación clínica del riesgo y orientan hacia un seguimiento más precoz y sostenido, destinado a la prevención cardiovascular a largo plazo (5,12,13,14).

El cuarto trimestre: de la vigilancia posparto a la prevención

Trasladar este cambio de paradigma a la práctica exige replantear el modelo de atención posparto que, durante muchos años, se limitó a una única consulta puerperal, sin un plan estructurado ni un abordaje interdisciplinario. De ahí surge el concepto de cuarto trimestre: extender el cuidado de la mujer más allá del nacimiento, reemplazando la consulta aislada por un seguimiento organizado que comienza antes del alta hospitalaria, incluye el control precoz de la presión arterial (PA) y continúa con una evaluación integral orientada a la prevención cardiovascular a largo plazo (15).

El seguimiento de las mujeres con THE puede organizarse en tres etapas sucesivas, cada una con objetivos específicos. La primera corresponde al puerperio inmediato, el período de mayor riesgo de complicaciones maternas: la PA suele alcanzar un pico entre el tercer y el sexto día posparto, con mayor riesgo de hipertensión severa, síntomas neurológicos, eclampsia, ACV, insuficiencia cardíaca y reingresos hospitalarios. Por ello, el alta debe ser una oportunidad para brindar educación, entregar el diagnóstico por escrito, indicar el tratamiento (compatible con la lactancia), definir los objetivos de PA, enseñar la técnica de medición e informar los signos de alarma. Las pacientes con PEE severa, eclampsia, síndrome HELLP, HTA severa, síntomas neurológicos, disnea, dolor torácico, deterioro de la función renal o necesidad de múltiples fármacos antihipertensivos deberían tener su primer control dentro de las 72 horas posteriores al alta; en ausencia de criterios de severidad, este puede realizarse entre los 7 y 10 días. La segunda etapa, entre las 4 y 12 semanas posparto, permite reevaluar la evolución de la PA (reclasificando como HTA crónica a quienes persisten hipertensas más allá de las 6 semanas, según las guías europeas), así como la función renal, la proteinuria y los FRCV, dando inicio a la estratificación del riesgo cardiovascular a largo plazo. Finalmente, la tercera etapa se centra en el control de la PA, la detección precoz de daño de órgano blanco, el manejo de los factores de riesgo modificables y la derivación a otros especialistas cuando sea necesario (10,12,13,15-18).

Figura 1. Cronograma del seguimiento recomendado durante el cuarto trimestre luego de un trastorno hipertensivo del embarazo (12,15,17,18,21,22).

En cada una de estas etapas, los objetivos de PA deben definirse según la práctica clínica. Las guías locales utilizan como meta inicial mantener valores por debajo de 140/90 mmHg para prevenir la hipertensión severa, con objetivos más estrictos a partir de las 4-6 semanas si la paciente los tolera. Para el seguimiento posterior, el Consenso Argentino de HTA 2025 mantiene el diagnóstico de HTA de consultorio a partir de 140/90 mmHg y jerarquiza las mediciones ambulatorias, así como la evaluación de daño de órgano blanco (DOB) y del riesgo cardiovascular (12).

Alcanzar estos objetivos en forma precoz mejora, además, la evolución de estas pacientes. En el ensayo POP-HT, el automonitoreo domiciliario de la PA con ajuste del tratamiento antihipertensivo logró un mejor control de la PA sistólica y diastólica a los nueve meses en mujeres con PEE o HTAG, junto con una menor velocidad de onda de pulso (VOP) y mayor distensibilidad aórtica, hallazgos que sugieren beneficios que trascienden el control tensional (19).

Este tipo de estrategias también demostró ser factible en la práctica clínica. Roman y colaboradores evaluaron un programa de seguimiento posparto en 157 mujeres con formas graves de THE (hipertensión severa, preeclampsia, síndrome HELLP o eclampsia), que recibían educación, un tensiómetro e indicaciones de automonitoreo antes del alta, con primer control dentro de las 72 horas (presencial o por telemedicina) y ajuste del tratamiento según un algoritmo preestablecido. El 53% fue evaluado dentro de las primeras 72 horas, el

28% alcanzó el objetivo de PA en la primera consulta y el 58% en controles posteriores; el 86% recibió educación, el 89% contaba con un tensiómetro o lo recibió, el 60% requirió ajustes del tratamiento y la tasa de reingreso hospitalario fue del 5%. Estos resultados muestran que el cuarto trimestre puede organizarse mediante un circuito de educación, automonitoreo, controles programados y ajuste precoz del tratamiento (20).

Con el objetivo de facilitar la creación de este tipo de programas, el American College of Cardiology (ACC) desarrolló en 2026 un documento práctico (Toolkit) con herramientas para organizar estas unidades: distintos modelos de atención (presencial o virtual), algoritmos de seguimiento, material educativo para pacientes, recomendaciones para su implementación y métricas de evaluación (21). En la misma línea, Intermountain Health (Estados Unidos) desarrolló en 2025 un modelo en el que toda mujer con THE dispone de un tensiómetro, registra la PA una o dos veces al día durante las primeras dos semanas y tiene una consulta en la primera semana; a las 4-6 semanas se revisa la medicación, la anticoncepción y la lactancia, y se realiza una evaluación metabólica y renal, con criterios de derivación (17,18). Un seguimiento integral en esta etapa debería incluir además el riesgo de recurrencia en futuros embarazos, la indicación de aspirina en gestaciones futuras, la salud mental, el estilo de vida, el control de peso y la transición hacia el seguimiento cardiovascular a largo plazo (4,15,16,21).

Figura 2. Componentes de un programa integral de seguimiento durante el cuarto trimestre (12,15,17,18,21,22).

Estas iniciativas también encuentran respaldo en las recomendaciones europeas. Las guías de la European Society of Hypertension (ESH) 2023 y de la European Society of Cardiology (ESC) 2024 coinciden en destacar la necesidad de un abordaje multidisciplinario de las

mujeres con mayor riesgo cardiovascular durante el embarazo y el posparto. En particular, la ESC incorpora el concepto de *Pregnancy Heart Team*, un equipo integrado por obstetras, cardiólogos y otros especialistas que participa desde el embarazo en la estratificación del riesgo, el tratamiento y la planificación del seguimiento. Este modelo facilita una transición organizada hacia el cuarto trimestre y el seguimiento cardiovascular a largo plazo [ESH 2023, ESC 2024].

A pesar de esta sólida evidencia, persisten limitaciones importantes. Aún faltan ensayos aleatorizados con seguimiento suficiente para demostrar que las intervenciones posparto reducen eventos CV duros a largo plazo, y también se necesitan estudios de implementación y costo-efectividad, y datos de nuestro país. Sin embargo, la ausencia de resultados a largo plazo no justifica postergar el desarrollo de programas de seguimiento: ya sabemos que el riesgo comienza temprano, que la pérdida de seguimiento es frecuente y que el automonitoreo y la titulación activa mejoran el control de la PA y los marcadores vasculares (13,19,20,22).

Realidad argentina y propuesta de un seguimiento posible

Llevar todo este marco conceptual a nuestro medio plantea desafíos propios. En Argentina, el principal obstáculo no es la falta de evidencia, sino cómo trasladarla a la práctica cotidiana. Contamos con centros de alta complejidad y un desarrollo creciente de la cardio-obstetricia, pero la atención continúa siendo heterogénea y frecuentemente fragmentada entre obstetricia, clínica médica, cardiología y nefrología, entre otras especialidades. Muchas mujeres reciben al alta la indicación general de "controlarse", pero sin turno programado precoz, sin la posibilidad de adquirir un tensiómetro validado, sin educación clara sobre pautas de alarma y sin una derivación establecida.

Esta heterogeneidad se refleja también en la evidencia local, que todavía es limitada: existen iniciativas en desarrollo en centros privados, públicos y universitarios, pero no contamos con un modelo nacional estandarizado ni con protocolos de seguimiento validados. Esto, sin embargo, no debería impedir avanzar: más que replicar exactamente un modelo extranjero, cada institución puede construir un circuito adaptado a sus recursos.

Uno de los principales desafíos para implementar estos programas es la adherencia al seguimiento posparto, un problema que no es exclusivo de nuestro país: el Consenso ACC 2026 señala que solo entre el 50 y el 60% de las mujeres de alto riesgo asisten a los controles luego del alta, y propone modelos integrales que combinan telemedicina, educación y comunicación fluida entre los profesionales involucrados (22). En Argentina, este desafío puede ser mayor por las diferencias regionales en el acceso a turnos y la disponibilidad de especialistas; si bien la telemedicina creció en los últimos años, su implementación sigue siendo heterogénea.

Ante este panorama, una estrategia posible es contar con referentes o coordinadores de las unidades de seguimiento, cuya función sería mantener el contacto con la paciente, supervisar los registros de PA, facilitar los turnos y las derivaciones, y evitar que se pierda del sistema en una etapa en la que la consulta médica se ve dificultada por las exigencias del cuidado del recién nacido.

Junto con esta figura de coordinación, resulta clave redefinir el rol del cardiólogo desde etapas más tempranas del embarazo. Diversos expertos en cardio-obstetricia sostienen que el cardiólogo debe incorporarse desde el inicio de la gestación, especialmente en mujeres con factores de riesgo cardiovascular o antecedentes de EAE, no como un "pase de mano" en el que el obstetra deja de participar y el cardiólogo recibe a la paciente. El modelo más adecuado es un trabajo conjunto y sinérgico, iniciado idealmente desde la etapa preconcepcional en mujeres con HTA o ECV, que continúa durante el embarazo y luego en el puerperio.

Finalmente, para sostener esta estrategia en el tiempo, todo protocolo de seguimiento debe acompañarse de métricas de calidad, que pueden ser tan simples como el porcentaje de pacientes con THE que egresan con diagnóstico y plan escrito; el acceso a un tensiómetro; el contacto dentro de las 72 horas en casos severos; la consulta entre los 7 y 10 días; el control a las 4-6 semanas y a los tres meses; la evaluación de la función renal y la proteinuria; la derivación a otras especialidades; la evaluación de la anticoncepción y la salud mental; y la visita entre los 6 y 12 meses (21,22). Estas métricas no implican un trabajo dificultoso, pero requieren una decisión institucional, responsables o coordinadores definidos y una revisión periódica de los resultados.

Conclusiones

El cuarto trimestre luego de un THE representa una oportunidad única de prevención cardiovascular, renal y metabólica que no debería desaprovecharse: los modelos estructurados de seguimiento, el automonitoreo domiciliario de la PA y el ajuste precoz del tratamiento antihipertensivo mejoran su control y favorecen un remodelado vascular más saludable. Ninguna de estas estrategias, sin embargo, será suficiente si la paciente no recibe una educación adecuada antes del alta: debe comprender que el seguimiento no finaliza con el parto y que, por haber presentado un THE, requiere controles sostenidos en el tiempo, aun en ausencia de síntomas. El objetivo no es generar preocupación, sino promover la adherencia y aprovechar esta etapa como una verdadera oportunidad de prevención.

La implementación de estos programas debe ser rigurosa, pero también adaptarse a la realidad de cada sistema de salud. No todos los centros podrán desarrollar una clínica específica de hipertensión posparto, pero todos pueden organizar un circuito asistencial que incluya identificación antes del alta, educación, automonitoreo de la PA, controles programados, criterios de derivación y evaluación integral del riesgo cardiovascular, renal y

metabólico; del mismo modo, preguntar por antecedentes de THE debería incorporarse a la evaluación cardiovascular habitual de toda mujer, al igual que los factores de riesgo tradicionales. El desafío ya no es demostrar que estas mujeres tienen mayor riesgo cardiovascular , ya que la evidencia ya es contundente, sino garantizar que ninguna pierda el seguimiento luego del parto: el parto no debería marcar el final del cuidado, sino el comienzo de una estrategia de prevención que acompañe a la mujer durante toda su vida.

Bibliografía

1. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
2. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation. 2014;130(12):1003-1008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
3. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2022;27:148-169. doi:10.1016/j.preghy.2021.09.008.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin No. 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891.
5. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Circulation. 2021;143(18):e902-e916. doi:10.1161/CIR.0000000000000961.
6. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(2):e003497. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
7. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. Hypertension. 2017;70(4):798-803. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09246.
8. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Maternal Cardiovascular Disease Risk Factor Development: An Observational Cohort Study. Ann Intern Med. 2018;169(4):224-232. doi:10.7326/M17-2740.
9. Ackerman-Banks CM, Lipkind HS, Palmsten K, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases within 24 months postpartum. Am J Obstet Gynecol. 2023;229(1):65.e1-65.e15. doi:10.1016/j.ajog.2023.03.015.
10. Kountouris E, Clark K, Kay P, et al. Postnatal assessment for renal dysfunction in women with hypertensive disorders of pregnancy: a prospective observational study. J Nephrol. 2021;34(5):1641-1649. doi:10.1007/s40620-021-01134-7.
11. Giorgione V, Khalil A, O'Driscoll J, Thilaganathan B. Peripartum Screening for Postpartum Hypertension in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy. J Am Coll Cardiol. 2022;80(15):1465-1476. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.028.
12. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2025. Rev Fed Arg Cardiol. 2025;54(Supl 6):5-64.
13. Lewey J, Beckie TM, Brown HL, et al. Opportunities in the Postpartum Period to Reduce Cardiovascular Disease Risk After Adverse Pregnancy Outcomes: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2024;149(7):e330-e346. doi:10.1161/CIR.0000000000001212.

14. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J. 2021;42(10):967-984. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. Obstet Gynecol. 2018;131(5):e140-e150. doi:10.1097/AOG.0000000000002633.
16. Hauspurg A, Countouris ME, Catov JM. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence Guide Postpartum Management? Curr Hypertens Rep. 2019;21(12):96. doi:10.1007/s11906-019-0999-7.
17. Intermountain Health. Postpartum Follow Up in Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. Intermountain Health; 2025.
18. Intermountain Health. Postpartum Follow Up of Patients With Hypertensive Disorders of Pregnancy: Care Process Model. Intermountain Health; May 2025.
19. Kitt J, Biasiolli L, Krasner S, et al. Impact of Blood Pressure Self-Management on Vascular Remodeling After Hypertensive Pregnancy. Hypertension. 2025;82:1938-1947. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.24854.
20. Roman A, Faircloth E, Tortora J, et al. Implementation and Integration of a Hospital-Wide Postpartum Hypertension Clinic. Womens Health Rep (New Rochelle). 2025;6(1). doi:10.1089/whr.2024.0149.
21. American College of Cardiology. Post-Partum Hypertension Clinical Toolkit. Reproductive Health, Cardio-Obstetrics and Prevention of Cardiovascular Disease Sections. American College of Cardiology; 2025.
22. Lindley KJ, Bello NA, Berlacher KL, et al. Optimization of Postpartum Care for Patients With and at Risk for Premature and Long-Term Cardiovascular Disease: 2026 ACC Expert Consensus Decision Pathway. J Am Coll Cardiol. 2026. doi:10.1016/j.jacc.2025.11.001.
23. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health. Circulation. 2022;146(5):e18-e43. doi:10.1161/CIR.0000000000001078.
24. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists. Circulation. 2018;137(24):e843-e852. doi:10.1161/CIR.0000000000000582.

RESÚMENES DE TRABAJOS PREMIADOS en el 2° Congreso de Prevención, Cardiometabolismo e Hipertensión Arterial - 2025

Durante el 2° Congreso de Prevención, Cardiometabolismo e Hipertensión Arterial-2025, se otorgó el Premio Prof. Dr. Luis Moledo a los mejores trabajos de investigación en las categorías de investigación básica y clínica. Esta distinción es una de las actividades principales de nuestro Consejo y ha sido entregada en las reuniones anuales del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, manteniéndose en esta reunión interconsejos de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). El premio tiene como objetivo fomentar la investigación, la excelencia académica y el intercambio de experiencias en el campo de la hipertensión arterial en todo el país. A continuación, se presenta un resumen de ambos trabajos para ser incluidos en nuestro boletín informativo.

Premio Moledo 2025 al Mejor Trabajo en Investigación Básica: Participación del anión cloruro y los canales CLC en el daño renal inducido por sal en ratas wistar

María J. Rudi[1]; Nicolás M. Kouyoumdzian[1, 2]; Melanie C. Kim[1]; Natalia L. Rukavina Mikusic[1, 2]; Hyun J. Lee[1]; Marisa Moriondo[2]; Beatriz Perazzi[3]; Marcelo R. Choi[1, 2, 4].

1Universidad de Buenos Aires (UBA). Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB). Departamento de Ciencias Biológicas, Cátedra de Anatomía e Histología. Buenos Aires, Argentina. 2CONICET-UBA, Instituto Alberto C. Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET). Buenos Aires, Argentina. 3UBA. FFyB. Departamento de Análisis Clínicos, Cátedra de Química Clínica. Buenos Aires, Argentina. 4Fundación H.A. Barceló, Instituto Universitario de Ciencias de Salud. CABA, Argentina.

Introducción

El consumo excesivo de cloruro de sodio (NaCl) en la dieta es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y daño de órgano blanco. En el riñón, la sobrecarga salina induce estrés oxidativo e inflamación, independientemente del valor de la presión arterial. Los estudios clínicos sugieren que la presión arterial no se incrementa con una dieta alta en Na^+ en ausencia de Cl^- (1-3), dado que el bicarbonato de sodio no tiene el mismo efecto presor que el NaCl en personas hipertensas (2, 4). Otros estudios sugieren que el cloruro puede tener un rol más específico en la hipertensión arterial "sal sensible", independientemente del efecto hipertensógeno del Na^+ (5-9).

Nuestro grupo de trabajo ha demostrado la presencia de efectos proinflamatorios y profibróticos agudos y crónicos que una sobrecarga de NaCl provoca en el riñón (10-13). Una dieta alta en NaCl induce la activación del gen del angiotensinógeno, mayor síntesis de angiotensina II renal y aumento del estrés oxidativo que conducen al desarrollo de hipertensión (14-16). Sin embargo, hasta el presente no están descriptos ni esclarecidos los posibles efectos dañinos de una sobrecarga de Cl^- en el riñón, y si sus efectos son independientes de la presencia del Na^+.

Por otra parte, se sabe que los canales de Cl^- regulan estrechamente las concentraciones de este anión tanto en el compartimento intracelular como extracelular. Los canales de cloruro (ClCs) constituyen una gran familia de canales dependientes de voltaje y son los más involucrados en el desarrollo de la hipertensión arterial (17-22). Este trabajo se centra en el estudio de la expresión de los canales ClC-5 y ClC-K1 como partícipes necesarios para que el anión Cl^- estimule el desarrollo de una respuesta inflamatoria y oxidativa renal de los animales sometidos a sobrecarga crónica de NaCl.

Objetivo

El **objetivo** fue evaluar si el Cl^-, además del Na^+, estaría involucrado en la respuesta inflamatoria y oxidativa renal y en el desarrollo de HTA, sobre los siguientes parámetros:

- PAS.
- Parámetros urinarios y de función renal.
- Marcadores de estrés oxidativo e inflamación en el riñón, incluyendo componentes del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA: AT_1R y AT_2R).
- Expresión de canales de cloruro ClC-K1 y ClC-5.

Materiales y Métodos

Animales y dietas

Ratas Wistar machos fueron divididas en dos grupos: Control (C, n=5) y NaCl (n=20), que bebieron agua corriente *ad libitum* y consumieron diferentes dietas equimolares. A la sexta semana, el grupo NaCl se dividió en cuatro grupos (NaCl, NaCl – C, NaCl – Na y NaCl – Cl) con la finalidad de corroborar que el daño observado a las 6 semanas en el grupo NaCl disminuye o se atenúa al reemplazar el catión sodio o el anión cloruro (**Figura 1**).

Las dietas fueron elaboradas por la Cátedra de Tecnología Farmacéutica II de la FFyB de la UBA.

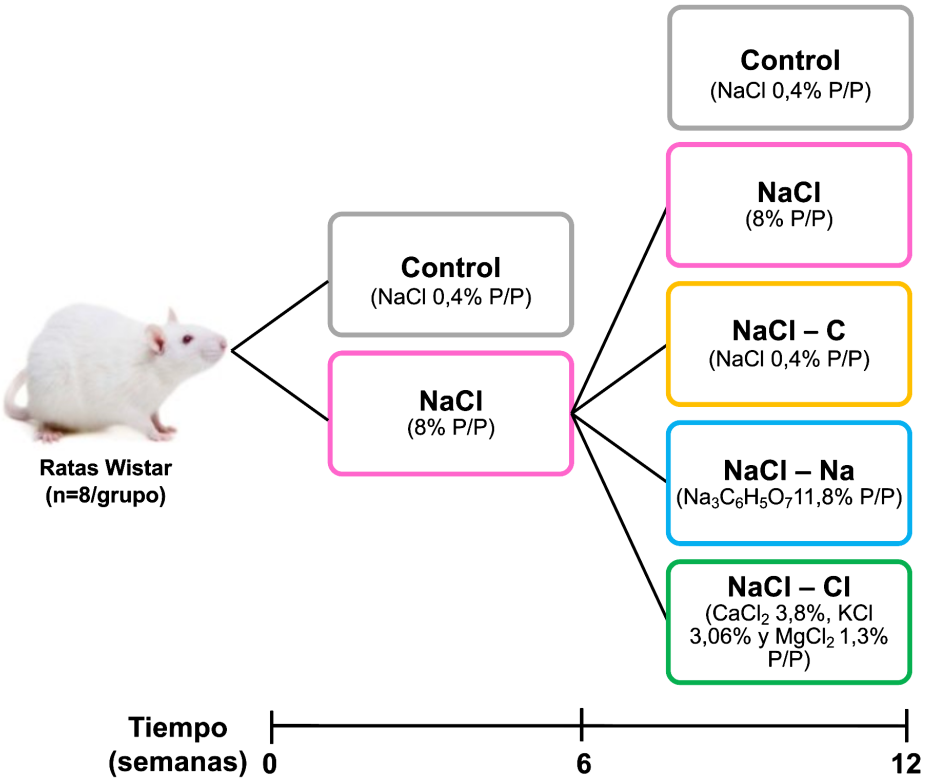


Figura 1. Dietas administradas durante las 12 semanas de protocolo.

Determinación de la presión arterial sistólica

La PAS se determinó a tiempo 0 (basal), 1, 3, 6, 9 y 12 semanas mediante el método pletismográfico en la cola de la rata.

Determinación de parámetros urinarios, plasmáticos y evaluación de la funcionalidad renal excretora

Al cabo de las 12 semanas de dieta, los animales se alojaron en jaulas metabólicas durante dos días: uno de aclimatación y otro de recolección de orina de 24 horas para medir la diuresis, las concentraciones urinarias de Na^+ y Cl^- (mEq/L) y creatinina (mg/dL).

El día del sacrificio, luego de obtener el peso corporal final y bajo anestesia, se extrajo sangre del seno retroocular. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de Na^+, Cl^-, creatinina, glucosa y urea mediante un autoanalizador. La osmolaridad plasmática (mOsm/kg) se estimó como:

Osmolaridad plasmática (mOsm/kg) =
2 x natremia (mEq/L) + 1/18 x glucemia (mg/dL) + 1/6 x uremia (mg/dL)

Se calculó el ClCr según:

ClCr = (UCr x VU)/PLCr

Para estudiar la función tubular, se calcularon la carga filtrada (CF), la excreción urinaria (EU) y la excreción fraccional (EF) de los diferentes iones, a partir de las siguientes fórmulas estándares:

CFNa = ClCr x natremia	**CFCl =** ClCr x cloremia
EUNa = diuresis x natruria	**EUCl =** diuresis x cloruria
RTNa = CFNa – EUNa	**RTCl =** CFCl – EUClCl
EFNa = (EUNa/CFNa) x 100	**EFCl =** (EUCl/CFCl) x 100

La diuresis, ClCr, CF y EU se normalizaron por el PC de cada rata y se expresan en mL/día/kg, mL/min/100 g o mEq/día/kg, mientras que la EF se expresa en porcentaje (%).

Sacrificio, extracción de riñones y procesamiento de muestras

Bajo anestesia, se extrajeron mediante laparotomía abdominal ambos riñones. Se disecó la corteza renal, que se homogenizó en buffer fosfato salino (7,6 mM KH_2PO_4, 42,4 mM K_2HPO_4, 150 mM NaCl, pH: 7,40) y se centrifugó a 600 g durante 20 minutos a 4°C. En los sobrenadantes se determinaron las especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS). La expresión proteica de los canales de cloruro, los marcadores de inflamación y los componentes del SRAA se determinaron mediante la técnica de Western Blot en homogenatos de corteza renal. El contenido proteico se midió por el método de Lowry (23).

Histología renal

Los riñones se fijaron en formaldehído al 10% para seguir posteriormente con la técnica histológica convencional: inclusión en parafina, cortes de 5-7 µm de espesor con un micrótomo y coloración con hematoxilina-eosina (H-E). Los preparados histológicos fueron analizados cualitativamente con un microscopio óptico Nikon E400 (Nikon Instrument Group, Melville, Nueva York, EE. UU.).

Determinación del contenido de colágeno renal mediante tinción con Sirius Red

El contenido de colágeno en la corteza renal se determinó mediante la técnica de tinción con Sirius Red. A todos los animales se les realizó un corte sagital del riñón izquierdo; los tejidos se fijaron en una solución de formaldehído al 10% en buffer PBS (pH: 7,20), se incluyeron en parafina y se realizaron secciones de 3 µm de espesor. Las secciones de tejido renal se desparafinaron y se rehidrataron mediante una serie de soluciones graduadas de etanol/agua. Los núcleos de las células se tiñeron con hematoxilina durante 8 minutos y luego se realizaron lavados durante 10 minutos para eliminar el excedente. Luego, se realizó la tinción con Sirius Red durante 1 h. Los preparados se lavaron con agua acidificada y se

deshidrataron con etanol al 100%. Se montaron y se observaron con un microscopio óptico Nikon E400 (Nikon Instrument Group, Melville, Nueva York, EE. UU.). La presencia de colágeno en el tejido renal se cuantificó como el porcentaje de tinción positiva por área en 20 campos elegidos al azar. La evaluación de los datos se realizó utilizando el software analizador de imágenes ImageJ (NIH, Bethesda, Maryland, EE. UU.).

Determinación de TBARS

El ensayo se basó en un método descripto previamente (24). Las muestras se mezclaron con 3% (p/v) de dodecil sulfato de sodio (SDS) 0,1 N HCl, 10% peso en volumen (p/v) de ácido fosfotúngstico y 0,7% (p/v) de ácido 2-tiobarbitúrico, y se calentaron durante 45 min en agua hirviendo. Los TBARS se extrajeron con 2 ml de n-butanol y se detectaron fluorométricamente (λ_{ex}: 515 nm; λ_{em}: 555 nm). Los resultados se expresaron en nmol de TBARS de equivalentes de malondialdehído (MDA)/mg de proteína.

Western Blot

Se diluyeron 120 µg de proteínas en buffer de muestra conteniendo azul de bromofenol y β-mercaptoetanol y se separaron mediante electroforesis en geles de acrilamida en condiciones desnaturalizantes (SDS 10%) durante 90 min a 140V en buffer de corrida (Tris-base 0,25 M, glicina 1,92 M, SDS 0,1%, pH=8,3). Luego, las proteínas se electrotransfirieron a una membrana de nitrocelulosa a 300 miliamperes durante 50 min a 4°C en buffer de transferencia (Tris-base 0,25 M, glicina 1,92 M, metanol 20%). Posteriormente, las membranas se bloquearon durante 1 h a temperatura ambiente con leche en polvo descremada 3% diluida en buffer tris salino (TBS)-Tween (Tris-HCl 0,07M, NaCl 0,9%, Tween 20 0,1%, pH=8). Se incubaron durante toda la noche a 4°C con los anticuerpos primarios correspondientes, los cuales se diluyeron 1:1000 en buffer fosfato salino (PBS). Después de 1 h de incubación con los respectivos anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa de rabanito (1:2000) y 1 h de incubación con Estreptavidina-Peroxidasa (1:2000), las proteínas se revelaron utilizando un kit de quimioluminiscencia (Solución de Ácido Cumárico 15 mg/mL DMSO (dimetilsulfóxido) y Solución de Luminol 44 mg/mL DMSO). Las bandas obtenidas fueron analizadas utilizando el programa ImageJ. Los resultados se normalizaron a los valores de GAPDH.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media ± error estándar de la media (EEM). Se realizó un ANOVA de dos vías y el test de Tukey, empleando el programa GraphPad Prism, versión 10.2.3 (GraphPad Software, San Diego, California, EE. UU.). Las diferencias con un valor $p<0,05$ fueron consideradas estadísticamente significativas (*).

Consideraciones éticas

El protocolo experimental fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la FFyB de la UBA bajo la resolución N°1881/2019. Los procedimientos fueron realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio".

Resultados

Evaluación temporal de la presión arterial sistólica

Las ratas del grupo C se mantuvieron normotensas durante las 12 semanas de tratamiento. En cambio, en el grupo NaCl la PAS aumentó desde de la primera semana*. A las semanas 9 y 12, se observó que el grupo NaCl alcanzó valores de presión arterial significativamente mayores en comparación con el grupo NaCl – Cl*. Este último, a su vez, presentó niveles significativamente más elevados que los grupos NaCl – Na y NaCl – C*. Estos dos últimos grupos alcanzaron, en la semana 12, valores de PAS superiores a los del grupo C* (**Tabla 1**).

Presión arterial sistólica (mmHg)					
	Control	NaCl	NaCl – C	NaCl – Na	NaCl – Cl
Semana 0	119±6	115±6	115±6	115±6	115±6
Semana 1	122±2	136±5	136±5	136±5	136±5
Semana 3	126±1	**149±7***§	**149±7***§	**149±7***	**149±7***§
Semana 6	123±2	**156±6***§	**156±6***§	**156±6**$^{*\$\Delta\S}$	**156±6**$^{*\&\S}$
Semana 9	120±7	**160±12***§	**131±2**$^{\$\S\#}$	**135±6**$^{\$}$	149±10
Semana 12	127±2	**169±10***§	**139±6**$^{*\$\S}$	**140±2**$^{*\$\S}$	**161±8**$^{*\Delta\&\S}$

Tabla 1. Evolución temporal de la presión arterial sistólica. Los valores se indican como promedio ± EEM (n=5 animales por grupo). C= control; Cl= cloro; Na= sodio; NaCl= cloruro de sodio. *p<0,05 vs Control; $^{\$}p$<0,05 vs NaCl; $^{\Delta}p$<0,05 vs NaCl – C; $^{\&}p$<0,05 vs NaCl – Na; $^{\S}p$<0,05 vs t=0; $^{\#}p$<0,05 vs t=6.

Parámetros urinarios

En cuanto a los parámetros urinarios, la creatininuria disminuyó en los grupos NaCl, NaCl – Na y NaCl – Cl en relación con el grupo C, mientras que la natriuria se incrementó en los grupos con dieta alta en sodio (NaCl y NaCl – Na) y se redujo en el grupo NaCl-Cl. Por su parte, la cloruria se incrementó en los grupos con dieta alta en cloro (NaCl y NaCl – Cl). El índice natriuria/cloruria, que evalúa la equimolaridad urinaria entre los dos iones, se redujo significativamente en el grupo NaCl – Cl con respecto a los otros tres (**Tabla 2**).

	Control	NaCl	NaCl – C	NaCl – Na	NaCl – Cl
Creatininuria (mg/dL)	214,5±43,69	**129,8±7,59***	156,74±32,78	**128,8±7,5***	**113,2±11,81***
Natriuria (mEq/L)	48,75±10,5	**157±29,14***	**31±6,51$**	**266±29*$Δ**	**10,6±1,69*$Δ&**
Cloruria (mEq/L)	73±13,96	**200±29,5***	59,2±20,12$	189,8±60,29	**328±37,22*$Δ**
Índice urinario Na^+/Cl^-	0,66±0,03	0,79±0,1	0,68±0,16	2,31±0,76	**0,3±0,04*$Δ&**

Tabla 2. Parámetros urinarios y plasmáticos. Los valores se indican como promedio ± EEM (n=5 animales por grupo). C= control; Cl= cloro; Na= sodio; NaCl= cloruro de sodio. *$p<0,05$ vs Control; $^{\$}p<0,05$ vs NaCl; $^{\Delta}p<0,05$ vs NaCl-C; $^{\&}p<0,05$ vs NaCl-Na.

Parámetros de funcionalidad renal excretora

La diuresis fue significativamente mayor en los grupos experimentales en comparación con el grupo C*. El ClCr no mostró variaciones significativas entre los distintos grupos. La EUNa se incrementó en los grupos NaCl y NaCl – Na en relación con los otros tres grupos*. Asimismo, la EUCl fue mayor en los grupos NaCl, NaCl – Na y NaCl – Cl en comparación con los otros dos grupos* (**Tabla 3**).

	Control	NaCl	NaCl – C	NaCl – Na	NaCl – Cl
Diuresis (mL/día/kg)	18,22±4,49	**27,52±2,49***	24,59±5,41	**24,57±1,93***	**28,53±3,32***
ClCr (mL/día/100g)	2,03±0,44	2,42±0,29	2,32±0,42	2,51±0,41	2,34±0,20
EUNa (mEq/día/kg)	1,51±0,19	**10,26±2,2***	**1,44±0,41$**	**14,08±1,86*Δ**	**0,64±0,05*$&**
EUCl (mEq/día/kg)	2,27±0,2	**12,92±2,31***	**2,13±0,24$**	**10,15±3,33Δ**	**20,18±1,63*$Δ&**

Tabla 3. Parámetros de función renal excretora. Los valores se indican como promedio ± EEM (n=5 animales por grupo). C= control; Cl= cloro; ClCr= Clearance de creatinina; EU= Excreción urinaria; Na= sodio; NaCl= cloruro de sodio. *$p<0,05$ vs Control; $^{\$}p<0,05$ vs NaCl; $^{\Delta}p<0,05$ vs NaCl-C; $^{\&}p<0,05$ vs NaCl-Na.

Características histológicas del parénquima renal

En la **Figura 3** se muestran microfotografías representativas de las características histológicas del parénquima renal, teñidas con H-E correspondientes a los 5 grupos experimentales. El análisis histológico cualitativo mostró que los animales de los grupos NaCl y NaCl – Cl presentaron modificaciones tubulointersticiales más pronunciadas, caracterizadas por dilatación tubular, en comparación con el grupo C a las 12 semanas de tratamiento. Además, en ambos grupos también se evidenció una mayor dilatación del espacio urinario con respecto al grupo C. En los grupos NaCl – C y NaCl – Na, las alteraciones observadas fueron menos pronunciadas en comparación con los demás grupos experimentales.

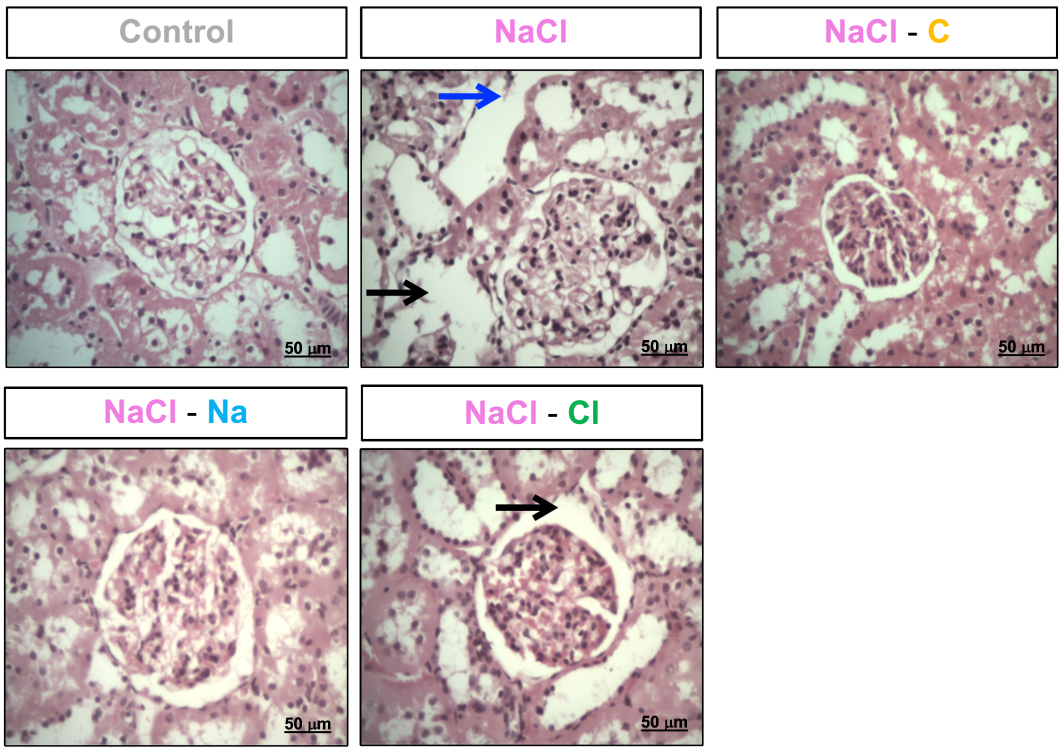


Figura 3. Imágenes histológicas representativas del parénquima renal teñidas con H-E. C= control; Cl= cloro; Na= sodio; NaCl= cloruro de sodio. Flechas negras: dilatación del espacio urinario; flechas azules: modificaciones tubulointersticiales. Barra de escala= 50 µm (Aumento total: 400X).

Características histológicas del estroma pericorpuscular renal

La **Figura 4** muestra imágenes histológicas representativas de secciones de corteza renal de cada grupo de ratas teñidas con Sirius Red. Los grupos NaCl y NaCl – Cl presentaron una mayor densidad de fibras de colágeno teñidas de color rojo a las 12 semanas de tratamiento.

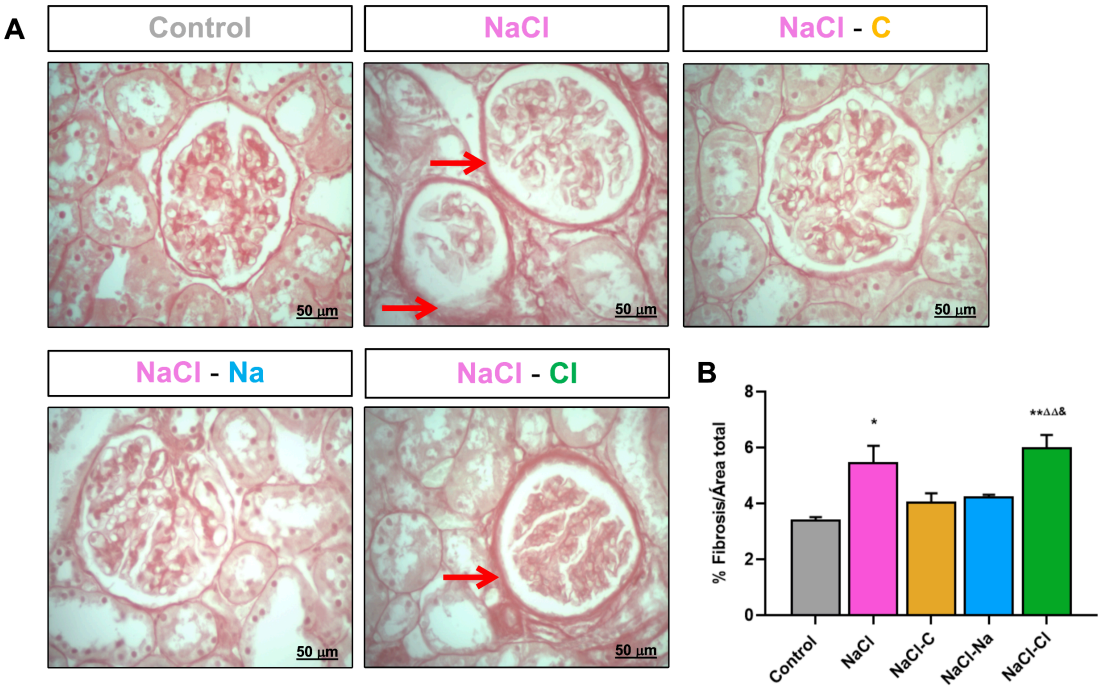


Figura 4. Cuantificación de la fibrosis renal mediante tinción con Sirius Red. **(A)** Microfotografías representativas de secciones del parénquima renal teñidas con Sirius Red. **(B)** Cuantificación del área de fibrosis (% del área positiva para Sirius Red). *Flechas rojas*: mayor densidad de fibras de colágeno. Barra de escala = 50 µm (Aumento total: 400X). Los valores se expresan como promedio ± EEM (n=5). C=control; Cl=cloro; Na=sodio; NaCl=cloruro de sodio. *$p<0,05$ vs grupo Control; **$p<0,01$ vs grupo Control; $^{\Delta\Delta}p<0,01$ vs NaCl – C; $^{\&}p<0,05$ vs NaCl – Na.

Producción de TBARS

La producción de TBARS en la corteza renal aumentó en los grupos experimentales en comparación con el grupo Control (**Figura 5**).

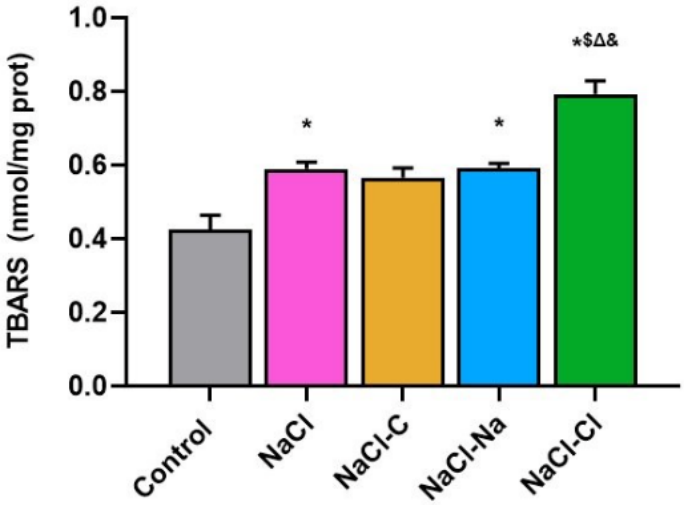


Figura 5. Producción de TBARS en corteza renal. C= control; Cl= cloro; Na= sodio; NaCl= cloruro de sodio. *p<0,05 vs Control; $^{\$}p$<0,05 vs NaCl; $^{\Delta}p$<0,05 vs NaCl – C; $^{\&}p$<0,05 vs NaCl – Na.

Expresión de proteínas

En el análisis por Western Blot mostró un aumento en los niveles de expresión proteica de NF-kB, TGF-β, AT_1R y ClC-K1 en los grupos NaCl y NaCl – Cl* (**Figura 6, 7** y **8**, respectivamente). Los niveles de expresión proteica de AT_2R no se modificaron en ninguno de los grupos experimentales en comparación con el grupo C (**Figura 7**). Asimismo, los niveles de expresión de ClC-5 fueron mayores en los animales tratados con NaCl – Cl* (**Figura 8**).

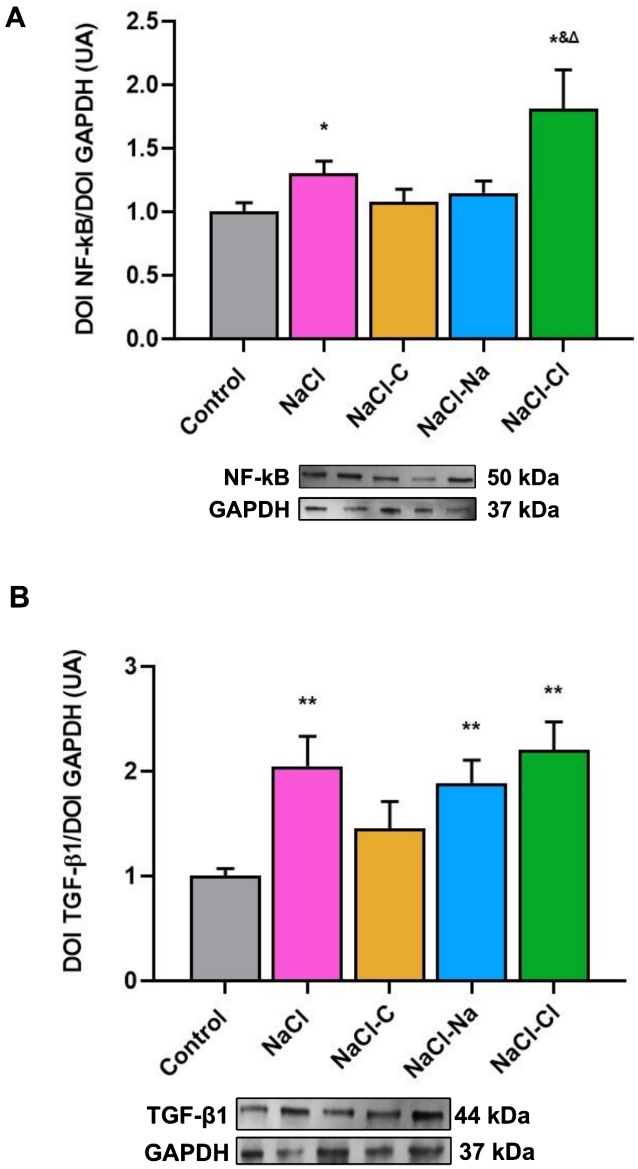


Figura 6. Expresión de marcadores de inflamación en corteza renal. **(A)** Niveles de expresión proteica del Factor nuclear kappa B (NF-kB). **(B)** Niveles de expresión de Factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1). Las densitometrías de los blots se expresan en unidades arbitrarias (UA). Los valores se presentan como promedio ± EEM (n=5 animales por grupo). C= control; Cl= cloro; DOI= Densidad óptica integrada; Na= sodio; NaCl= cloruro de sodio. *p<0,05 vs grupo Control; **p<0,01 vs Control; $^{\Delta}p$<0,05 vs NaCl – C; $^{\&}p$<0,05 vs NaCl – Na.

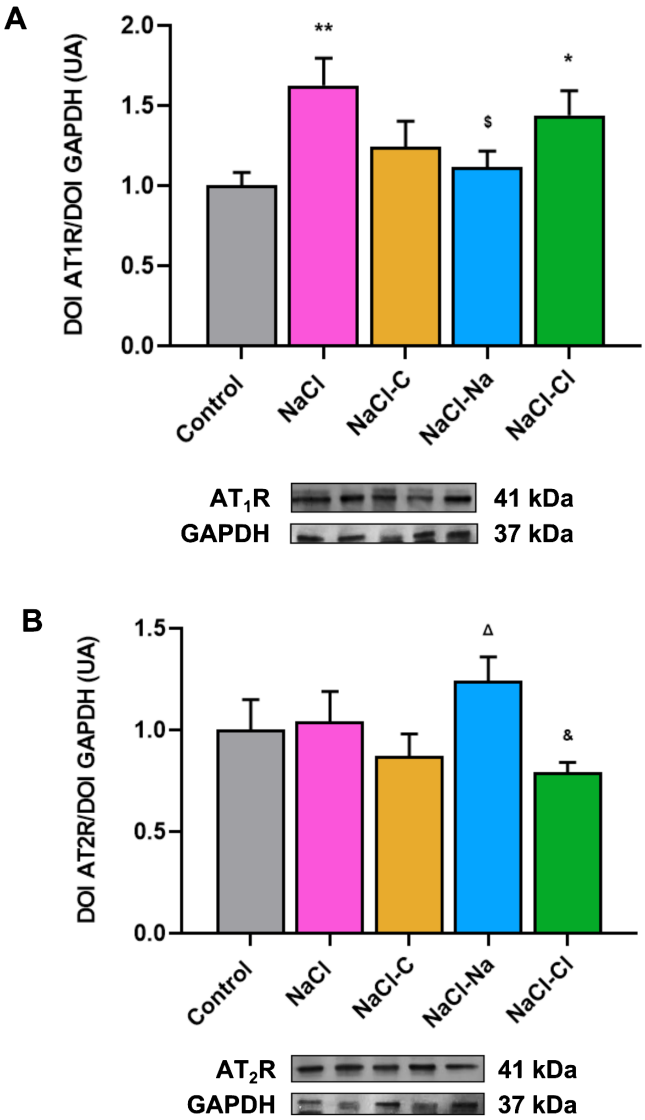


Figura 7. Expresión de componentes del sistema renina-angiotensina en corteza renal. **(A)** Niveles de expresión del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1R). **(B)** Niveles de expresión del receptor de angiotensina II tipo 2 (AT_2R). Las densitometrías de los blots se expresan en UA. Los valores se presentan como promedio ± EEM (n=5 animales por grupo). C= control; Cl= cloro; DOI= Densidad óptica integrada; Na= sodio; NaCl= cloruro de sodio. *p<0,05 vs Control; **p<0,01 vs Control; $^{\$}p$<0,05 vs NaCl; $^{\Delta}p$<0,05 vs NaCl-C; $^{\&}p$<0,05 vs NaCl-Na.

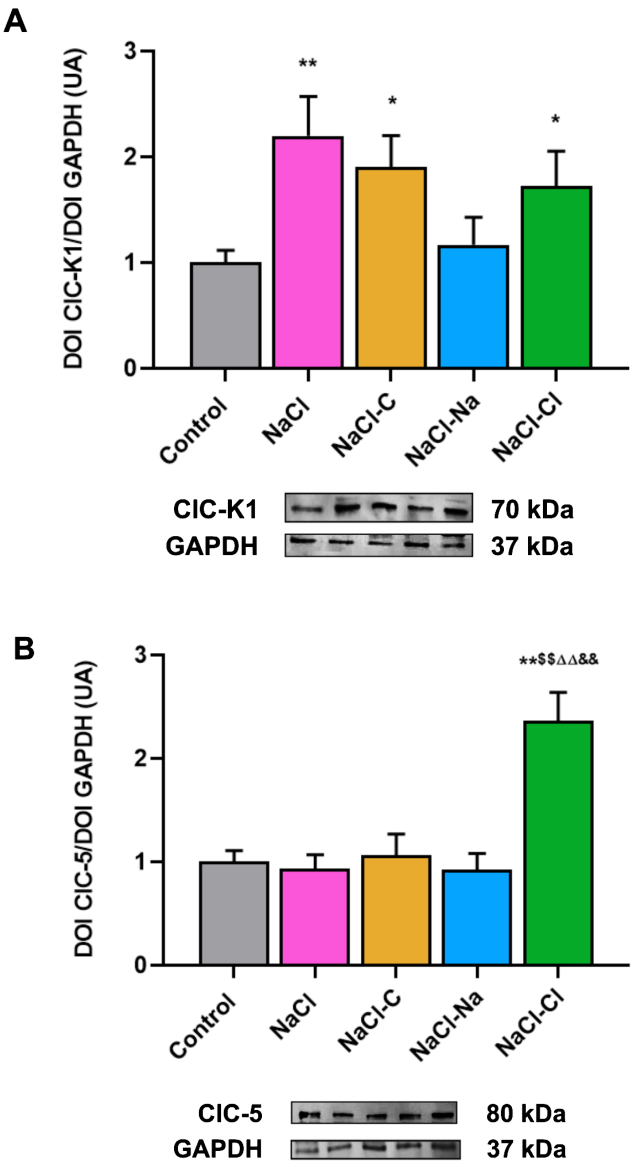


Figura 8. Expresión de ClC-5 y ClC-K1 en corteza renal. **(A)** Niveles de expresión proteica del canal ClC-5. **(B)** Niveles de expresión proteica del canal ClC-K1. Las densitometrías de los blots se expresan en UA. Los valores se presentan como promedio ± EEM (n=5 animales por grupo). C= control; Cl= cloro; DOI= Densidad óptica integrada; Na= sodio; NaCl= cloruro de sodio. *$p<0,05$ vs Control; **$p<0,01$ vs Control; $^{\$\$}p<0,01$ vs NaCl; $^{\Delta\Delta}p<0,01$ vs NaCl-C; $^{\&\&}p<0,01$ vs NaCl-Na.

Discusión

Evolución temporal de la presión arterial sistólica

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la sobrecarga crónica de NaCl induce HTA en ratas Wistar. Sin embargo, nuestros resultados sugieren un rol diferencial de los iones que componen a la sal: el grupo NaCl – Cl presentó valores tensionales mayores a 140 mmHg, superiores a los del grupo NaCl – Na. Esto indica que el Cl^- podría tener un papel más determinante en la fisiopatología de la hipertensión sal-sensible que el Na^+ (17). Esta observación está respaldada por estudios previos en modelos animales. Se ha demostrado que, en ratas *Dahl* "sal-sensibles", a lo largo de varias semanas, la hipertensión se desarrolla en los animales alimentados con NaCl, pero no en los alimentados con $NaHCO_3$ u otras sales de Na^+ (25-27).

Más recientemente, se ha propuesto que el Cl^- actúa como un modulador independiente de la función renal y vascular. Estudios en ratones han demostrado que dietas altas en cloruros activan el cotransportador NKCC2 en la mácula densa, lo que promueve la retención de sodio y la vasoconstricción (28). Además, el Cl^- podría estimular directamente la liberación de renina y la actividad del sistema nervioso simpático (29), mecanismos que explicarían los valores de PAS más elevados en el grupo NaCl – Cl en comparación con NaCl – Na y NaCl – C.

Por otro lado, la atenuación de la HTA en los grupos NaCl – Na y NaCl – C sugiere que la sustitución del anión Cl^- por otras sales (como citrato) reduce el efecto hipertensivo. Esto coincide con estudios clínicos que reportan una correlación más fuerte entre la excreción urinaria de Cl^- (no de Na^+) y el riesgo cardiovascular (30). No obstante, es importante destacar que ambos grupos (NaCl – Na y NaCl – C) aún mostraron valores de PAS superiores al grupo C, lo que indica que el Na^+ retiene cierto efecto hipertensivo, aunque menos pronunciado que el Cl^-.

Parámetros urinarios y de funcionalidad renal excretora

Los resultados de los parámetros urinarios demuestran que la sobrecarga de sales de sodio y cloruros altera significativamente la excreción renal de electrolitos, sin afectar el ClCr, lo que sugiere que la función glomerular se mantuvo estable. Sin embargo, la disminución de creatininuria en los grupos NaCl, NaCl – Na y NaCl – Cl podría reflejar un aumento en la tasa de filtración glomerular compensatoria (31, 32).

La natriuria aumentada en los grupos NaCl y NaCl – Na corresponde a la carga elevada de sodio en la dieta. Sin embargo, en el grupo NaCl – Cl, la natriuria fue menor, lo que sugiere una retención renal de Na^+ asociada a la alta ingesta de Cl^-. Estos resultados podrían estar asociados, al menos en parte, a la activación de los canales de cloruro tales como ClC-5 y ClC-K1.

Por otro lado, la cloruria elevada en NaCl y NaCl – Cl confirma la eficiencia renal para excretar el exceso de Cl^-. La reducción del índice urinario Na^+/Cl^- en el grupo NaCl – Cl indica un desacople en la excreción equimolar de estos iones, probablemente por mecanismos de reabsorción tubular diferencial (28). En el grupo NaCl – Na, el incremento de este índice sugiere que el Na^+ se excretó predominantemente con aniones distintos al Cl^- (como HCO_3^-), lo que explica la menor cloruria en este grupo (22).

Marcadores de estrés oxidativo e inflamación en el riñón

La sobrecarga crónica de Na^+, Cl^- o ambos iones en la dieta, se asoció con un incremento en la peroxidación lipídica en la corteza renal, representado por el aumento en la producción de TBARS. Este estado prooxidante se caracteriza por un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (33).

Los niveles de expresión de ClC-K1 aumentaron en los grupos NaCl, NaCl – C y NaCl – Cl, lo que podría favorecer un incremento en la reabsorción tubular del anión. En este contexto, el Cl^- puede convertirse en ácido hipocloroso (HOCl) en presencia de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), reacción catalizada por la enzima mieloperoxidasa (MPO) (34). Tanto el HOCl como el peroxinitrito ($ONOO^-$), una especie reactiva de nitrógeno (RNS), están implicados en reacciones de daño oxidativo de biomoléculas y en el desarrollo de lesión tisular (35, 36).

Además, las ROS contribuyen a la activación de vías de señalización proinflamatorias tales como NF-kB (37). Con el objetivo de estudiar la participación del Cl^- en la respuesta inflamatoria renal, se evaluó la expresión de proteínas vinculadas con la respuesta inflamatoria, como el AT_1R (38-40). En nuestro estudio, se demostró que los niveles de expresión de AT_1R se incrementan significativamente en los grupos NaCl y NaCl – Cl, lo cual sugiere un estado proinflamatorio más pronunciado a nivel renal en comparación con el exceso de sodio.

TGF-β y fibrosis

TGF-β regula procesos como la proliferación de fibroblastos intrarrenales y la transición epitelio-mesenquimal, en la que las células tubulares adquieren características mesenquimales, contribuyendo a la síntesis de componentes de la matriz extracelular. Uno de los principales moduladores de la expresión de TGF-β en el riñón es el SRAA, donde la angiotensina II (Ang II) actúa como mediador clave induciendo la síntesis de TGF-β y amplificando su señalización mediante el aumento en la expresión de sus receptores (41).

En este contexto, el aumento observado en los niveles de expresión del receptor AT_1 en los grupos tratados con dietas altas en cloro sugiere una mayor sensibilidad del tejido renal a los efectos profibróticos de Ang II. Esta mayor sensibilidad podría potenciar la señalización de TGF-β y, en consecuencia, favorecer el desarrollo de la fibrosis. Coherente con esta hipótesis, los grupos NaCl y NaCl – Cl presentaron una mayor densidad de fibras de colágeno, evidenciada mediante la tinción de Sirius Red.

Canales de cloruro ClC-5 y ClC-K1

El canal ClC-5 participa en la acidificación de los endosomas en tejidos de riñón, intestino e hígado. En el túbulo proximal renal, se localiza principalmente en vesículas intracelulares y desempeña un papel clave en la endocitosis (19). Esta acidificación endosomal se logra principalmente mediante el transporte activo de H^+ por una ATPasa H^+ de tipo vacuolar. Debido a que el transporte activo de H^+ es electrogénico, se requiere el movimiento concurrente de aniones cloruro hacia los compartimentos endosómicos (42). Estudios *in vitro* han demostrado que altas concentraciones de NaCl disminuyen los niveles de expresión de ClC-5 (43), aunque se desconoce qué mecanismos específicos están involucrados.

En el presente estudio, observamos una tendencia a la disminución de la expresión de ClC-5 en la corteza renal del grupo NaCl con respecto al grupo C. No obstante, en el grupo NaCl – Cl, los niveles de expresión se incrementaron significativamente. Este hallazgo sugiere que ClC-5 podría estar implicado en la reabsorción del Cl^- en el túbulo proximal renal, en respuesta a la sobrecarga crónica de las sales (44).

Por otro lado, el canal ClC-K1 participa en el transporte epitelial de cloruro en riñón y en los mecanismos de concentración urinaria (21). Se ha reportado que altas concentraciones de NaCl se asocian a un incremento de los niveles de expresión en el asa ascendente delgada de Henle de ClC-K1, (45) pero se desconoce qué efectos tiene una dieta rica en cloruros sobre la expresion de este canal. En nuestro estudio, los grupos NaCl y NaCl – Cl mostraron un aumento significativo en los niveles de expresión renal de ClC-K1. Estos resultados indican que ClC-K1 podría desempeñar un papel relevante en el mantenimiento de la homeostasis del anión cloruro y del equilibrio hídrico, al facilitar su excreción en condiciones de sobrecarga.

Conclusión

En conjunto, estos resultados respaldan la hipótesis de que el Cl^- sería corresponsable, junto con el Na^+, de desencadenar daño oxidativo e inflamatorio renal y aumentar la presión arterial. Los canales ClC-K1 y ClC-5 podrían estarían involucrados en los efectos deletéreos ante el consumo crónico excesivo de este anión. Estos hallazgos refuerzan la importancia de reducir ambos iones como medida no farmacológica para la prevención y control de la HTA.

Bibliografía

1. Kurtz, T. W., Al-Bander, H. A., & Morris Jr, R. C. (1987). Salt-sensitive essential hypertension in men. New England Journal of Medicine, 317(17), 1043-1048.
2. Luft, F. C., Zemel, M. B., Sowers, J. A., Fineberg, N. S., & Weinberger, M. H. (1990). Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *Journal of hypertension*, *8*(7), 663-670.

3. Shore, A. C., Markandu, N. D., & MacGregor, G. A. (1988). A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension. Journal of hypertension, 6(8), 613-617.
4. Berghoff, R. S., & Geraci, A. S. (1929). The influence of sodium chloride on blood pressure. IMJ, 56, 395-397.
5. Iqbal, S., Klammer, N., & Ekmekcioglu, C. (2019). The effect of electrolytes on blood pressure: a brief summary of meta-analyses. Nutrients, 11(6), 1362.
6. Jacques, T., Picard, N., Miller, R. L., Riemondy, K. A., Houillier, P., Sohet, F.,... & Eladari, D. (2013). Overexpression of pendrin in intercalated cells produces chloride-sensitive hypertension. Journal of the American Society of Nephrology, 24(7), 1104-1113.
7. Robinson, A. T., Edwards, D. G., & Farquhar, W. B. (2019). The influence of dietary salt beyond blood pressure. Current hypertension reports, 21(6), 1-11.
8. van der Leeuw, J., de Borst, M. H., Kieneker, L. M., Bakker, S. J., Gansevoort, R. T., & Rookmaaker, M. B. (2020). Separating the effects of 24-hour urinary chloride and sodium excretion on blood pressure and risk of hypertension: Results from PREVEND. PloS one, 15(2), e0228490.
9. Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A. M., Nițulescu, G. M., Kouretas, D., Veskoukis, A.,... & Margină, D. (2019). A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. Comprehensive reviews in food science and food safety, 18(4), 1111-1134.
10. Della Penna, S. L., Cao, G., Kouyoumdzian, N. M., Sarati, L., Fellet, A., Balaszczuk, A. M.,... & Fernández, B. E. (2014). Role of angiotensin II and oxidative stress on renal aquaporins expression in hypernatremic rats. Journal of physiology and biochemistry, 70(2), 465-478.
11. Roson, M. I., Cavallero, S., Della Penna, S., Cao, G., Gorzalczany, S., Pandolfo, M.,... & Fernandez, B. E. (2006). Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats. Kidney international, 70(8), 1439-1446.
12. Rosón, M. I., Cao, G., Della Penna, S., Gorzalczany, S., Pandolfo, M., Medici, C.,... & Toblli, J. E. (2009). Sodium load combined with low doses of exogenous angiotensin II upregulate intrarenal angiotensin II. Kidney and Blood Pressure Research, 32(5), 334-341.
13. Rosón, M. I., Della Penna, S. L., Cao, G., Gorzalczany, S., Pandolfo, M., Cerrudo, C.,... & Toblli, J. E. (2011). High-sodium diet promotes a profibrogenic reaction in normal rat kidneys: effects of Tempol administration. J Nephrol, 24(1), 119-27.
14. Della Penna, S. L., Rosón, M. I., Toblli, J. E., & Fernández, B. E. (2015). Role of angiotensin II and oxidative stress in renal inflammation by hypernatremia: benefits of atrial natriuretic peptide, losartan, and tempol. Free radical research, 49(4), 383-396.
15. Kobori, H., & Nishiyama, A. (2004). Effects of tempol on renal angiotensinogen production in Dahl salt-sensitive rats. Biochemical and biophysical research communications, 315(3), 746-750.
16. Rosón, M. I., Cao, G., Della Penna, S., Gorzalczany, S., Pandolfo, M., Toblli, J. E., & Fernández, B. E. (2008). Angiotensin II increases intrarenal transforming growth factor-β1 in rats submitted to sodium overload independently of blood pressure. Hypertension Research, 31(4), 707-715.
17. Barlassina C, Dal Fiume C, Lanzani C, Manunta P, Guffanti G, Ruello A, Bianchi G, Del Vecchio L, Macciardi F, Cusi D. (2007). Common genetic variants and haplotypes in renal CLCNKA gene are associated to salt-sensitive hypertension. Hum Mol Genet 16:1630–1638. doi: 10.1093/hmg/ddm112.
18. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans ROB (2012) Chloride: the queen of electrolytes? Eur J Intern Med 23:203–211. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.013
19. Devuyst O, Guggino WB (2002) Chloride channels in the kidney: lessons learned from knockout animals. Am J Physiol Renal Physiol 283:F1176-1191. doi: 10.1152/ajprenal.00184.2002.
20. Duan DD (2011) The ClC-3 chloride channels in cardiovascular disease. Acta Pharmacol Sin 32:675–684. doi: 10.1038/aps.2011.30.
21. Gerbino A, De Zio R, Russo D, Milella L, Milano S, Procino G, Pusch M, Svelto M, Carmosino M (2020) Role of PKC in the Regulation of the Human Kidney Chloride Channel ClC-Ka. Sci Rep 10:10268. doi: 10.1038/s41598-020-67219-8.

22. McCallum, L., Lip, S., & Padmanabhan, S. (2015). The hidden hand of chloride in hypertension. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, *467*(3), 595-603.
23. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. Journal of biological chemistry, 193, 265-275.
24. Fraga CG, Leibovitz BE, Tappel AL. (1987). Halogenated compounds as inducers of lipid peroxidation in tissue slices. Free Radic Biol Med.; 3:119-23.
25. Abboud HE, Luke RG, Galla JH, Kotchen TA (1979). Stimulation of renin by acute selective chloride depletion in the rat. Circ Res. 44:815-21.
26. Kotchen TA, Galla JH, Luke RG (1976). Failure of NaHCO3 and KHCO3 to inhibit renin in the rat. Am J Physiol. 1976;231:1050-6.
27. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S (1983). Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. Ann Intern Med. 98:817-22.
28. McDonough, A. A. (2010). Mechanisms of proximal tubule sodium transport regulation that link extracellular fluid volume and blood pressure. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 298(4), R851-R861.
29. Wang, Z., & Choi, K. (2023). Pharmacological modulation of chloride channels as a therapeutic strategy for neurological disorders. *Frontiers in Physiology*, *14*, 1122444.
30. McCallum, L., Jeemon, P., Hastie, C. E., Patel, R. K., Williamson, C., Redzuan, A. M., ... & Padmanabhan, S. (2013). Serum chloride is an independent predictor of mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, *62*(5), 836-843.
31. Sun, Y., Ge, X., Li, X., He, J., Wei, X., Du, J., ... & Li, Y. C. (2020). High-fat diet promotes renal injury by inducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Cell death & disease, 11(10), 914.
32. Teixeira, D. E., Peruchetti, D. B., Souza, M. C., das Graças Henriques, M. G., Pinheiro, A. A. S., & Caruso-Neves, C. (2020). A high salt diet induces tubular damage associated with a pro-inflammatory and pro-fibrotic response in a hypertension-independent manner. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1866*(11), 165907.
33. Cao C, Leng Y, Huang W, Liu X, Kufe D. J (2003). Glutathione peroxidase 1 is regulated by the c-Abl and Arg tyrosine kinases. Biol Chem. 278:39609-14.
34. Kato, Y. (2016). Neutrophil myeloperoxidase and its substrates: formation of specific markers and reactive compounds during inflammation. Journal of clinical biochemistry and nutrition, 58(2), 99-104.
35. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G,Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging 13:757–772.
36. Weidinger A, Kozlov AV (2015). Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. Biomolecules 5:472–484.
37. Miller Jr, FJ, Filali, M, Huss, GJ, Stanic, B, Chamseddine, A, Barna, TJ, & amp; Lamb, FS. (2007). Cytokine activation of nuclear factor κB in vascular smooth muscle cells requires signaling endosomes containing Nox1 and ClC-3. Circulation research, 101(7), 663-671.
38. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. (2009). The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. Med Clin North Am.93:569-82.
39. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ramos AM, Moreno JA, Santamaria B, Ruiz-Ortega M, et al. (2010). NF-kappaB in renal inflammation. J Am Soc Nephrol. 21:1254-62.
40. Zhang H, Sun SC. (2015). NF-κB in inflammation and renal diseases. Cell Biosci. 5:63.
41. Wolf, G. (2006). Kidney international, 70(11), 1914-1919.
42. George AL Jr. (1998). Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 95:7843-5.
43. Mo S, Cui Y, Sun K, Wang H, Peng X, Ou L, et al. (2021). High sodium chloride affects BMP-7 and 1α-hydroxylase levels through NCC and CLC-5 in NRK-52E cells. Ecotoxicol Environ Saf;225:112762.
44. Briet M, Vargas-Poussou R, Lourdel S, Houillier P, Blanchard A. (2006). How Bartter's and Gitelman's syndromes, and Dent's disease have provided important insights into the function of three renal chloride channels: ClC-Ka/b and ClC-5. Nephron Physiol. 103:p7-13.

45. Bergler T, Stoelcker B, Jeblick R, Reinhold SW, Wolf K, Riegger GA, et al. (2008). High osmolality induces the kidney-specific chloride channel CLC-K1 by a serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 MAPK pathway. Kidney Int.; 74:1170-7.

Premio Moledo 2025 al Mejor Trabajo en Investigación Clínica: Relación entre hipertensión ortostática e hipertensión no controlada oculta en una población de pacientes controlados en consultorio

Alejandro M. Delucchi, Diego Fernández, Marcela Sorini, Paulo Reisin, Mariana Scarabino, Milagritos Moreno y Pablo D. Rodríguez.

Sección Hipertensión Arterial, Sanatorio Municipal "Dr. Julio Méndez", CABA, Argentina.

Durante décadas, el control clínico de la hipertensión arterial (HTA) se ha estructurado sobre una premisa tan práctica como potencialmente engañosa: un paciente hipertenso tratado sentado en el consultorio con cifras de presión arterial (PA) inferiores a 140/90 mmHg es considerado un paciente controlado. Sin embargo, la posibilidad generalizada de obtener lecturas ambulatorias a través del Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial de 24 hs (MAPA) y el Monitoreo Domiciliario de Presión Arterial (MDPA), ha puesto de manifiesto la enorme fragilidad de este paradigma. La hipertensión no controlada oculta (HNCO) representa una zona de penumbra clínica donde el médico asume un control terapéutico que, en el entorno real del paciente, resulta inexistente.

Por otra parte, la evidencia científica acumulada en los últimos años ha consolidado la asociación de la hipertensión ortostática (HTO) con los siguientes aspectos clínicos: a) Mayor susceptibilidad a desarrollar HTA, daño orgánico mediado por HTA, eventos cardiovasculares y un aumento en la tasa de mortalidad general, b) Correlación significativa con alteraciones en el MAPA, tales como el aumento matinal de la PA y patrón *dipper* extremo, y c) Marcador de sospecha clínica para identificar el fenómeno de enmascaramiento, aplicable tanto a individuos normotensos como a pacientes hipertensos bajo tratamiento farmacológico aparentemente controlados en el consultorio.[1]

Si bien la tasa de HTO oscila entre el 5 y el 30%, la falta de una definición aceptada unánimemente oscurece su verdadera prevalencia. En las últimas décadas se han propuesto distintas definiciones de HTO fundadas en el razonamiento clínico. Recientemente, la *American Autonomic Society* y la *Japanese Society of Hypertension* proponen en un documento de consenso una clasificación que distingue entre una respuesta presora ortostática exagerada e HTO.[2] Pocos estudios han considerado los valores absolutos de la PA en bipedestación para definir la HTO y su utilidad en la práctica clínica.

Nuestro trabajo de investigación es un estudio prospectivo, donde nos propusimos establecer principalmente si la presencia de HTO se asocia a una mayor frecuencia de HNCO. También, tuvimos como objetivos secundarios determinar la prevalencia de HTO e

HNCO, y evaluar la superposición diagnóstica entre la HNCO y las categorías de la PA en el consultorio (PAC) dentro de la normotensión. El estudio fue realizado en pacientes hipertensos tratados y controlados en el consultorio con medicación antihipertensiva estable por un período ≥3 meses. Se registró la PAC según normas,[3] con un dispositivo automático validado (*Microlife BPA 200 Afib®*), capaz de realizar mediciones sin presencia del observador. Luego, se midió la PA al minuto 1 y 2 de adquirir la posición de pie. Para estas mediciones utilizamos un dispositivo extensible adaptable a la talla del paciente, especialmente diseñado para garantizar el adecuado apoyo del antebrazo en bipedestación. Para analizar la PA ambulatoria, los pacientes fueron sometidos a un MAPA con un dispositivo validado (*SpaceLabs Model 90207®*). Definimos HTO cuando la PA sistólica (PAS) fue ≥140 mmHg en una o ambas mediciones al adoptar la bipedestación. Se consideró como HNCO a la presencia de PAC controlada (<140/90 mmHg) con PA ambulatoria elevada (PA de 24 hs. ≥130 y/o 80 mmHg, y/o PA diurna ≥135 y/o 85 mmHg, y/o PA nocturna ≥120 y/o 70 mmHg). De acuerdo al Consenso Argentino de HTA 2025,[4] una PAC <130/80 mmHg fue considerada como PA normal y valores de 130-139/80-89 mmHg, como PA limítrofe.

Incluimos 109 pacientes de 55±8 años; 47 mujeres (43,1%). La prevalecía de HTO fue de 12,8% (*n*=14). Setenta y seis pacientes (69,7%) presentaron HNCO, siendo significativamente más prevalente entre los hombres (63,2% vs. 36,8%; p<0,05). La prevalencia de HNCO fue significativamente superior en pacientes con PA limítrofe respecto a aquellos con PA normal (78,6 vs. 53,8%; p<0,01). El porcentaje de HNCO fue significativamente superior en los pacientes con HTO respecto a los pacientes sin HTO (92,9 vs. 66,3%; p<0,05). La PAC de los pacientes con HTO fue significativamente superior tanto para la sistólica (133,1±4,1 vs. 126,0±7,4 mmHg; p<0,001) como para la diastólica (81,7±6,6 vs. 78,2±6,2 mmHg; p<0,05), respecto a los pacientes sin HTO. La diferencia de la PAS sentado y al ponerse de pie fue significativamente mayor en los pacientes con HTO (12,86±6,01 vs. -0,04±6,00 mmHg; p<0,001).

Históricamente, la investigación sobre la respuesta presora ortostática ha estado plagada de heterogeneidad conceptual. La mayoría de los consensos previos se centraban en la magnitud del cambio delta (por ejemplo, incrementos de la PAS ≥10 ó ≥20 mmHg), y solo una minoría de estudios incluyó los valores absolutos de la PA en la posición de pie. En nuestro estudio consideramos HTO cuando, en pacientes hipertensos tratados y controlados (PAC <140/90 mmHg), la PAS al adoptar la posición de pie fue ≥140 mmHg. En este tipo de escenarios clínicos, esta aproximación pragmática traslada el foco desde el simple cálculo matemático hacia el umbral donde el fenómeno de enmascaramiento puede ponerse en evidencia. Expresado de otra manera, el criterio absoluto parecería más razonable y fácilmente aplicable en el mundo real respecto al cálculo de la reactividad relativa. Bajo esta definición, observamos una prevalencia de HTO del 12,8%, encontrándose dentro del rango comunicado en la literatura.[5]

Por otro lado, las revisiones sistemáticas de estudios poblacionales han informado una prevalencia de HTA enmascarada que oscila entre el 15 y el 30% entre individuos con PAC normal. Nuestros resultados muestran una tasa de HTA enmascarada sustancialmente superior a la observada en la mayoría de los estudios. Este resultado podría obedecer a varios aspectos que debemos considerar. En primer lugar, la prevalencia promedio del fenómeno de enmascaramiento es superior en hipertensos tratados respecto a los no tratados. En un análisis de datos del Registro de MAPA de la Sociedad Española de Hipertensión,[6] se observó que, de un total de 14.840 hipertensos tratados y controlados en el consultorio, el 31,1% de los pacientes tenían HNCO. A su vez, en el estudio J-HOME (*Japan Home versus Office BP Measurement Evaluation*),[7] que se llevó a cabo en pacientes hipertensos tratados, se observó que, entre aquellos pacientes controlados en el consultorio, el 54,5% presentó mediciones domiciliarias elevadas (MDPA - protocolo de 14 días). En Argentina, un estudio de cohorte prospectivo en pacientes derivados para realizar un MAPA con fines diagnósticos o terapéuticos (*n*=1.344), mostró que el 52,3% de los pacientes hipertensos tratados y controlados tuvieron HNCO.[8] En segundo lugar, a diferencia de la mayoría de los estudios que consideraron los promedios diurnos o de 24 horas para definir los fenotipos de PA, en nuestro trabajo utilizamos los tres promedios del MAPA, por lo que estaríamos incluyendo en el análisis los pacientes con HNCO nocturna aislada. Distintos estudios han demostrado que la prevalencia de este fenotipo no es despreciable. Es así que, del total de los participantes en el estudio de población JingNing (*n*=677),[9] la prevalencia de HTA nocturna aislada fue del 10,9%, de los cuales la gran mayoría (94,6%) tenían la PAC normal. En un estudio de cohorte en Estados Unidos, donde se analizaron los datos de participantes con MAPA del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2011-2016,[10] se estimó que el 13,3% de los adultos estadounidenses tienen HNCO nocturna aislada. En la Argentina, en el estudio de Salazar y cols. se observó entre los pacientes tratados y controlados una tasa de HNCO nocturna aislada del 16%.[8] Recientemente, Kim y cols.,[11] demostró, en un estudio transversal, que entre hipertensos con PAC controlada (*n*=544), la presencia de este fenotipo alcanzó el 34,9%. En línea con lo observado en la literatura, nuestro estudio mostró una tasa de HNCO nocturna aislada del 16,5%. Y en tercero y último lugar, la elevada tasa de HNCO observada en nuestro estudio, podría ser explicada también por la calidad de las mediciones de PAC. Como es sabido, las lecturas de PA obtenidas en un consultorio especializado, en un entorno de investigación y con equipos automáticos validados que permiten realizar registros de mayor calidad y sin presencia del operador, son sustancialmente inferiores a las obtenidas en la práctica clínica habitual,[12,13] por lo que es razonable considerar que algunos de los pacientes incluidos en el estudio que calificaron dentro del fenotipo de HNCO, en el mundo real podrían haber sido considerados hipertensos no controlados tanto dentro como fuera del consultorio médico.

Además, coincidiendo con otros estudios,[8,14] observamos una mayor superposición diagnóstica entre la HNCO y la categoría de PA limítrofe en pacientes normotensos en el

consultorio. Esta observación destaca la necesidad de medir la PA fuera del consultorio cuando la PAC califica cerca del valor umbral.

Respecto a la HTO, varios estudios mostraron una asociación entre la hiperreactividad de la PA al adoptar la posición de pie y la hipertensión enmascarada. Barochiner y cols.[15] demostraron, en un estudio transversal, que un incremento de la PAS de ≥5 mmHg al adoptar la bipedestación es un predictor independiente de hipertensión enmascarada diagnosticada con MDPA. En otro estudio transversal, en una población general de 884 individuos evaluados con MAPA, la frecuencia de hipertensión enmascarada fue significativamente mayor en individuos que mostraron un aumento de la PAS >10 mmHg luego de tres minutos de adoptar la posición de pie en comparación con los controles (52,1% vs. 27,5%; p<0,001).[16] En el estudio HARVEST (*Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*),[17] el análisis de una muestra de 1.078 hipertensos jóvenes demostró que la hiperreactividad al adoptar la posición de pie es un determinante de hipertensión enmascarada con MAPA. En línea con estos datos, nuestros resultados mostraron una asociación significativa entre la HTO y el fenómeno de enmascaramiento en los pacientes hipertensos tratados y controlados en el consultorio médico.

En conclusión, en nuestro estudio demostramos que, en el entorno de un estudio de investigación prospectivo en pacientes hipertensos tratados y controlados, y en donde se incluyó también la PA nocturna en la definición de la HNCO, la prevalencia del fenómeno de enmascaramiento es elevada. A su vez, nuestros resultados fortalecen la importancia de sospechar la HNCO cuando la PAC califica dentro de la normotensión, pero cerca del valor umbral diagnóstico de HTA. Finalmente, mostramos que utilizar los valores absolutos de la PAS en la posición de pie para definir HTO, colaboraría en la identificación de aquellos pacientes no controlados fuera del consultorio.

Frente a la complejidad tecnológica actual, nuestro estudio destaca el valor de una herramienta semiológica simple: poner al paciente de pie e interpretar su respuesta de presión arterial. Esta práctica nos permitiría, en aquellos pacientes con respuesta presora frente a la bipedestación, dudar de la aparente seguridad del control en el consultorio.

Bibliografía

1. Tabara Y, Igase M, Miki T, Ohyagi Y, Matsuda F, Kohara K; J-SHIPP study group. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. Hypertens Res 2016; 39:664-669.
2. Jordan J, Biaggioni I, Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Fedorowski A, Kario K. Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension. Clin Auton Res 2023; 33(1):69-73.
3. Delucchi A, Marín M, Páez O, Bendersky M, Rodríguez P; et al. Principal conclusions of the Argentine Consensus on Arterial Hypertension. Hipertens Riesgo Vasc 2019 Apr-Jun; 36(2):96-109.
4. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2025. Revista Argentina de Cardiología Agosto 2025 Vol. 93 SUPL. 10.

5. Jordan J, Ricci F, Hoffmann F, Hamrefors V, Fedorowski A. Orthostatic Hypertension: Critical Appraisal of an Overlooked Condition. Hypertension 2020; 75(5):1151-1158.
6. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. Eur Heart J. 2014; 35(46):3304-12.
7. Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. J Hypertens. 2005; 23(9):1653-60.
8. Salazar MR, Espeche WG, Balbín E, Leiva Sisnieguez CE, Minetto J, Leiva Sisnieguez BC, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. J Hypertens. 2020; 38(3):434-440.
9. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li LH, Wang GL, Wang JG. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. Hypertension. 2007; 50(2):333-9.
10. Li S, Schwartz JE, Shimbo D, Muntner P, Shikany JM, Booth JN 3rd, et al. Estimated Prevalence of Masked Asleep Hypertension in US Adults. JAMA Cardiol. 2021;6(5):568-573.
11. Kim KH, Chung J, Jang S, Kim BK, Munakata M, Rhee MY. Prevalence and Characteristics of Isolated Nighttime Masked Uncontrolled Hypertension in Treated Patients. Medicina (Kaunas). 2024 Sep 18; 60(9):1522.
12. Myers MG, Kaczorowski J, Dawes M, Godwin M. Automated office blood pressure measurement in primary care. Can Fam Physician 2014; 60(2):127-32.
13. Bertram S, Bauer F, Shadi R, Seidel M, Doevelaar A, Seibert F, et al. Prevalence of masked hypertension in attended versus unattended office blood pressure measurement. J Clin Hypertens (Greenwich) 2024; 26(6):615-623.
14. Shimbo D, Newman JD, Schwartz JE. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and interrelationships with left ventricular mass: the Masked Hypertension Study. Am J Hypertens. 2012; 25(6):664-71.
15. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS, Alfie J, Rada MA, Morales MS, et al. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. Am J Hypertens. 2013; 26:872-878.
16. Tabara Y, Igase M, Miki T, Ohyagi Y, Matsuda F, Kohara K; J-SHIPP study group. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. Hypertens Res. 2016; 39:664-669.
17. Palatini P, Mos L, Rattazzi M, Spinella P, Ermolao A, Vriz O, et al. Blood pressure response to standing is a strong determinant of masked hypertension in young to middle-age individuals. J Hypertens. 2022; 40:1927-1934.

SAC
Sociedad Argentina de Cardiología

SAC
HIPERTENSIÓN
ARTERIAL