

# Boletín del Consejo Argentino de HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dr. Eduardo Braun Menéndez - Sociedad Argentina de Cardiología

Boletín N°10 / Mayo 2020

## AUTORIDADES COMITE EJECUTIVO CONSEJO ARGENTINO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL DR. EDUARDO BRAUN MENÉNDEZ

### Director

Dr. Daniel La Greca <sup>MTSAC</sup>

### Secretario Científico

Dr. Martín Koretzky <sup>MTSAC</sup>

### Secretario Técnico

Dra. Carolina Cecilia Caniffi

### Coordinador de Ateneos

Dr. Marcelo Boscaro <sup>MTSAC</sup>

### Comité Editor

Dr. Marcelo Boscaro <sup>MTSAC</sup>

Dra. Alejandra I. Christen <sup>MTSAC</sup>

Dra. Fabiana Calabria

Dr. Luis Pompozzi

### Vocales

Dr. Miguel Javier Schiavone

Dra. Mariana Paula Pérez

Dra. Alejandra Inés Christen <sup>MTSAC</sup>

Dra. M. Florencia Albertoni Borghese

Dra. Fabiana Calabria

Dra. Analía Aquieri

Dr. Marcelo Boscaro <sup>MTSAC</sup>

Dr. Marcelo Roberto Choi

Dr. Luis Alberto Pompozzi

Dra. Ana Lucía Acosta

### Vocales del Interior

Dra. Roxana P. Mondino (Córdoba)

Farm. Walter Manucha (Mendoza)

Dra. María Peral de Bruno (Tucumán)

### Consejo Asesor

Dr. Juan Carlos Pereira Redondo

Dra. Roxana Elesgaray

Dr. Sebastián E. Obregón

Dr. Alejandro M. Delucchi

Dr. Claudio R. Majul <sup>MTSAC</sup>

### Coordinadora de Grupo de Trabajo de Epidemiología:

Dra. Adriana Angel

### Colaboradores

Dr. Guido Damianich

## ÍNDICE

Página 4

### PALABRAS DEL DIRECTOR DEL CONSEJO.

Dr. Rodolfo La Greca

Página 5

### HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR: ENFERMEDAD FIBRODISPLÁSICA

Dr. Luis Pompozzi

Página 7

### REVASCULARIZACIÓN DE ENFERMEDAD ARTERIAL RENAL ATEROSCLERÓTICA ¿QUIÉNES SE BENEFICIAN?

Dr. Marcelo Boscaro

Página 15

### DENERVACIÓN RENAL, ROL ACTUAL Y PERSPECTIVAS A FUTURO

Dr. Guido Damianich - Autoevaluación

Página 18

### ATENEO DEL CONSEJO: PREECLAMPSIA. DETECCIÓN, ALERTA Y TRATAMIENTO

Dra. Analía Aquieri,

Dra. Mariana Paula Pérez,

Dr. Guido Damianich

Página 22

### ATENEO BIBLIOGRÁFICO "MORNING SURGE"

Dr. Marcelo Boscaro

Página 27

### RESPUESTAS DE AUTOEVALUACIÓN

Sinopsis final



CONSEJO de  
HIPERTENSIÓN  
ARTERIAL

Máxima adaptabilidad más allá del control de la HTA

 **Alpertan**  
Valsartan

 **Alpertan<sup>®</sup>D**  
Valsartan - HCTZ



**+ EFICACIA**  
**+ SEGURIDAD**  
**+ CONTROL**  
**+ ADHERENCIA**



Línea  
Cardiometabólica

 RAFFO

Información Disponible Para Profesionales: Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100  
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBO) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.  
[WWW.RAFFO.COM.AR](http://WWW.RAFFO.COM.AR)

Máxima adaptabilidad más allá del control de la HTA

 **Alpertan**<sup>®</sup>  
Valsartan (8-10)

 **Alpertan**<sup>®</sup> **D**  
Valsartan - HCTZ (8-12)

- ✔ Eficaz y sostenido control de la T.A. con una sola TOMA DIARIA.
- ✔ Previene y reduce el daño de órganos blanco y el riesgo de eventos cardiovasculares.
- ✔ Control sinérgico de la HTA.
- ✔ Óptimo perfil de tolerabilidad y seguridad.
- ✔ Mayor adherencia al tratamiento.

PRESENTACIONES:

**Alpertan**<sup>®</sup>  
Valsartan

14 y 28 comprimidos recubiertos de 80 mg, 160 mg y 320 mg.

**Alpertan**<sup>®</sup> **D**  
Valsartan - HCTZ

28 comprimidos recubiertos de 80/12,5 mg. 160/12,5 mg.  
28 comprimidos recubiertos de 320/12,5mg - 320/25mg.



Línea  
Cardiometabólica



Información Disponible Para Profesionales: Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100  
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBO) Munro/Vte. López/Peña. de Bs. As.

WWW.RAFFO.COM.AR

# PALABRAS DEL DIRECTOR DEL CAHTA: “HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN TIEMPOS DEL CORONAVIRUS”

## Dr. Rodolfo Daniel La Greca

Las infecciones virales respiratorias continúan emergiendo como un reto para la Salud Pública, algunos de los ejemplos en las últimas dos décadas lo constituyen el SARS-Cov (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) en 2002, la Influenza H1N1 en 2009, y el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome coronavirus*) en 2012. Durante el pasado diciembre de 2019 emerge el tercer nuevo coronavirus en los últimos 17 años, específicamente en Wuhan, provincia Hubei, China, nombrado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), responsable de la enfermedad nombrada en febrero de 2020 como COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Hoy, 4 de mayo del 2020, hablamos de 3.626.000 infectados y 251.045 muertes en el mundo. Todo el esfuerzo está concentrado en combatir este flagelo, pero no debemos olvidar que la patología Cardiovascular también sigue matando personas; y que, debido al Coronavirus, disminuyeron las consultas, lo cual llevaría a un aumento de la mortalidad cardiovascular a mediano plazo.

Aquellos que no participamos en la lucha directa contra la pandemia, tenemos la obligación de mantener la educación, la investigación y la discusión sobre este factor de riesgo que es la Hipertensión Arterial, y esto es lo que cristalizamos a través de la edición del presente Boletín. Este número del Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial está orientado básicamente a temas relacionados con la patología Renal, considerando etiología o tratamiento de la Hipertensión Arterial, y que hoy son *trending topic* en la información o en la discusión de los mismos. Hemos seleccionado 3 temas:

- **Hipertensión Renovascular:** Enfermedad Fibrodisplásica, a cargo del Dr. Luis Pompozzi, reconocido Especialista en Hipertensión Arterial del Hospital Garrahan de Buenos Aires.
- **Revascularización de Enfermedad Renal Aterosclerótica,** a cargo del Dr. Marcelo Boscaró, médico de staff del Centro Médico Santa María de la Salud de San Isidro.
- **Denervación de la Arteria Renal, rol actual y perspectivas a futuro,** a cargo del Dr. Guido Damianich, médico del Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto (CABA). A este artículo le hemos agregado una pequeña autoevaluación, con las correspondientes respuestas a continuación.

Completan el interesante material del Boletín, dos actividades fundamentales de nuestro Consejo: los Ateneos Bibliográficos y los Ateneos Clínicos, cuya presentación y discusión habitualmente emitimos por Webex, desde la sede de la Sociedad Argentina de Cardiología, para todo el país.

- **El Ateneo Bibliográfico:** acerca del tema *Morning Surge* o ascenso matinal de la presión arterial, a cargo Dr. Marcelo Boscaró.
- **El Ateneo Clínico: Manejo de la HTA severa en el Embarazo,** a cargo de las Dras. Analía Aquieri y Mariana Pérez y del Dr. Guido Damianich.

Finalmente, presentamos una **Sinopsis Final**, que resume los variados temas tratados, y un **hasta la próxima...**; que muestra nuestro renovado compromiso, para continuar exponiendo todo el esfuerzo que el CAHTA realiza permanentemente para Educar, pues la Educación es formar al ser humano para el cambio permanente y aún para la eventual crisis, producto de la transición.

Por último, extendiendo mi felicitación al Comité Editorial responsable del Boletín: a su Coordinador, el Dr. Marcelo Boscaró, y a su Comité de Redacción, integrado por la Dra. Alejandra Christen, la Dra. Fabiana Calabria y el Dr. Luis Pompozzi.

# HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR: ENFERMEDAD FIBRODISPLÁSICA

## Dr. Luis Alberto Pompozzi

Médico Pediatra, Especialista en Hipertensión arterial.

Jefe de la Unidad de Riesgo Cardiovascular e Hipertensión Arterial del Hospital Juan P. Garrahan.

## Dr. Juan Ibáñez

Médico Pediatra, Especialista en Nefrología Infantil.

Jefe de Clínica de Nefrología del Hospital Juan P. Garrahan.

### Introducción

La enfermedad renal fibrodisplásica (DFM) se caracteriza por ser una entidad no inflamatoria ni aterosclerótica, cuyo mecanismo fisiopatológico estaría dado por una disminución del calibre arterial renal, que puede ser unilateral o bilateral. Esta situación lleva a una disminución del flujo sanguíneo renal con la consecuente activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), cuya manifestación clínica más importante es la hipertensión arterial (HTA).

### Prevalencia

DFM - 1 /1000 en niños y adolescentes, sin predominio de sexo. Representa el 5-10 % de las causas de HTA en Pediatría, que puede ser aislada (DFM 35%) o asociada a otras entidades clínicas: Síndrome de aorta media (25%), Neurofibromatosis tipo I (15%), síndrome de Williams- Buren (10%), Arteritis de Takayasu (10%), Trauma (5%), Esclerosis tuberosa.

La afectación puede ser unilateral o bilateral en el 53 al 78 % de los casos, respectivamente, y un tercio de estos pacientes pueden tener compromiso intrarrenal.

En un 39 % de los casos se encontró asociación con compromiso del tronco celíaco y una o ambas arterias mesentéricas, mientras que en el 20 % se asoció con compromiso del árbol vascular cerebral. En un trabajo de Willsher et al., de 14 niños con enfermedad cerebro vascular, 11 de ellos tenían compromiso recurrente vasculo-renal.

En adultos, la DFM afecta preferentemente a mujeres jóvenes en una relación de 4:1 con respecto a los varones, con una prevalencia de 0,4-4%. La principal causa de obstrucción renovascular en la población adulta es la enfermedad ateromatosa (1-20%).

En la DFM, en el 70 al 85% de los casos reportados, el compromiso anatomopatológico se encuentra en la capa media, solo un 10% en la capa íntima y un 5% en la capa peri-medial.

### Fisiopatología

Al estrecharse la luz de la arteria renal, se presenta disminución del flujo sanguíneo renal con la consecuente isquemia o disminución del flujo al aparato yuxtglomerular y su mácula densa, liberándose renina y activándose el SRAA como fenómeno disparador de HTA.

Posteriormente, otros mecanismos participan en el desarrollo de HTA como la liberación de endotelina, estrés oxidativo y el aumento del tono simpático que se producen tras la exposición del endotelio a los efectos iniciales de la HTA como la hipervolemia, retención de sodio y liberación de renina plasmática.

Para que se generen estos mecanismos de HTA deben darse ciertas condiciones, demostradas en recientes estudios experimentales. Se reporta que, al menos, debe existir un gradiente mínimo entre la arteria Aorta y el segmento postestenótico para la liberación de renina, que debe ser mayor de 10 mmHg. Con valores inferiores a este gradiente no existe liberación de renina en el riñón estenótico.

Otros mecanismos importantes, que contribuyen al deterioro renal, son los relacionados con la glomeruloesclerosis hipertensi-

va derivada de la isquemia renal, además de la ya mencionada activación del SRAA. La HTA, isquemia renal y activación del SRAA inducen cambios fenotípicos en las células residentes del parénquima renal inicialmente en el mesangio, en donde las células mesangiales se tornan activas y secretan sustancias como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y prostaglandinas vasoconstrictoras (PGH<sub>2</sub>). Las anteriores sustancias inician un proceso inflamatorio, migración y activación de células inflamatorias; finalmente, termina con un proceso cicatrizal del glomérulo, que se conoce como esclerosis glomerular, y que trae como consecuencia clínica el desarrollo de insuficiencia renal. La esclerosis glomerular, lesión endotelial y pérdida de la autorregulación glomerular también produce el escape de albúmina al espacio urinario del glomérulo, convirtiendo la albúmina en antigénicamente activa. De esta forma, se suscita y amplifica un fenómeno inflamatorio en el glomérulo, que contribuye también a su cicatrización y posterior obsolescencia.

Dependiendo del grado de severidad de la HTA y de la isquemia renal, así será el grado de severidad y velocidad del deterioro renal. Esta falla renal puede verse agravada por el uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) en algunos pacientes, ya que el riñón que más sufre en la estenosis unilateral es el que no está comprometido por la estenosis.

### Clínica

El 26 al 70% de los pacientes son asintomáticos, dependiendo de diferentes publicaciones.

Son pacientes jóvenes que se presentan con HTA severa, que por interrogatorio dirigido se constata poliuria con nicturia y polidipsia (expresión clínica de hiperreninemia). En aproximadamente el 50% de los pacientes se presenta un soplo holosistólico supra umbilical. En otros casos, se sospechará ante la presencia de HTA Resistente, Accidente Cerebro Vascular, Insuficiencia Cardíaca o algunos de los síndromes asociados como la Neurofibromatosis tipo I, Síndrome de Williams-Buren, Esclerosis tuberosa, Arteritis de Takayasu, o en pacientes trasplantados renales.

### Laboratorio

Debido a la hiperreninemia que presentan estos pacientes, es común encontrar hipokalemia con alcalosis metabólica, y renina y aldosterona plasmáticas elevadas. En la gran mayoría de los pacientes, la función renal está conservada en una primera etapa.

### Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA)

Confirma una HTA severa, como en el consultorio, con un patrón NON DIPPER.

### Pruebas Diagnósticas

En general, las pruebas diagnósticas para la evaluación de la HTA renovascular pueden clasificarse en 3 grupos:

1. Pruebas funcionales y fisiológicas: evalúan el papel de la estenosis en el SRAA, cuya sensibilidad y especificidad están fuertemente asociadas con la probabilidad de la existencia de HTA renovascular;
2. Pruebas radiológicas: valoran el suministro de sangre y

calculan el porcentaje de estenosis;

**3. Pruebas de diagnóstico:** estiman los beneficios de las intervenciones angiográficas.

Por su parte, otros estudios como la gammagrafía renal con captopril (renograma), las mediciones selectivas de renina en la vena renal, y la actividad de la renina plasmática (aislada o después de la administración de captopril), no son útiles como pruebas diagnósticas iniciales para estenosis de la arteria renal, debido a su baja sensibilidad y especificidad; aunque el radiorrenograma es útil para determinar la función relativa de cada riñón.

Las pruebas para estenosis de la arteria renal, sólo se deben indicar cuándo se prevé realizar una intervención, en caso de detectar una estenosis clínicamente significativa. La prueba *gold standard* para diagnosticar la estenosis de la arteria renal es la arteriografía por sustracción digital. Sin embargo, existen variedad de pruebas menos invasivas que se convierten en alternativas razonables como estudios iniciales: Ecografía Doppler, Angiotomografía y Angiorresonancia de las arterias renales. La elección de la prueba debe basarse en la experiencia clínica y los factores del paciente, como en su función renal. Si la prueba no invasiva no es concluyente y la sospecha clínica sigue siendo alta, se recomienda la arteriografía renal convencional.

En pacientes sin compromiso de función renal, la Ecografía Doppler, Angiotomografía y la Angioresonancia son opciones mínimamente invasivas, previo a la angiografía intraarterial. Además de su utilidad en el diagnóstico, pueden dar información sobre la lateralidad de la estenosis, y alteraciones anatómicas de los riñones y de la Aorta.

En pacientes con compromiso de la función renal, tanto las pruebas no invasivas y la angiografía pueden ser de riesgo para complicaciones: injuria renal aguda inducida por medio de contraste, fibrosis sistémica nefrogénica (asociada a Gadolinio en la Angiorresonancia) y embolismos con la arteriografía. En instituciones con alta experiencia en Ecografía Doppler, este será el estudio de elección; de lo contrario, se deberá preferir los estudios por Angiotomografía con medidas preventivas para evitar la nefropatía por medio de contraste.

La Resonancia Magnética con Gadolinio debe evitarse en aquellos pacientes con tasa de filtración menor a 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>.

A continuación, se realizará una breve reseña de los estudios imagenológicos utilizados en estenosis renal.

### **GAMAGRAFÍA RENAL RADIOISOTÓPICA CON TESTS DE INHIBIDOR DE LA CONVERTASA:**

Este test puede considerarse de baja, media o alta probabilidad de acuerdo con los hallazgos. Un estudio se considera positivo si se presenta: 1) Disminución progresiva de la captación en el riñón comprometido, sobre todo si contribuye a menos del 40% de la función renal global; 2) Tiempo pico de captación aumentada en más de 5 minutos en el riñón afectado; 3) Tiempo de depuración o "lavado" del radioisótopo mayor de 5 minutos en el lado afectado y caídas de las curvas después de la administración del IECA en el riñón afectado. La sensibilidad y la especificidad del estudio pueden llegar al 52 y 93%, respectivamente. Hoy en Pediatría se usa muy poco. Nivel de Evidencia III, Nivel de Recomendación C.

### **RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE VASOS RENALES (ANGIORRESONANCIA):**

La Angioresonancia ha cobrado importancia debido a la baja toxicidad renal del gadolinio y, en estudios comparativos con angiografía de sustracción digital y angiografía convencional, para detectar estenosis la sensibilidad es de más del 98% y la especificidad está entre el 64 y 94%. Su ventaja está en su escasa invasividad y poca toxicidad renal. Nivel de evidencia I,

Nivel de Recomendación B.

### **ANGIOTOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA CONVENCIONAL Y HELICOIDAL DE ALTA RESOLUCIÓN:**

Estos métodos diagnósticos son de amplio uso como test de discriminación y diagnóstico, siendo el segundo de ellos el más sensible y específico para detectar lesiones de arterias renales, con sensibilidad del 64% y especificidad del 93%. Nivel de evidencia I, Nivel de Recomendación B.

### **ANGIOGRAFÍA RENAL Y ANGIOGRAFÍA POR SUSTRACCIÓN DIGITAL:**

Estos métodos han sido muy usados, pero requieren medio de contraste. La aplicación intraarterial de medio de contraste sigue siendo el método estándar de oro para diagnóstico y, quizás, se usa de forma definitiva cuando continua la sospecha en donde los otros métodos han fallado. En particular, se elige la arteriografía para corregir las oclusiones arteriales renales. Nivel de evidencia I, Nivel de Recomendación B.

### **ECOGRAFÍA DOPPLER DE ARTERIAS RENALES:**

Este método muestra los picos de flujo y resistencias alteradas de las arterias renales estenóticas e incluso arterias de tercer orden. Es muy útil en el diagnóstico, y es un método no invasivo, pero dependiente del entrenamiento y experiencia del ecografista. Son criterios sugestivos de estenosis de arteria renal por Doppler: Velocidad pico sistólica mayor a 200-320 cm/segundo, o relación aórtica/renal mayor a 3.5-3.8, asociada a diferencia del índice de resistencia mayor a 0.05, índice de resistencia mayor a 0.8, o ausencia de pico sistólico temprano. La ecografía convencional puede mostrar diferencias de tamaño de un riñón con respecto al contralateral. Nivel de evidencia I, Nivel de Recomendación B.

### **Pronóstico**

Se ha observado atrofia renal con el paso del tiempo, y el porcentaje de ésta dependerá del grado de la estenosis. En varias ocasiones, la presencia de atrofia renal no se relacionó con el aumento de la creatinina o de los valores de presión arterial.

La supervivencia disminuye conforme al grado de estenosis; en pacientes con compromiso unilateral es del 96%, con daño bilateral 76%, y en pacientes con estenosis en riñón único es del 46% a los cinco años; mientras que el aumento de la creatinina disminuye inversamente la supervivencia.

### **Tratamiento**

Médico y quirúrgico.

### **Tratamiento no Farmacológico**

Consiste en un conjunto de medidas como disminuir la ingesta de sodio, en caso de paciente con sobrepeso u obesidad se actuará tratando de modificar dicha situación, como así también sobre otros factores de riesgo. En caso de adolescente o adulto joven tabaquista, se desalentará dicho hábito.

### **Tratamiento Farmacológico**

Los bloqueantes del SRAA se han convertido en la piedra angular en el tratamiento, no sólo por su efecto en el control de la PA, sino además por su importante participación en la remodelación cardiovascular, la prevención en la aparición de eventos cardiovasculares y su impacto en la prevención del deterioro renal.

Los IECA han sido los más estudiados y, en la actualidad, son el tratamiento de elección, junto con los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII). En algunos casos se requiere la adición de otros antihipertensivos para optimizar el control de la PA, entre éstos se encuentran: los bloqueadores de canales de calcio, los bloqueadores de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, los diuréticos tipo tiazidas (a muy baja dosis), y los antago-

nistas de receptores de mineralocorticoides. Sin embargo, el uso de medicamentos bloqueadores del SRAA puede deteriorar notablemente la tasa de filtrado glomerular en pacientes en quienes la presión de perfusión glomerular depende principalmente de vasoconstricción de la arteriola eferente. Algunos factores de riesgo que pueden predisponer a insuficiencia renal durante el uso de estos medicamentos incluyen: la insuficiencia cardíaca, el tratamiento con vasodilatadores o diuréticos y la hipovolemia (diarrea y vómitos). Se recomienda el reconocimiento temprano de estos factores de riesgo y una vigilancia estrecha de estos pacientes. Además, se debetener presente que los inhibidores del SRAA están contraindicados en estenosis renal

bilateral, así como en las mujeres en edad fértil, por la posibilidad de embarazo y la fetotoxicidad.

En casos de estenosis renal en arteritis de causa inflamatoria, se realizará el tratamiento correspondiente a dicha entidad (por ejemplo, en la Arteritis de Takayasu).

### Tratamiento Quirúrgico

La DFM tiene una respuestade mejoría de la hipertensión arterial del 80% con una permeabilidad de 90%, a seis años posteriores al tratamiento endovascular sin Stent (Angioplastia percutánea). En nuestro Hospital también se han reportado buenos resultados con el autotrasplante renal (sobrevida al año mayor de 90%).

## BIBLIOGRAFÍA

- Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2011; 53(3):826-836.
- Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, GrayBH, et al. The United States Registry for fibromuscular dysplasia: Results in the first 447 patients. *Circulation* 2012; 125(25):3182-3190.
- Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, GrayBH, et al. Fibromuscular dysplasia: State of the science and critical unanswered questions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(9):1048-1078.
- Tullus K, Brennan E, Hamilton G, et al. Renovascular hypertension in children. *Lancet* 2008; 371(9622):1453-63.
- Tullus K. Renovascular hypertension: Is it fibromuscular dysplasia or Takayasu arteritis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(2):191-196.
- Tullus K. Management of the renovascular disease in children with Takayasu arteritis. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(8):1213-1216.
- Willsher A, Roebuck DJ, Ng J, Ganesan V. How commonly do children with complex cerebral arteriopathy have renovascular disease? *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(4):335-340.
- Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc. Surg* 2011; 53(3):826-836.

- Tullus K, Roebuck DJ, McLaren CA, Marks SD. Imaging in the evaluation of renovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(6):1049-1056.
- Lobeck IN, Alhajjat AM, Duppre P, Racadio JM, Mitsnefes MM, et al. The management of pediatric renovascular hypertension: a single center experience and review of literature. *Journal of Pediatric Surgery* 2018; 53:1825-31.
- Neymark E, LaBerge JM, Hirose R, Melzer JS, Kerlan RK Jr, Wilson MW, Gordon RL. Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect on donor surgery. *Radiology* 2000; 214(3):755-760.
- Shroff R, Roebuck DJ, Gordon I, Davies R, Stephens S, Marks S, et al. Angioplasty for renovascular hypertension in children: 20-year experience. *Pediatrics* 2006; 118(1):268-275.
- Stadermann MB, Montini G, Hamilton G, Roebuck DJ, McLaren CA, Dillon MJ, Marks SD, Tullus K. Results of surgical treatment for renovascular hypertension in children: 30 years single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3):807-813.
- Lee Y, Lim YS, Lee ST, Cho H. Pediatric renovascular hypertension: Treatment outcome according to underlying disease. *Pediatr Int* 2018 Mar; 60(3):264-269.
- Tullus K, Roebuck DJ, McLaren CA, Marks SD. Imaging in the evaluation of renovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25(6):1049-1056.

# HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

## Indicaciones de revascularización

### Diez preguntas esenciales para un problema complejo

## Dr. Marcelo Boscaro

MTSAC. Medico de Planta  
Centro Médico Santa María de la Salud

### 1- ¿Qué es Hipertensión renovascular (HTA RNV)?

La hipertensión renovascular (HTA RNV) se define como la elevación de la presión arterial (PA) causada por hipoperfusión renal, como consecuencia de una estenosis de la arteria renal, con la subsiguiente activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).<sup>(1)</sup>

En el año 2008 la AHA definió como estenosis arterial renal significativa, aquella en donde se reducía la luz arterial en un 60%. Otros autores la definen como una estenosis mayor del 70% de un tronco principal, o del 50% acompañada de una dilatación post estenótica.<sup>(2)</sup>

### 2- ¿Cuál es la prevalencia de HTA RNV?

#### Prevalencia de Hipertensión renovascular<sup>(3-4)</sup>

Prevalencia de HTA RNV en la población general con HTA	1 a 2%
Prevalencia de HTA RNV en hipertensos mayores de 65 años	6 a 8%
Prevalencia de HTA RNV en pacientes con HTA secundaria en adultos jóvenes	5 a 8%

**PUNTO CLAVE:** La HTA RNV y la estenosis arterial renal (EAR) son condiciones separadas; muchos pacientes con EAR se pueden presentar con presión arterial normal.<sup>(1)</sup>

### 3- ¿Cuáles son las causas de HTA RNV?

#### Etiología de la Hipertensión Renovascular

La estenosis de la arteria renal (EAR) puede tener diversas causas. La obstrucción aterosclerótica se produce en casi el 90% de los casos, el resto del 10% puede ser causado por displasia fibromuscular y otras causas que son muy infrecuentes.

Estenosis de arteria renal aterosclerótica	
Enfermedad fibromuscular	1. Fibrodisplasia de la media 2. Fibrodisplasia perimedial 3. Fibroplasia intimal
Banda fibrótica extrínseca	
Trauma renal	1. Disección arterial 2. Infarto renal segmentario 3. Fibrosis perirrenal
Disección aórtica	
Trombo arterial	
Prótesis aórtica que ocluye la arteria renal	
Misceláneas	1. Estado hipercoagulable asociado a Lupus Eritematoso Sistémico 2. Enfermedades autoinmunes (Enfermedad de Takayasu, Poliarteritis nodosa) 3. Enfermedad maligna que comprime arterias renales (Carcinoma de células renales, Feocromocitoma)

#### 4- ¿Cuál es la diferencia entre la enfermedad aterosclerótica (EAT) y la displasia fibromuscular (DFM)?

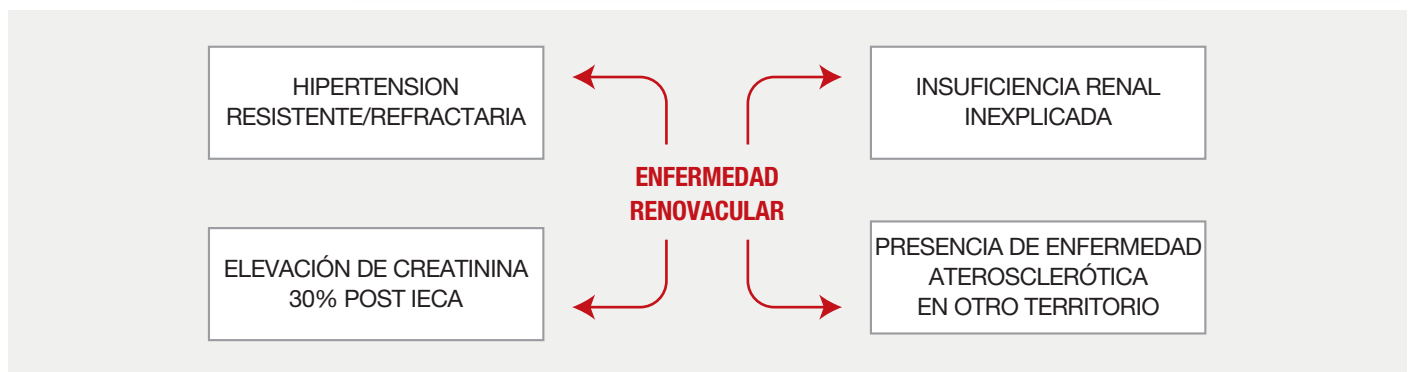
	ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA	FIBRODISPLASIA MUSCULAR
Edad de aparición	Adultos > de 65 años	Jóvenes
Genero	Mayor prevalencia en hombres	Mayor prevalencia en mujeres
Frecuencia de aparición en HTA RNV	80-90%	10%
Lugar de afectación	Tercio Proximal	2/3 distales
Comorbilidades	Enfermedad aterosclerótica coronaria, cerebro vascular, enfermedad arterial periférica. Diabetes Mellitus. Dislipidemia.	Distribución en “rosario” Afectación en otros territorios (carotideo, cerebral)

**PUNTO CLAVE:** El 25% de los pacientes que mueren de enfermedad cardiovascular (ECV) tienen algún grado de estenosis arterial renal. Bloch MJ, Basile J. J Clin Hypertension (Greenwich). 2007 May; 9(5): 381-9(5)

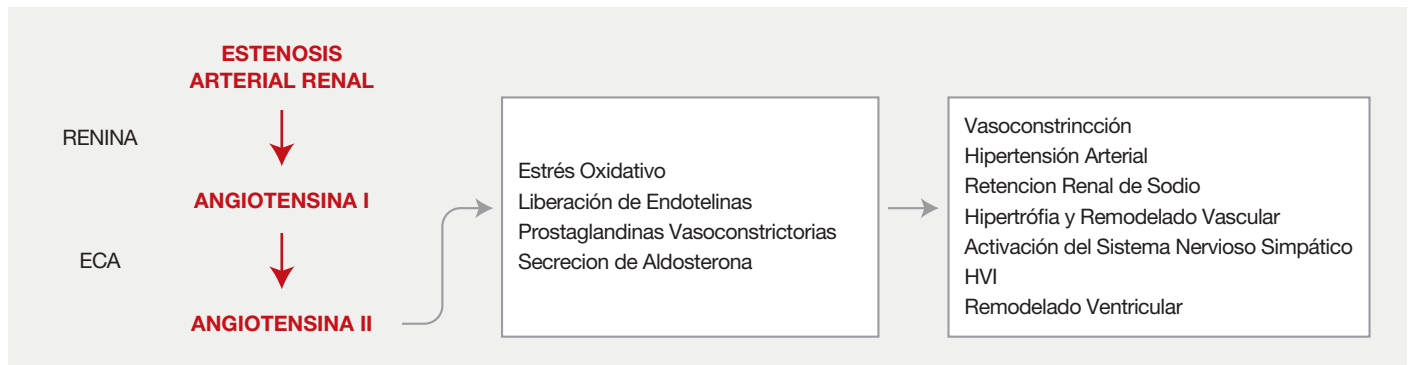
#### 5- ¿Cuándo se sospecha una Hipertensión Renovascular?

##### Diagnóstico de Hipertensión Arterial Renovascular

Alta sospecha clínica
Edad de inicio de Hipertensión < 35 años o > de 55 años
Inicio brusco de hipertensión arterial
Empeoramiento de la hipertensión arterial, en paciente previamente controlados
Retinopatía (hipertensión maligna)
Insuficiencia renal aguda en pacientes con inhibidores de enzima de conversión o bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II
Evidencia de enfermedad aterosclerótica generalizada
Edema pulmonar (flash pulmonary edema)
Hipertensión refractaria a pesar de régimen de tres drogas (una de ellas diuréticos)
Hipertensión maligna
Soplo abdominal sistólico-diastólico



#### 6- ¿Cuál es la fisiopatología de la Hipertensión Renovascular?



**PUNTO CLAVE:** más allá de la estenosis arteria renal debe activarse el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.



## 7- ¿Cómo se diagnostica la enfermedad renovascular hipertensiva?

### Test Diagnósticos bioquímicos

1- **Actividad de renina plasmática:** En 50 a 80% de los pacientes con HTA RNV la actividad de renina plasmática (ARP) se halla elevada. El resultado puede variar de acuerdo con la carga de sodio, a la posición del paciente, al tipo de medicación recibida, y la presencia de diabetes. **La sensibilidad y especificidad es baja (57% y 66%, respectivamente). Actualmente no se recomienda su utilización.**

2- **Medición selectiva de renina:** la identificación de lateralización de la secreción de renina a nivel de las venas renales es altamente sugestiva de una estenosis hemodinámicamente significativa. Los riesgos asociados a este estudio y **lo engorroso de los preparativos necesarios han hecho que caiga en desuso para el diagnóstico** de enfermedad renovascular.

### Test Diagnósticos por imágenes

	Crterios diagnósticos	Sensibilidad	Especificidad	Limitaciones
<b>Ecodoppler de arterias renales (6)</b>	Velocidad pico de flujo sistólico > 180 cm/s Velocidad de flujo de fin de diástole > 50 cm/s Índice reno-aórtico mayor de 3.5	90% (para detectar lesiones mayores del 60%)	69% (para detectar lesiones mayores del 60%)	Sobrepeso Operador dependiente
<b>Radiorenograma con Captopril (7)</b>	Reducción de la tasa de filtración glomerular (GFR) en el riñón afectado por EAR, después de usar IECA, en comparación con un incremento del filtrado glomerular contralateral	90% (en pacientes de alto riesgo)	90% (en pacientes de alto riesgo)	En el grupo de bajo riesgo y en los pacientes con EAR bilateral, el valor predictivo positivo de esta prueba disminuye
<b>Angiografía por TAC helicoidal (8)</b>	Visualización convencional de las imágenes axiales obtenidas directamente, secuencialmente o en modo cine.	98% (para detectar lesiones mayores del 50%)	94% (para detectar lesiones mayores del 50%)	Contraindicación de utilizar contraste con Clearance de creatinina < 30 ml/min

### Test Diagnósticos por imágenes II

	Crterios diagnósticos	Sensibilidad	Especificidad	Limitaciones
<b>Angioresonancia Magnética con gadolinio (9)</b>	La angio-RM contrastada con gadolinio es un excelente método para detectar estenosis proximales de las arterias renales, pierde sensibilidad con estenosis distales y arterias accesorias	93%	97%	Contraindicación con deterioro de la función renal (Cl Cr < 30 mL/min) debido al riesgo de desarrollar fibrosis nefrogénica sistémica secundaria al uso de gadolinio
<b>Angiografía por sustracción digital de arterias renales (10)</b>	Procedimiento de preferencia Permite la medición de gradientes			Invasividad. Contraste. Émbolos de colesterol Lesiones vasculares

### ALGORITMO DIAGNOSTICOY TERAPEUTICO EN CASO DE SOSPECHA DE HIPERTENSION RENOVASCULAR



## 8- ¿Cómo tratamos a la enfermedad renovascular hipertensiva?

### FACTORES QUE FAVORECEN EL TRATAMIENTO MÉDICO

1. Presión arterial controlada sin deterioro renal
2. Enfermedad arterial estable sin progresión
3. Edad avanzada y pobre expectativa de vida
4. Extensa comorbilidad
5. Alto riesgo de enfermedad ateroembólica
6. Otra enfermedad renal concomitante que explique el deterioro renal

### Tratamiento Médico de la Hipertensión arterial renovascular de origen aterosclerótico

- 1) Registros de Canadá y otros países sugieren que pacientes con enfermedad renovascular documentada, tratados con **IECA/ARA II han reducido la mortalidad.**<sup>(12, 13)</sup>
- 2) Los inhibidores de la **ECA y los bloqueantes cálcicos** no solo son eficaces para el tratamiento de la hipertensión en contexto de estenosis de la arteria renal sino también podrían disminuir la progresión de la enfermedad renal.<sup>(14)</sup>
- 3) Siempre que se inicia un **tratamiento con IECA en pacientes con estenosis renal**, se recomienda un **seguimiento estricto de la función renal** y de los niveles de potasio.
- 4) La **caída de la filtración glomerular mayor de un 30%** o el **incremento de la creatinina 0,5mg/dL** con la utilización de IECA/ARA II puede ser indicación de **revascularización renal**.
- 5) Las **estatinas han demostrado experimentalmente** modificar el entorno microvascular renal y **limitar la fibrosis y daño inflamatorio**.

**PUNTO CLAVE:** los IECA se encuentran contraindicados en aquellos pacientes con estenosis de ambas arterias renales o en aquellos pacientes en donde la lesión arterial se encuentra en un riñón único funcionante, si bien un registro inglés señala que aún con enfermedad renal bilateral el bloqueo del sistema renina aldosterona sería seguro.<sup>(15)</sup>

### FACTORES QUE FAVORECEN EL TRATAMIENTO MÉDICO MÁS LA REVASCULARIZACIÓN

1. Deterioro Progresivo de la función renal
2. Falla en la terapia médica para obtener control de la presión arterial
3. Rápido deterioro de la función renal con hipotensión asociada
4. Deterioro de la función renal en presencia del bloqueo del SRAA
5. Falla cardíaca o edema pulmonar recurrente que no se relaciona con el grado de disfunción ventricular

## ¿EXISTEN ENSAYOS CLÍNICOS QUE FAVOREZCAN UN TRATAMIENTO SOBRE OTRO?

### ENSAYOS DE CIRUGÍA VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO <sup>(TM)</sup>

Ensayo	Criterios de Inclusión	n	Comparaciones	Puntos Finales	Seguimiento	Resultados
Uzzo y Col <sup>(16)</sup>	EAR (> 75%) con Insuficiencia renal	52	Terapia médica (27p) vs. Quirúrgica (25p)	HTA no controlada, eventos renales y Cardiovasculares	74 meses	No diferencia en mortalidad eventos renales y cardiovasculares en ambos grupos

### ENSAYOS QUE COMPARAN CIRUGÍA CON ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA (ATP)

Ensayo	Criterios de Inclusión	n	Comparaciones	Puntos Finales	Seguimiento	Resultados
Weibull y Col 1993 <sup>(17)</sup>	EAR unilateral (estenosis con diámetro $\leq$ 2 mm y relación de renina entre ambas venas renales $\geq$ 1.5)	58	Cirugía (n=29) vs. ATP sin stent (n=29)	Éxito en la técnica. Permeabilidad arterial. Efectos en la función renal.	2 años	<b>No hubo diferencias significativas en reestenosis, presión arterial, o función renal</b>
Balzer y Col 2009 <sup>(18)</sup>	Unilateral or bilateral, EAR (estenosis ostial >70%)	50	Cirugía (n=27) vs. ATP sin stent (n= 23)	Efectos en la presión arterial. Éxito en la técnica. Permeabilidad arterial. Efectos en la función renal. Efectos en la presión arterial.	4 años	<b>No hubo diferencias significativas en reestenosis, presión arterial, o función renal</b>

## Revascularización quirúrgica

1) La revascularización quirúrgica incluye: la revascularización aortorenal, los procedimientos de revascularización extra anatómicos, la nefrectomía unilateral, la reconstrucción microvascular extracorporeal, la endarterectomía y la aterectomía.

2) Las técnicas de revascularización quirúrgica **no confieren mejores resultados que la terapia médica o la terapia de revascularización percutánea.** <sup>(15-17)</sup>

**PUNTO CLAVE:** La cirugía puede indicarse en el caso de cirugía de aorta abdominal (aneurismas), anatomía renal compleja, o procedimiento endovascular fallido (Guías SAC 2015- Clase IIb. Nivel de Evidencia C) <sup>(19)</sup>

## ENSAYOS QUE COMPARAN ATP CON STENT VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO

Ensayo	Criterios de Inclusión	n	Comparaciones	Puntos Finales	Seguimiento	Resultados
Bax y Col, 2009 (STAR) <sup>(20)</sup>	EAR (>50%), Función renal alterada.	140	ATP con stent (n:64) vs. TMO (n:76)	Disminución > 20% Clearance Creatinina	24 meses	Sin diferencia significativa en función renal, PA, morbilidad y mortalidad cardiovascular.
ASTRAL Investigators Y Col, 2009 (ASTRAL) <sup>(21)</sup>	Estenosis Arterias Renales (EAR)	806	ATP con stent (n:403) vs. TMO (n:403)	Cambios en la función renal	34 meses	Sin diferencia significativa en la función renal, PA, morbilidad y mortalidad cardiovascular.
Cooper et al, 2014 (CORAL) <sup>(22)</sup>	EAR (estenosis >80% o estenosis >60% con un gradiente sistólico de presión >20 mmHg)	947	ATP con stent (n:459) vs. TMO n:472)	Punto final combinado (PFC) de muerte de origen cardiovascular o renal, ACV, IAM, Hospitalización por IC, insuficiencia renal, o terapia de reemplazo renal permanente	43 meses	Sin diferencias en el punto final primario, y en ninguno de los compo- nentes individuales del PFC, o de la mortalidad total.

## 9- ¿Se debe descartar la revascularización percutánea de la estenosis arterial renal por aterosclerosis?

La angioplastia con y sin stent de las arterias renales en enfermedad aterosclerótica mostró **resultados poco favorables** con respecto a la opción del tratamiento médico óptimo. Esto se puso de manifiesto **cuando se analizaron los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados**. Cuando se hace un análisis pormenorizado de los mismos **observamos ciertas limitaciones:**

- Un **inadecuado número de pacientes**
- **Criterios NO uniformes en la inclusión de pacientes**
- **Exclusión de pacientes con verdadero alto riesgo**
- **Utilización solamente de categorización visual de las lesiones**
- Retraso en el ingreso de pacientes al protocolo
- Revisión de los protocolos de los estudios en marcha
- **Alto entrecruzamiento de los grupos en los primeros ensayos**
- **Baja frecuencia de eventos**
- **Estenosis renal leve a moderada en la mayoría de los pacientes (Estudio ASTRAL)**
- **Porcentaje elevado de pacientes con presión arterial controlada (Estudio CORAL)**

### Resultados de metaanálisis:

En un reciente metaanálisis, <sup>(23)</sup> donde se comparó la revascularización de arterias renales, versus el tratamiento médico, **no hubo diferencias en la reducción de la presión arterial, eventos cardiovasculares, ni renales. Sí existió una reducción en el número de fármacos antihipertensivos, aunque no fue de gran magnitud (3.2 vs 3.0)**

JAMA Intern Med. 2014; 174(11):1849-51

### Reestenosis del stent

Un ítem que debemos tener en cuenta es la reestenosis del stent, que oscilaría entre 3 % a 17%, <sup>(24-25)</sup> asociado a las complicaciones vasculares <sup>(26-27)</sup> que conlleva esta técnica.

### ¿Un hallazgo de lesión arterial renal siempre genera hipertensión renovascular?

1. Muchas veces es difícil **diferenciar si la presencia de una estenosis renal en un paciente produce una hipertensión renovascular**, o esto es un hallazgo incidental en un paciente hipertenso de larga data.
2. Cuando **existe un franco deterioro de la función renal, hay una chance muy baja que la función mejore al restaurar el flujo.** <sup>(28)</sup>
3. Algunas características relacionadas **específicamente con el grado de oclusión vascular, predicen la respuesta** de la presión arterial a la revascularización.
4. **Un gradiente translesional de, al menos, 15–25 mmHg entre la presión aórtica y la presión de la arteria renal poslesional es el requisito necesario para la activación del SRAA,** <sup>(29)</sup> siendo este uno de los principales componentes subyacentes de la hipertensión renovascular. <sup>(30)</sup>
5. **El riñón puede tolerar moderadas reducciones en el flujo sanguíneo** sin desarrollar hipoxia tisular o lesión tisular identificable. En parte esto refleja el equilibrio entre el flujo sanguíneo (y por lo tanto el suministro de oxígeno) y el consumo de oxígeno que sigue a una filtración reducida. <sup>(31)</sup>

**PUNTO CLAVE:** existe una transición de un modelo vascular a un modelo inflamatorio.

### 10- ¿Cuáles son los escenarios clínicos para revascularizar una enfermedad renovascular? ¿Qué dicen los consensos?

Consenso SCAI (The Society Cardiovascular Angiography and Interventions) Expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2014; 84(7):1163-71 <sup>(32)</sup>

<b>Indicación apropiada</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edema agudo de pulmón o síndrome coronario agudo con HTA severa</li> <li>2. HTA resistente (presión no controlada, a pesar de tres drogas en dosis máximas toleradas, una de ellas diurético, o que exista intolerancia a la medicación)</li> <li>3. Nefropatía isquémica con enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular (FG) &lt; 45 ml/min e isquemia renal global (EAR unilateral con un riñón único o EAR bilateral) sin mediar otra explicación</li> </ol>
<b>Indicación que puede ser apropiada</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EAR unilateral con FG &lt; 45</li> <li>2. EAR unilateral con episodios de insuficiencia cardíaca congestiva (estadio C)</li> <li>3. Lesión de alto riesgo, con dificultades anatómicas (bifurcación proximal, vaso pequeño, severa calcificación concéntrica, ateroma aórtico severo o trombo mural aórtico)</li> </ol>
<b>Indicación raramente apropiada</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EAR unilateral o bilateral con PA controlada con función renal normal</li> <li>2. EAR unilateral o bilateral con diámetro longitudinal renal &lt; 7 cm</li> <li>3. EAR unilateral o bilateral en insuficiencia renal en estadio terminal o en diálisis de más de tres meses</li> <li>4. EAR unilateral, bilateral con oclusión total de la arteria renal</li> </ol>

ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. Circulation 2006; 113:e463-654 <sup>(33)</sup>

Alteraciones Cardiovasculares	HTA resistente	Nefropatía Isquémica
<b>Estenosis de arteria renal (EAR) asociada con:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insuficiencia cardíaca recurrente</li> <li>2. Edema Agudo de Pulmón</li> </ol> <b>Clase I</b> <b>Nivel de Evidencia B</b>	<b>Estenosis de arteria renal (EAR) asociada con:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HTA acelerada, maligna o resistente, o</li> <li>2. HTA asociado a riñón único pequeño, o</li> <li>3. HTA con intolerancia a la medicación</li> </ol> <b>Clase IIa</b> <b>Nivel de Evidencia B</b>	<b>Estenosis de arteria renal (EAR) acompañado de Insuficiencia renal crónica (IRC) asociado con:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estenosis renal bilateral</li> <li>2. EAR en un riñón único funcionante.</li> </ol> <b>Clase IIa</b> <b>Nivel de Evidencia B</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estenosis arterial renal asociada a angina inestable</li> </ol> <b>Clase IIa</b> <b>Nivel de Evidencia B</b>		EAR unilateral con IRC (con los dos riñones presentes) <b>Clase IIb</b> <b>Nivel de Evidencia C</b>
		<b>EAR bilateral asintomática o riñón único viable con EAR hemodinámicamente significativa</b> <b>Clase IIb</b> <b>Nivel de Evidencia C</b>
		EAR significativa unilateral a- sintomática, en un riñón viable <b>Clase IIB</b> <b>Nivel de Evidencia C</b>

### Revascularización endovascular

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En el caso de lesiones ostiales de la arteria renal, se recomienda el implante de stents	I	B
Se recomienda que la angioplastia preferentemente con stent, debe ser una estrategia para considerar en aquellos pacientes con estenosis de la arteria renal aterosclerótica > 60% (gradiente > de 20 mmHg en la angiografía)	IIb	A
El tratamiento endovascular de la estenosis de la arteria renal, podría considerarse en pacientes con deterioro progresivo de la función renal	IIb	B
El tratamiento de la estenosis renovascular a través de angioplastia con balón, con stent o sin él, puede considerarse en pacientes con enfermedad renovascular e HTA refractaria, insuficiencia cardíaca congestiva recurrente o edema agudo de pulmón súbito y función sistólica del ventrículo izquierdo preservada sobre todo en estenosis renal bilateral o estenosis en un riñón único funcionante	IIb	C

Consenso SAC/FAC/SAHA Hipertensión Arterial - Rev Argent Cardiol. 2018; 86 suplemento 2 <sup>(34)</sup>

**PUNTO CLAVE:** El tratamiento de los pacientes con **HTA renovascular sigue siendo un tema controvertido, debido a la dificultad para predecir la respuesta a la revascularización** en cada paciente individual. Sin embargo, **hay consenso en revascularizar con angioplastia a los pacientes con fibrodisplasia de la arteria renal** y en aquellos hipertensos con **deterioro progresivo de la función renal, HTA resistente o recurrencia de los edemas agudos de pulmón**. La utilización de stent en las lesiones ateroscleróticas disminuyó el porcentaje de reestenosis; sin embargo, no demostró ser superior al tratamiento farmacológico en el mediano plazo.

### Conclusiones

- La hipertensión renovascular es una causa común de hipertensión arterial secundaria.
- La existencia de un hallazgo de estenosis en una arteria renal no necesariamente implica que se produzca un caso de hipertensión renovascular.
- Para que ésta se produzca debe existir no solo un lesión, sino un gradiente translesional que active al sistema renina angiotensina aldosterona.
- Existe una transición de un modelo vascular a un modelo inflamatorio, en donde un estado de hipoperfusión crónica activa mediadores proinflamatorios.
- Debido a estas características, en la enfermedad aterosclerótica renal, la revascularización no garantiza en todos los casos la resolución del cuadro hipertensivo ni la mejoría en la función renal.
- Los ensayos randomizados que compararon angioplastia con o sin stent y tratamiento médico, no arrojaron resultados positivos para el tratamiento invasivo, aunque la selección de los pacientes en estos trabajos fue hecha mayormente en grupos de bajo riesgo.
- La revascularización quedaría limitada a pacientes con estenosis renal y patología cardiovascular acompañado de HTA severa, HTA resistente, deterioro progresivo de la función renal, estenosis severa en riñón único, o estenosis renal bilateral.

### Preguntas de Autoevaluación:

#### ¿Cuál de los siguientes enunciados es verdadero?

1. La hipertensión renovascular se produce cuando existe una estenosis vascular severa.
2. Se produce cuando la estenosis vascular genera una activación del SRAA.
3. Se produce cuando la estenosis vascular afecta a la síntesis de bradiquininas.
4. Ninguna es correcta.

#### ¿Cuál de los siguientes enunciados es verdadero?

1. El Radiorenograma con Captopril es la primera opción para el estudio de pacientes con enfermedad renovascular.
2. El Ecodoppler debe ser considerado siempre por su disponibilidad frente a valores de velocidad pico de flujo sistólico mayor 180 cm/seg y velocidad de flujo de fin de diástole mayor a 50 mmHg.
3. El Ecodoppler debe ser considerado siempre por su disponibilidad frente a valores de velocidad pico de flujo sistólico mayor 220cm/seg y velocidad de flujo de fin de diástole mayor a 90 mmHg.
4. El método más específico para enfermedad renovascular es la medición de renina.

#### ¿Cuál de los siguientes enunciados es falso?

1. El empeoramiento de la función renal es una indicación de revascularización
2. La hipertensión arterial refractaria en un paciente con estenosis vascular renal es una indicación de revascularización.
3. Un paciente con una estenosis arterial renal de 80% por angiografía, sin deterioro renal y con presión controlada, debe ir a revascularización por la progresión futura del deterioro renal.
4. Un paciente con Edema Agudo de pulmón, asociado a hipertensión arterial, con una estenosis del 70%, tiene indicación de revascularización.

## Apéndice

### ¿Existe algo más allá de la revascularización?

1. Durante muchos años, los pacientes HTA RNV fueron tratados por medio de la revascularización arterial, presuponiendo que al restaurar el flujo mejoraría la función renal y las cifras de presión arterial. Hasta el momento los ensayos aleatorizados demostraron lo contrario.
2. Se hace imprescindible definir los mecanismos de la irreversibilidad de la lesión, para de esta forma desarrollar nuevas terapias.
3. Exponemos una serie de intervenciones experimentales, dirigidas a preservar la función renal en este tipo de pacientes.

#### Intervenciones antiinflamatorias

##### Inhibición de MCP1 (Proteína de quimioatracción de Monocitos tipo1) <sup>(35)</sup>

##### Inhibición TNF alfa (Factor de necrosis tumoral alfa) <sup>(36)</sup>

##### Stem cell mesenquimáticas <sup>(37)</sup>

#### Restauración de la microcirculación

##### Factor de crecimiento endovascular (VEGF) <sup>(38)</sup>

##### Factor de crecimiento hepatocítico (HGF) <sup>(39)</sup>

##### Células progenitoras endoteliales <sup>(40)</sup>

#### Protección mitocondrial

##### Elamipretide (ELAM) <sup>(41)</sup>

#### Otras medidas

##### Bloqueo del receptor de endotelina A <sup>(42)</sup>

##### Estatinas <sup>(43)</sup>

## Referencias

1. Samadian F, Dalili N, Jamalian A. New insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment of renovascular hypertension. *Iran J Kidney Dis* 2017;11:79-89
2. Black HR, Elliot WJ. A companion to *Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 69-79
3. Derx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994; 344:237-239
4. Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, Azizi M, Plouin PF, Amar L. Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults. *J Hypertens* 2015; 33 (Suppl 1):e47
5. Bloch MJ, Basile J. Diagnosis and management of renovascular Hypertension. *J Clin Hypertension (Greenwich)* 2007 May; 9(5): 381-9
6. Granata A, Fiorini F, Andrulli S, et al. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview. *J Ultrasound*. 2009;12:133-43
7. Taylor AT, Jr., Fletcher JW, Nally JV, Jr., et al. Procedure guidelines for diagnosis of renovascular hypertension. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 1998; 39:1297-1302
8. Rubin GD, Dake MD, Napel SA, McDonnell CH, Jeffrey RB. Three-dimensional Spiral CT Angiography of the abdomen: initial clinical experience. *Radiology* 1993; 186:147-152
9. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, et al. Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004; 141:674-82
10. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, et al. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J*. 2008;29:517-24
11. Sandra M Herrmann, Stephen C Textor. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens*.2018;3(2) 139-149
12. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008; 156:549-555
13. Losito A, Selvi A, Parente B, Cao P. Beneficial effect of ACE inhibition on survival of patients with renovascular hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:142A-143A
14. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population based cohort study. *Am Heart J* 2008; 156:549-55
15. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012 27:1403-1409
16. Uzzo RG, Novick AC, Goormastic M, et al. Medical versus surgical management of atherosclerotic renal artery stenosis. *Transplant Proc* 2002; 34(2):723-725
17. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1993; 18(5):841-850
18. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, et al. Prospective randomized trial of operative vs. interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg* 2009; 49(3):667-674
19. Bluro I, Kotliar C, Belcastro F, Del Castillo S, Felipe Inserra S, Obregón S, Consenso de Enfermedad vascular periférica. *Rev Argent Cardiol*. 2015;83 (No 5)
20. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(12):840-848
21. ASTRAL Investigators; Wheatley K, Ives N, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361(20):1953-1962
22. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370(1): 13-22
23. Bavry AA, Kapadia SR, Bhatt DL, Kumbhani DJ. Renal artery revascularization: updated meta-analysis with the CORAL trial. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(11):1849-1851
24. Atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs. Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998; 31(3):823-829
25. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs. continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12(5):329-335
26. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(14):1007-1014
27. Persu A, Giavarini A, Touze E, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2014;32(7):1367-1378
28. Rastan A, Krankenberg H, Muller-Hulsbeck S, et al. Improved renal functions and blood pressure control following renal artery angioplasty: the renal artery angioplasty in patients with renal insufficiency and hypertension using a dedicated renal stent device study (PRECISION). *EuroIntervention* 2008; 4(2):208-213
29. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NHJ, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1851-1855
30. Vaughan ED Jr. Curable renal hypertension: renin, marker or cause? Question answered. *Am J Hypertens* 2014; 27:1000-1003
31. Evans RG, Goddard D, Eppel GA, et al. Factors that render the kidney susceptible to tissue hypoxia in hypoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300:R931-R940
32. Sahil A, Parikh, Mehdi H. Shishehbor, Bruce H. Gray, Christopher J. White, Michael R. Jaff, SCAI Expert Consensus Statement for Renal Artery Stenting Appropriate Use. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014;84(7):1163-71
33. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; Trans Atlantic Inter- Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113:e463-654
34. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. *Revista Argentina de Cardiología*. Vol 86 suplemento 2. Agosto 2018
35. Lin J, Zhu X, Chade AR, et al. Monocyte chemoattractant proteins mediate myocardial microvascular dysfunction in swine renovascular hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:1810-1816
36. Eirin A, Li Z, Zhang X, et al. A mitochondrial permeability transition pore inhibitor improves renal outcomes after revascularization in experimental atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 2012; 60:1242-1249
37. Eirin A, Lerman LO. Mesenchymal stem cell treatment for chronic renal failure. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5:83
38. Chade AR, Kelsen S. Reversal of renal dysfunction by targeted administration of VEGF into the stenotic kidney: a novel potential therapeutic approach. *Am Physiol Renal Physiol* 2012; 302:F1342-F1350
39. Stewart N, Chade AR. Renoprotective effects of hepatocyte growth factor in the stenotic kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304:F625-F633
40. Chade AR, Zhu X, Lavi R, et al. Endothelial progenitor cells restore renal functions in chronic experimental renovascular disease. *Circulation* 2009; 119:547-557
41. Eirin A, Ebrahimi B, Zhang X, et al. Mitochondrial protection restores renal function in swine atherosclerotic renovascular disease. *Cardiovasc Res* 2014; 103:461-472
42. Kelsen S, Hall JE, Chade AR. Endothelin-A receptor blockade slows the progression of renal injury in experimental renovascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301:F218-F225
43. Cheung CM, Patel A, Shaheen N, et al. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract* 2007; 107:c35-c42

# DENERVACIÓN RENAL: ROL ACTUAL Y PERSPECTIVAS A FUTURO

## Dr. Guido Damianich

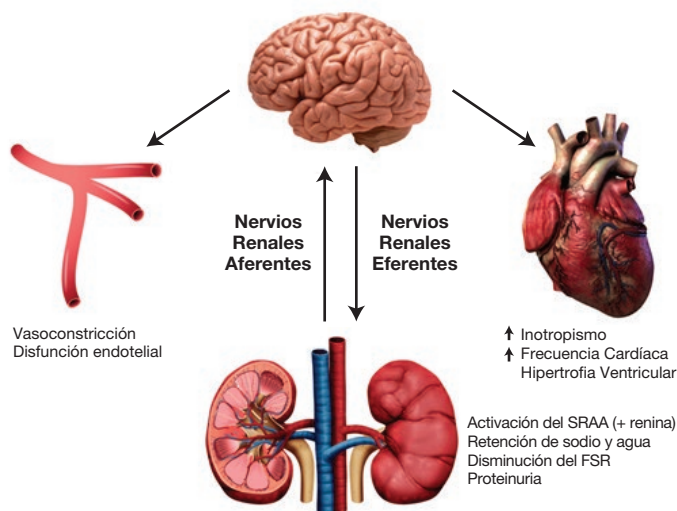
Médico de planta, Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto (CABA).

Miembro del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología, CAHTA.

Miembro del Programa de Actualización Continua de la Sociedad Argentina de Cardiología, PRO-SAC.

### ¿En qué consiste la terapia de denervación renal y a quién está dirigida?

La actividad simpática renal está involucrada, a través de sus aferencias y eferencias nerviosas, en diversos procesos deletéreos como la retención de sodio, la vasoconstricción y la hipertrofia ventricular izquierda que forman parte de la fisiopatología de la hipertensión arterial (HTA) (**Figura 1**).<sup>(1,2)</sup> La terapia de denervación renal (DNR) es un método percutáneo de ablación por catéteres que busca, a través de la aplicación de energía (por radiofrecuencia o ultrasonido) o agentes neurotóxicos como el etanol, bloquear dicha señalización neural reduciendo la presión arterial (PA) y sus consecuencias sobre el sistema cardiovascular.<sup>(1-3)</sup>



**Figura 1. Vías neurales aferentes y eferentes renales y su rol en la hipertensión arterial.** Fuente: (adaptado de) Schlaich MP et al. *Hypertension* 2009; 54:1195-201<sup>(1)</sup>

El procedimiento se fundamenta en la experiencia previa obtenida con la simpatectomía quirúrgica que había demostrado reducir francamente la PA, aunque con alta morbilidad y un porcentaje no despreciable de complicaciones. Entonces, la DNR emerge como una alternativa poco invasiva, con buena aceptación por parte de los pacientes y una baja tasa de eventos adversos.<sup>(1,3)</sup>

Si bien inicialmente este método fue pensado y desarrollado para pacientes con HTA primaria resistente o refractaria al tratamiento farmacológico,<sup>(4)</sup> las dificultades vinculadas con la adherencia terapéutica, la polifarmacia y las comorbilidades que atentan contra un efectivo tratamiento médico a largo plazo, han abierto una puerta a otros escenarios clínicos en los que esta técnica pueda tener utilidad.

### ¿Qué evidencias clínicas sustentan su empleo?

El primer ensayo controlado y aleatorizado de ablación por radiofrecuencia fue el SYMPLICITY HTN-2<sup>(5)</sup> que empleaba un catéter unipolar con el que se realizaban lesiones internas de forma helicoidal en la arteria renal, repercutiendo en la actividad de los nervios periarteriales renales. El estudio enroló pacientes

que presentaban una presión arterial sistólica (PAS) en consultorio > 160 mmHg a pesar del tratamiento con 3 o más drogas incluyendo un diurético. Se excluían los pacientes con una estenosis de la arteria renal hemodinámicamente significativa, una intervención renal previa, una tasa de filtrado glomerular estimada < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, diabetes tipo 1, HTA secundaria o una anatomía renal inadecuada (definida como < 4 mm de diámetro, < 20 mm de longitud o más de una arteria renal principal). Los pacientes eran aleatorizados a recibir (1:1) DNR más tratamiento médico versus tratamiento médico solo. La PA media en consultorio cayó 32/12 mmHg ( $p < 0,001$ ) en el grupo DNR ( $n=52$ ) y se incrementó en 1 mmHg en el grupo control ( $n=54$ ;  $p < 0,70$ ). La diferencia entre grupos en la PAS en el monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) también fue significativa.

Estos resultados confirmaron la información reunida en estudios previos más pequeños de tipo "prueba de concepto"<sup>(4,6)</sup> y generaron gran entusiasmo en la comunidad médica internacional. Sin embargo, como los pacientes estaban al tanto del tratamiento en el SYMPLICITY HTN-2 (estudio no ciego) se diseñó un ensayo adicional, el SYMPLICITY HTN-3,<sup>(7)</sup> el cual fue multicéntrico, aleatorizado y simple ciego que incorporó un grupo control en el que se realizaba un procedimiento simulado (es decir sólo la angiografía sin la ablación) denominado en inglés "sham procedure".

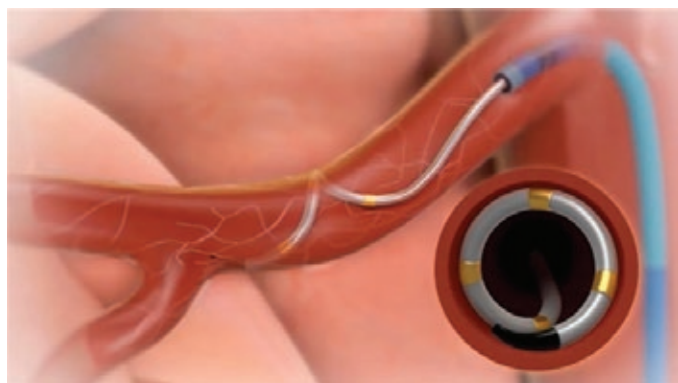
Este estudio también incluyó pacientes con una PAS en consultorio > 160 mmHg a pesar del tratamiento con tres fármacos incluyendo un diurético, pero en este caso debían presentar además en el promedio de 24 hs por MAPA una PAS > 135 mmHg para excluir HTA de guardapolvo blanco. Otros criterios de exclusión eran similares a los descriptos para el estudio previo. Los pacientes eran aleatorizados (2:1) a DNR ( $n=364$ ) o procedimiento control ( $n=171$ ) y no sabían de la aleatorización ni estaban familiarizados con el procedimiento.

Luego de 6 meses, la disminución promedio en la PAS de consultorio con respecto al basal (el objetivo primario) fue de 14.1 mmHg en el grupo DNR y 11.7 mmHg en el grupo control. Cada cambio en el nivel de PA fue significativo en cada grupo por separado pero no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (2.39 mmHg). Tampoco fue significativa la diferencia en el promedio de PA de 24 hs por MAPA de un grupo con el otro.

Estos resultados fueron decepcionantes en cuanto a no poder confirmar el beneficio del procedimiento, especialmente en una población de escasa respuesta al tratamiento médico.

No obstante, un análisis crítico posterior reveló múltiples factores que pudieron llevar al resultado negativo del estudio, tales como el regular seguimiento en la adherencia al tratamiento farmacológico, los cambios tempranos y no controlados de medicación en el grupo DNR, la gran heterogeneidad en el tratamiento farmacológico, la escasa experiencia de los operadores en muchos de los centros participantes, así como la falta de una completa superficie helicoidal de ablación como pautaba el protocolo e incluso una exagerada disminución de la PA en la subpoblación de pacientes afroamericanos a favor del grupo control.<sup>(8)</sup>

Se decidió entonces replantear el método desde el inicio y buscar una ablación más efectiva y una población más homogénea. En lo que representa la DNR por radiofrecuencia, se diseñó un catéter que contaba con 4 electrodos en un extremo espiralado, permitiendo realizar varias lesiones simultáneas con patrón helicoidal (**Figura 2**).



**Figura 2. Catéter de ablación por radiofrecuencia Symplicity Spyral con sus 4 electrodos de aplicación.** Fuente: Imagen tomada de internet: <https://global.medtronic.com/xgen/healthcareprofessionals/therapies-procedures/cardiovascular/renal-denervation/what-is-rdn.html>

Además se comprobó que ablacionar por este método la región distal de la arteria renal como sus ramas era más efectivo, por mayor cercanía del electrodo con el nervio periarterial.<sup>(9)</sup>

También se diseñó un novedoso sistema de ablación por ultrasonido, con aplicación de energía circunferencial a través de un cristal piezoeléctrico al final del catéter, el cual se centraba en la arteria renal por medio del inflado transitorio de un balón enfriado con agua.<sup>(10)</sup> Por otro lado se inició además la experimentación clínica con agentes neurotóxicos como el etanol, que se inyecta en forma circunferencial penetrando la adventicia de la arteria por medio de pequeñas agujas, produciendo un importante bloqueo en la señalización simpática.<sup>(11)</sup>

Así surgieron los nuevos estudios piloto con la utilización de sistemas de ablación de segunda generación que volvieron a preguntarse: ¿Es la DNR capaz de reducir la PA tanto en pacientes vírgenes de tratamiento farmacológico como aquellos resistentes al mismo? El resultado fue alentador, demostrando una consistente reducción de la PA con DNR en comparación con el grupo control, que utilizó también un procedimiento simulado, y sin eventos adversos significativos (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Características de los principales estudios piloto utilizando los sistemas de ablación de segunda generación.**

Características	Spyral HTN On Med	Spyral HTN Off Med	Radiance HTN Solo
N de pacientes	80	80	146
Diseño	Sham control	Sham control	Sham control
Medicación	1-3 fármacos	-	-
Método	Radiofrecuencia	Radiofrecuencia	Ultrasonido
Catéter	Simplicity Spiral™	Simplicity Spiral™	Paradise <sup>R</sup>
Objetivo primario	Cambios en MAPA a 6 meses	Cambios en MAPA a 3 meses	Cambios en MAPA a 2 meses
Diferencia promedio de PAS en MAPA	-7.4 mmHg (-12.5 a -2.3) <b>p=0.0051</b>	-5.0 (-9.9 a -0.2) <b>p=0.0414</b>	-6.3 mmHg (-9.4 a -3.1) <b>p=0.0001</b> (diurno)
Diferencia promedio de PAS en consultorio	-6.8 mmHg (-12.5 a -1.1) <b>p=0.0205</b>	-7.7 mmHg (-14.0 a -1.5) <b>p=0.0155</b>	-6.5 mmHg (-11.3 a -1.8) <b>p=0.007</b>

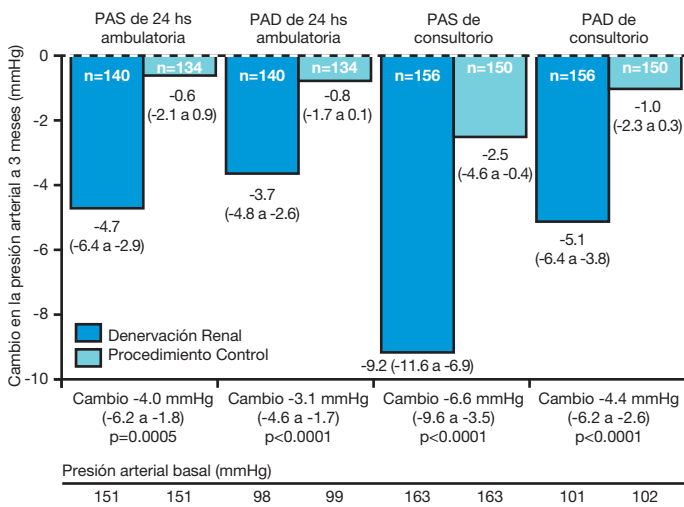
Los estudios de ablación por radiofrecuencia SPYRAL HTN-ONMED<sup>(12)</sup> y SPYRAL HTN-OFF MED,<sup>(13)</sup> el primero utilizando de 1 a 3 fármacos y el segundo sin medicación antihipertensiva, fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, simple ciego y controlados con procedimiento simulado. Enrolaron similar cantidad de pacientes (n=80) con HTA tanto sistólica como diastólica nivel 1-2 (PAS en consultorio  $\geq$  a 150 mmHg y  $<$  180 mmHg y diastólica  $\geq$  a 90 mmHg y PAS promedio en el MAPA  $\geq$  a 140 mmHg y  $<$  170 mmHg). Se aleatorizó a los pacientes (1:1) a DNR y a procedimiento control. Se utilizó un abordaje estandarizado de ablación por radiofrecuencia sobre regiones distales y ramos accesorios con operadores de experiencia en el método. Los criterios de exclusión fueron: estenosis de la arteria renal  $>$  50%, VFG  $<$  a 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y anatomía no adecuada. En el caso del SPYRAL HTN-ON MED se observó una diferencia significativa de -7.4 mmHg en 24hs por MAPA y de -6.8 mmHg en consultorio, a favor de la DNR, luego de 6 meses del tratamiento. En el SPYRAL HTN-OFF MED los investigadores observaron una diferencia de PAS -5 mmHg en el MAPA de 24 hs y de 7.7 mmHg en consultorio, también a favor de la DNR, a los 3 meses del seguimiento.

El empleo de ultrasonido fue evaluado en el ensayo RADIANCE-HTN SOLO,<sup>(14)</sup> en el que los pacientes, que no venían recibiendo medicación antihipertensiva y que presentaban una PA durante el período diurno del MAPA  $\geq$  135/85 mmHg y  $<$  170/105 mmHg fueron aleatorizados (1:1) a ser sometidos a DNR o procedimiento control simulado. Los criterios de exclusión eran similares a estudios previos. Luego de dos meses, se observó una diferencia de -6.3 mmHg en la PAS ambulatoria diurna, y de -6.5 mmHg en consultorio, ambas a favor de la DNR. Estos datos se confirmaron a los 6 meses de tratamiento, con reducción en la PA y número de fármacos.<sup>(15)</sup>

Actualmente se encuentran en marcha los tres estudios fundamentales o pivotaes de igual lineamiento con los ensayos de prueba de concepto descritos: SPYRAL HTN-ON MED Expansion, SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal y RADIANCE-HTN (en este último caso con la inclusión de una cohorte de pacientes con HTA resistente).<sup>(16,17)</sup>

En marzo del corriente año se han publicado en Lancet los resultados a 6 meses del SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal (**Figura 3**).





**Figura 3. Cambios en la presión arterial sistólica y diastólica en consultorio y en MAPA en el grupo de denervación renal y control.** Fuente: Böhm M et al. Lancet. 2020 Mar 27<sup>(18)</sup>

Este ensayo, de diseño bayesiano, permitió incluir los 80 pacientes del estudio original enrolando finalmente a 331 pacientes en total y demostrando una diferencia entre grupos en la PA de consultorio de -6.5 mmHg y ambulatoria por MAPA de -3.5 mmHg a favor de DNR sin eventos adversos significativos reportados. Un dato interesante es que si bien la reducción de la PA ambulatoria fue modesta (aunque estadísticamente significativa) se mantuvo a lo largo de las 24 hs del día.

### ¿Cuáles son los principales puntos de controversia y las perspectivas a futuro?

Se ha demostrado que la DNR brinda beneficios en la reducción de la PA siendo éstos consistentes en términos de eficacia

#### Preguntas de Autoevaluación:

##### 1- Cuál de los siguientes es un comprobado efecto de las eferencias simpáticas a nivel renal:

- a) Disminución de la absorción de sodio
- b) Inhibición en la secreción de renina
- c) Disminución del flujo sanguíneo renal

##### 2- La simpatectomía quirúrgica (señalar la opción CORRECTA)

- a) No logró reducir significativamente la presión arterial
- b) Redujo la presión arterial pero con alta mortalidad
- c) Redujo la presión arterial con alta tasa de complicaciones

#### Bibliografía

1. Schlaich MP1, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54:1 195-201
2. Schlaich M, Hering D, Lambert G, Lambert E, Esler M. Blood pressure and sympathetic nervous system response to renal denervation. *Hypertension*. 2013; 61:e13
3. Anwaruddin S, Bhatt DL (2018). Device Therapies. In GL Bakris and MJ Sorrentino. *Hypertension (Braunwald's heart disease)*. 3rd ed., pp.268-73. Philadelphia: Elsevier
4. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; 373:1275-81
5. Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant HTN (the SYMPLICITY HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-9
6. SYMPLICITY HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant HTN: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911-7
7. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al; SYMPLICITY HTN-3 investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370:1393-401
8. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36:219-27
9. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches Vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant HTN. *J Hypertens* 2017; 35:369-75
10. Fengler K, Hollriegel R, Okon T, et al. Ultrasound-based renal sympathetic denervation for The treatment of therapy-resistant HTN: a single center experience. *J Hypertens* 2017; 35:1310-7

y seguridad. No obstante surgen múltiples interrogantes a definir en un futuro mediano, de los cuales se hacen eco las diferentes sociedades científicas que han abordado la problemática, y así lo han expresado a través de editoriales científicas y tomas de posición:<sup>(19,20)</sup> en principio ¿Qué subgrupo de pacientes hipertensos es el que más se beneficia de este tratamiento? A lo largo de los diferentes estudios se ha observado una gran variabilidad individual en el grado de respuesta al tratamiento, hallando así pacientes híper respondedores, respondedores marginales y hasta un 30% de pacientes no respondedores. Si bien todos ellos cumplían los mismos criterios de inclusión en dichos estudios; por otro lado ¿Cuál procedimiento de DNR es más efectivo y rápido en la reducción de la PA? Al momento un sólo estudio aleatorizado y controlado con limitada cantidad de pacientes comparó las dos principales técnicas de ablación (radiofrecuencia versus ultrasonido) sin diferencias significativas en cuanto a la reducción de PA, aunque con cierta ventaja del ultrasonido al obtener el mismo beneficio sin requerir la ablación de ramas distales y accesorias, lo que indicaría una lesión más profunda con dicha técnica.<sup>(21)</sup>

Por último ¿Existe reinervación renal luego del procedimiento? Si bien existen datos de reinervación en animales luego de la DNR así como la normalización de los niveles de catecolaminas renales<sup>(21)</sup> esto no se ha comprobado aún en humanos y en el seguimiento a largo plazo se ha mantenido la reducción en la PA luego de la DNR.<sup>(22)</sup>

En conclusión, el resurgimiento de la DNR como alternativa de tratamiento de la HTA primaria, complementaria a los cambios en el estilo de vida y al tratamiento farmacológico, ofrece estimulantes perspectivas y podría ganar lugar incluso en pacientes con HTA no complicada, aunque tal como se mencionó previamente es importante seleccionar mejor la población capaz de responder a esta terapia en forma contundente para definir su rol en la práctica clínica habitual.

#### 3- ¿Qué demostró el ensayo SYMPLICITY HTN-3?

- a) La reducción de la presión arterial fue significativa para el grupo denervación renal.
- b) Si bien se redujo la presión arterial con la denervación renal no hubo diferencias entre grupos
- c) No se redujo la presión con la denervación renal en forma significativa

11. Fischell TA, Ebner A, Gallo S, et al. Transcatheter alcohol-mediated perivascular renal denervation with the Peregrine system: first-in-human experience. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016; 9:589-98
12. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018; 391:2346-55
13. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017; 390:2160-70
14. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al; RADIANCE-HTN SOLO: a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391:2335-45
15. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Lobo MD et al; RADIANCE-HTN Investigators. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *Circulation*. 2019 Mar 17
16. Böhm M1, Townsend RR2, Kario K3, Kandzari D4, Mahfoud F5, Weber MA6, Schmieder RE, et al. Rationale and design of two randomized sham-controlled trials of catheter-based renal denervation in subjects with uncontrolled hypertension in the absence (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal) and presence (SPYRAL HTN-ON MED Expansion) of antihypertensive medications: a novel approach using Bayesian design. *Clin Res Cardiol*. 2020 Mar;109(3):289-302
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02649426>
18. Böhm M1, Kario K2, Kandzari DE3, Mahfoud F4, Weber MA5, Schmieder RE, et al; Efficacy of

catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020 Mar 27; pii: S0140-6736(20)30554-7

19. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, Ott C, Scalise F, Mancia G, Tsioufis C; Members of the ESH Working Group on Interventional Treatment of Hypertension. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens*. 2018; 36:2042-8

20. Ram VS. Status of Renal Denervation Therapy for Hypertension: Still in Search of the Magic Bullet (editorial). *Circulation* 2019; 139(5):601-3

21. Fengler K, Rommel K-P, Blazek S, et al. A three-arm randomized trial of different renal denervation devices and techniques in patients with resistant hypertension (RADIOSOUND-HTN). *Circulation* 2019; 139:590-600

22. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 2015; 65:393-400

23. Böhm M, Mancia G, Schmieder R, Schlaich M, Mahfoud F. Global SYMPLICITY registry: 3 year safety and efficacy data. *Hypertension* 2017; 70:A092

## CASO CLÍNICO - MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEVERA EN EL EMBARAZO

### Dra. Analía Aquieri

Médica de Planta del Hospital de Clínicas. José de San Martín. División Cardiología, Laboratorio de Hipertensión Arterial.

Miembro del área Corazón y Mujer de la Sociedad Argentina de Cardiología.

### Dra. Mariana Pérez

Médica de Planta, Servicio de Hipertensión Arterial, Hospital de Agudos José María Ramos Mejía.

Directora del Curso de Estados Hipertensivos en el embarazo.

### Dr. Guido Damianich

Médico de planta, Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto (CABA).

Miembro del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología, CAHTA.

Miembro del Programa de Actualización Continua de la Sociedad Argentina de Cardiología, PRO-SAC.

Paciente femenina de 38 años de edad cursando embarazo de feto único de 24.3 semanas. Gestas 0 Parto 0 Cesárea 0. Sin antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

#### Antecedentes Personales:

Hipertensión Arterial (HTA) diagnosticada a los 28 años, fue medicada con valsartán 160 mg/día que la paciente discontinuó por referir valores normales de presión arterial.

Refiere haber sido estudiada con eco-Doppler cardíaco y de arterias renales ambos sin valor patológico.

Refiere episodios frecuentes de cefalea, no estudiada ni tratada.

Antecedente de miomatosis uterina, en seguimiento, sin indicación quirúrgica.

Personalidad ansiosa.

Se constata HTA previo a las 20 semanas de gestación. Fue medicada con metil-dopa, con regular adherencia terapéutica. Controles obstétricos y de laboratorio normales por obstetra de cabecera.

Acude a guardia externa por un registro ambulatorio de depresión arterial (PA) de 160/110 mmHg asociado a cefalea intensa.

#### Examen Físico:

Ingresa hemodinámicamente estable, con HTA severa persistente. Sin dinámica uterina, ni pérdidas por genitales. Latidos fetales positivos

**Signos Vitales:** Presión arterial sistólica (PAS) 180 mmHg – Presión arterial diastólica (PAD) 110 mmHg FC: 110 lpm FR: 20 rpm Afebril.

**Neurológico:** lúcida, vigil, pupilas isocóricas reactivas, moviliza 4 extremidades, reflejos conservados, sin foco motor o sensitivo.

**Respiratorio:** BEAB, buena mecánica ventilatoria, buena entrada de aire bilateral, sin ruidos agregados.

Cardiovascular: 2 ruidos en los 4 focos de auscultación, sin soplos ni edemas. Buena perfusión periférica, sin signos de insuficiencia cardíaca.

**Abdominal:** blando, altura uterina a la altura umbilical.

**Electrocardiograma:** ritmo sinusal, PR conservado, QRS 80 ms, ST/T isonivelado con buena progresión de R en precordiales.

**Ecocardiograma Doppler:** Espesor y diámetros del ventrículo izquierdo normales. Motilidad parietal normal. Función sistólica conservada. Cavidades derechas normales. Función sistólica del VD preservada. No se detectan anomalías valvulares significativas.

**Ecografía obstétrica:** Feto único, en situación longitudinal, presentación pélvica, dorso posterior. Actividad cardíaca positiva. Líquido amniótico normal

Placenta se halla ubicada en la cara posterior grado I.

#### Doppler feto-placentario.

Arteria cerebral media: sin vasodilatación. Índice de pulsatilidad (IP) 1.71, V<sub>máx</sub> 41 cm/seg (1.30 múltiplos de los valores medios [MoM]).

Arteria umbilical: con flujo diastólico ausente (con paciente en decúbito dorsal y lateral izquierdo, en varios cortes); no se constató flujo reverso.

Arteria uterina derecha: IP 1.04, con Notch.

Arteria uterina izquierda: IP 1.42, con Notch.

Índice de pulsatilidad medio de ambas arterias uterinas: 1.23, < percentilo 95 para su edad gestacional.

Conclusión: Líquido amniótico normal. Flujo diastólico ausente en arteria umbilical.

Doppler venoso conservado. Territorio de arterias uterinas con flujo conservado, con Notch bilateral.

## Laboratorio: (TABLA 1)

TABLA 1 Parámetros de Laboratorio

Hematocrito	37%
Hemoglobina	12.5 g/dL
Plaquetas	115.000/mm <sup>3</sup>
GOT	42 U/L
GPT	41 U/L
LDH	230 U/L
Creatinina	0.68 mg/dL
Ac. Úrico	5.1 mg/dL
Proteinuria al acecho	0.44 g

### Evolución clínica:

Se inicia infusión de labetalol EV, 1g/h de sulfato de magnesio por 24 hs y se interna en UTI para control evolutivo. La paciente evoluciona en las siguientes 72 hs con tendencia a la HTA severa, con requerimiento de combinación de fármacos, se aumenta el alfa metil dopa, labetalol y nifedipina de acción prolongada hasta dosis máximas con tórpida respuesta. Se plantea inicio de hidralazina.

### Se realiza nuevo laboratorio (TABLA 2) y eco Doppler fetal:

TABLA 2. Parámetros de Laboratorio

Hematocrito	39%
Hemoglobina	12.5 g/dL
Plaquetas	108.000/ mm <sup>3</sup>
GOT	41 U/L
GPT	43 U/L
LDH	234 U/L
Creatinina	0.68 mg/dL
Ac. Úrico	5.7mg/dL
Coagulograma	Normal
Proteinuria	190 mg/24 hs

**Ecografía obstétrica:** Feto único, en situación longitudinal, presentación pelviana, dorso anterior. Actividad cardíaca positiva.

Movimientos corporales presentes (disminuidos).

Líquido amniótico ligeramente disminuido, con un índice de líquido amniótico(ILA) de 77 mm.

La placenta se halla ubicada en la cara posterior, no previa, grado I.

### Doppler feto-placentario.

Arteria cerebral media: sin vasodilatación. Índice de Pulsatilidad (IP) 1.72, Vmáx 52 cm/seg (1.61 MoM).

Arteria umbilical: con flujo diastólico reverso (con paciente en decúbito dorsal y lateral izquierdo, en varios cortes).

Conclusión: Líquido amniótico ligeramente disminuido, con un ILA de 77 mm.

Flujo diastólico reverso en arteria umbilical. Vena umbilical con flujo pulsátil.

Se valora el caso en forma interdisciplinaria (UTI, cardiología y servicio de obstetricia crítica) y se decide finalización de la gestación procediendo a cesárea de urgencia. El feto fallece en la unidad de cuidados críticos neonatales.

La paciente evoluciona en el post-operatorio de la cesárea de manera estable, con disminución de dosis de fármacos, estabilización de los valores de PA y es dada de alta.

### Discusión sobre el Caso Presentado:

A continuación se presentará la discusión del caso dividida en

4 tópicos:

### a) Interpretación diagnóstica y de los estudios complementarios

Se trata de una preeclampsia (PE) precoz o temprana de acuerdo a la clasificación del Consenso Argentino de HTA 2018 (TABLA 3), y que tiene un peor pronóstico tanto materno como fetal.

TABLA 3. Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo

Forma Clínica	Tiempo de Gestación
HTA Gestacional	≥ 20 semanas
HTA Crónica	Preexistente < 20 semanas Posterior a 12 semanas de gestación
PE Precoz	> 20 y < 34 semanas
PE Tardía	> 34 semanas
Eclampsia	≥ 20 semanas Puerperio
HELLP	≥ 20 semanas Puerperio

La PE en esta paciente se enmarca en el contexto de HTA agregada a los síntomas neurológicos (cefalea intensa) y a la insuficiencia placentaria representada en el Doppler feto-placentario. Anteriormente se consideraba a la PE como HTA mas proteinuria, sin embargo esto fue modificado en vista de que muchas ocasiones estos cuadros (como en el nuestro) no la presentaba, lo que llevó a muchas Sociedades Científicas a redefinir a la PE según valores de PA ≥140/90 mmHg y a la presencia daño de órgano blanco (TABLA 4).

TABLA 4. Compromiso de órgano blanco en las pacientes con PE

Compromiso Renal: Proteinuria ≥ 300 mg/24 hs
Insuficiencia Renal : Oliguria
Compromiso Hepático: enzimas hepáticas
Dolor gastrointestinal: Distensión Cápsula de Glisson
Compromiso Neurológico: Cefalea-visión borrosa-ACV
Complicaciones hematológicas: Plaquetopenia, hemólisis, CID, HELLP
Disfunción útero-placentaria: RCIU/Doppler Art. Umbilical anormal
Complicaciones CV: Edemas, cianosis, IY, R3, EAP

**CID: Coagulación intravascular diseminada; RCIU: Retraso de Crecimiento Intrauterino; IY: Ingurgitación yugular; R3: Tercer ruido cardíaco; EAP: Edema Agudo de Pulmón**

Con relación a los parámetros del laboratorio, en el primer laboratorio realizado se observó un aumento del ácido úrico. Se considera normal para el embarazo un valor ≤ 4 mg/dL, habiéndose asociado valores mayores a resultados adversos tanto maternos como perinatales.

En el segundo laboratorio, se destaca en aumento de hematocrito, atribuible a la hemoconcentración que caracteriza a las pacientes con PE.

Una mención aparte merece la interpretación clínica que puede realizarse del Doppler fetal momento oportuno para finalizar la gestación teniendo en cuenta el estado de la salud fetal, tomando como base, que la alteración de la circulación fetal puede indicar un mal pronóstico.

En el Doppler de nuestra paciente el primer punto a destacar es la presencia de muesca o notch bilateral en ambas arterias uterinas, a pesar de que el índice de pulsatilidad (IP) estaba dentro de valores normales.

La presencia de muescas bilaterales en el segundo trimestre de gestación se asocia a un aumento del riesgo de PE. Un estudio publicado en el 2010, evidencia que la presencia de muescas arteriales uterinas bilaterales entre las 23 y 25 sema-

nas de gestación en mujeres no preeclámpticas es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PE y pequeño para la edad gestacional. Así como un factor de riesgo independiente para desarrollo de hipertensión gestacional y desprendimiento de placenta normoinserta.

El compromiso de las arterias uterinas traduce un defecto en la transformación de las arterias espiraladas, pero no es útil en la evaluación de la salud fetal.

El otro parámetro alterado en este caso estaba dado por la ausencia de flujo de fin de diástole en la arteria umbilical. Las enfermedades que comprometen las arteriolas placentarias y que provocan un aumento en la resistencia del flujo de la arteria umbilical a la placenta muestran un grado creciente de compromiso y de gravedad a saber con las siguientes expresiones: reducción del flujo de fin de diástole, luego ausencia y finalmente reversión del mismo. Esto se asocia a un resultado perinatal adverso y alto riesgo de muerte fetal.

A modo de conclusión podemos decir que el Doppler obstétrico pone en evidencia un severo compromiso de la circulación fetal, pudiendo ser la HTA de la madre sólo un epifenómeno compensador a la reducción del flujo placentario, explicando porque es tan complejo no solo su tratamiento, sino mantener el equilibrio entre la salud materna y fetal.

#### **b) Manejo de la HTA severa en el embarazo**

Es importante enfatizar que la definición de HTA severa en el embarazo se realiza con valores de PA  $\geq 160/110$  mmHg que persisten luego de 15 min de la primera toma. Este diagnóstico tiene importantes implicancias terapéuticas dado que se considera una emergencia y requiere tratamiento rápido dentro de la hora de iniciado los síntomas, e idealmente dentro de los primeros 15 min de realizado el diagnóstico.

Esta conducta disminuiría el compromiso neurológico en estas pacientes, ya sea hemorrágico o isquémico, que se correlaciona sobre todo con el valor de PAS.

El objetivo a alcanzar una vez iniciado el tratamiento es un valor de PAS entre 140-150 mmHg y PAD 90-100 mg, evitando valores más bajos para no provocar hipoflujo fetal.

Las drogas de primera línea recomendadas para el tratamiento de la HTA severa en el embarazo son: labetalol, nifedipina e hidralazina. Es importante tener en cuenta que según la droga que se elija los intervalos de dosificación serán diferentes, reflejando sus diferencias en la farmacocinética.

- Labetalol endovenoso (EV): Puede utilizarse en forma de bolos con dosis escalonadas, con un intervalo de tiempo de 10 min, y una dosis máxima de 300 mg EV. También puede ser administrado en infusión continua (no de elección en primera instancia). No debe utilizarse en caso de que la madre presente asma, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca o frecuencia cardíaca  $< 60$  latidos por min.

- Labetalol vía oral (VO): la guía Hipertensión en el Embarazo de NICE 2019 y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia plantean como opción válida, en ausencia de acceso EV, y la falta de comprimidos de nifedipina, el uso de 200 mg vía oral (VO) de labetalol como inicio en paciente con HTA severa. De esta manera lo que se busca es cumplir la primera premisa, del inicio lo antes posible del tratamiento.

- Nifedipina VO: se aceptan dos tipos de formulaciones de esta droga, la de liberación retardada, recomendada por la Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo del Ministerio de Salud de Nación 2011 y por otras Sociedades. Pero también se encuentra en la bibliografía el uso de los comprimidos de acción rápida, con la aclaración que deben ser tragados y bajo ningún concepto utilizados en forma de administración sublingual por el riesgo de hipotensión

severa materna.

- Hidralazina: la administración parenteral puede asociarse a hipotensión materna, pero no se ha demostrado cambios en el flujo sanguíneo umbilical tanto con nifedipina de acción rápida, hidralazina, ni con el labetalol.

Cuando no se logra el control con los fármacos antes mencionados se pueden utilizar drogas de segunda línea como son: esmolol, nicardipina y nitroprusiato de sodio.

El nitroprusiato de sodio debe ser considerado como última alternativa, ya que puede empeorar el edema cerebral y utilizarlo el menor tiempo posible por la toxicidad fetal y materna producida por el cianato y el tiocianato.

En esta situación es importante la acción interdisciplinaria (especialista en cuidados críticos y obstetricia) para la mejor toma de decisión.

El sulfato de Magnesio es la droga de elección para la profilaxis de convulsiones en pacientes con PE, y para el tratamiento de las mismas en pacientes con eclampsia. No es una droga antihipertensiva. Se utiliza en pacientes con HTA severa que presentan signos o síntomas neurológicos. Se inicia antes de que se finalice el embarazo y continuándose su administración 24 hs post-parto. Durante su infusión debe monitorearse la aparición de signos de toxicidad como:

- Ausencia del reflejo rotuliano
- Frecuencia respiratoria menor a 14 respiraciones /minuto
- Oliguria: diuresis  $< 30$  ml/h

#### **b) Indicaciones de Finalización de la gestación en pacientes con PE**

Las mismas dependerán de dos factores: la edad gestacional, y la situación clínica materna.

En aquellas mujeres con PE y un embarazo  $> 37$  semanas la indicación será la finalización de la gestación.

En embarazos  $< 37$  semanas, se deberá tener en cuenta el estado del feto y de la madre, tomándose la decisión en conjunto con Obstetricia para evaluar los riesgos/beneficios del nacimiento pretérmino.

Las condiciones maternas consideradas para la finalización del embarazo son las enumeradas en la **TABLA 5**.

**TABLA 5. Criterios de Finalización del embarazo en PE**

Compromiso Renal: Proteinuria $\geq 300$ mg/24 hs
Insuficiencia Renal : Oliguria
Compromiso Hepático: enzimas hepáticas
Dolor gastrointestinal: Distensión Cápsula de Glisson
Compromiso Neurológico: Cefalea-visión borrosa-ACV
Complicaciones hematológicas: Plaquetopenia, hemólisis, CID, HELLP
Disfunción útero-placentaria: RCIU/Doppler Art. Umbilical anormal
Complicaciones CV: Edemas, cianosis, IY, R3, EAP

Volviendo a nuestro caso clínico, la paciente presentaba PA no estabilizada a pesar del uso de 3 fármacos, la aparición de síntomas neurológicos y el flujo diastólico reverso de la arteria umbilical.

#### **c) Utilización de ácido acetilsalicílico en el primer trimestre de gestación en pacientes con HTA**

El estudio ASPRE en el 2017, demostró que en pacientes de alto riesgo de PE, la administración de 150 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS) desde las semanas 11-14 hasta la 36 de gestación se asoció con una disminución de la incidencia de PE precoz del 60%. Análisis posteriores mostraron que esta reducción podría llegar al 75% si la adherencia a su uso era  $\geq 90\%$ . Una reciente revisión llevada a cabo por la Biblioteca Cochrane

en el 2019, evidenció que le uso de bajas dosis de aspirina en 36716 mujeres provenientes de 60 estudios, redujo un 18% el riesgo de PE, un 9% el parto pretérmino <37 semanas y una disminución del 14% la muerte fetal, neonatal o muerte antes del alta hospitalaria.

En embarazos de alto riesgo, esta medida es eficaz para dismi-

nuir el riesgo de PE y debe indicarse. Una manera de evaluar cuáles son los criterios para comenzar con AAS es evaluando sus factores de riesgo.

La HTA crónica es considerada uno de los factores de riesgo de PE, por lo que el uso de AAS está recomendado para esta población (TABLA 6).

**TABLA 6: Indicaciones de AAS según las distintas Sociedades Científicas**

	ACOG 2018	NICE 2019	Libro de Recomendaciones de SAC (2017)
<b>Indicación de Aspirina</b>	1 FR alto. Considerar ante otra condición clínica. Dosis: 81 mg/d desde 16 semanas Continuar hasta el parto	1 FR alto o > 1 FR moderados Dosis: 75 mg/d desde 12 semanas Continuar hasta el parto	1 FR alto o > 1 FR moderados Dosis: 81 y 100 mg desde la semana 12 de gestación hasta el nacimiento
<b>Factores de riesgo para Preeclampsia</b>	<b>Factores de alto riesgo</b> Preeclampsia previa HTA crónica Lupus Eritematoso Sistémico Diabetes mellitus Enfermedad Renal Crónica Gestación fetal múltiple Trombofilia  <b>Factores de moderado riesgo</b> Nuliparidad Edad > 35 años Intervalo entre gestas > 10 años BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> en la 1ra visita Antec. familiar de preeclampsia Antecedentes de RCIU o complicaciones del embarazo Características sociodemográficas (raza negra, bajo nivel SE)	<b>Factores de alto riesgo</b> HTA en embarazo previo HTA crónica Enfermedades autoinmunes Diabetes mellitus Enfermedad Renal Crónica  <b>Factores de moderado riesgo</b> Nuliparidad Edad > 40 años Intervalo entre gestas > 10 años BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> en la 1ra visita Antec. familiar de preeclampsia	<b>Factores de Alto riesgo</b> Enfermedad hipertensiva en el embarazo anterior Enfermedad renal crónica Enfermedad autoinmunitaria, (LES-SAF) Diabetes tipo 1 o tipo 2 Hipertensión crónica  <b>Factores de moderado riesgo</b> Primer embarazo Edad ≥ a 40 años Intervalo intergesta > 10 años IMC ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> en la primera visita Historia familiar de preeclampsia Embarazo múltiple.

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, PE: Preeclampsia, HTA: Hipertensión Arterial, FR: Factor de Riesgo, LES: Lupus Eritematoso Sistémico, SAF: Síndrome AntiFosfolípídico, AAS: Ácido AcetilSalicílico, IMC: Índice de Masa Corporal, BPN: Bajo Peso al Nacer, NICE: The National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido), SAC: Sociedad Argentina de Cardiología, RCIU: Retraso de Crecimiento Intrauterino, SE: Socio económico.

La dosis recomendada por nuestro Consenso es 100 mg/día por la noche, iniciada en la semana 12 hasta la semana 20 de gestación, observándose un mayor beneficio cuando se administra antes de la semana 16. Si bien el efecto es dosis-dependiente, y el estudio ASPRE utilizó 150 mg con buenos resultados, nuestras guías locales siguen recomendando la dosis de 100 mg que ha demostrado ser segura tanto para el feto como para la madre, y a la vez eficaz.

Para finalizar, nuestra paciente debió haber recibido AAS en la semana 12 de gestación.

### Conclusión Final:

En el caso de nuestra paciente la PE se presentó en forma precoz como complicación de la HTA crónica. Más allá de no presentar altos niveles de proteinuria, las cifras de HTA severa sin respuesta al tratamiento y las alteraciones útero-placentarias determinaron la conducta a seguir, así como un pronóstico ominoso fetal.

La PE/eclampsia es una de las principales causas de morbi-mortalidad materno-fetal.

Su prevención y manejo aún constituye un desafío, que requiere un abordaje temprano y multidisciplinario, con el fin de disminuir el riesgo tanto para la madre como para el feto.

### Bibliografía

- Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2019(10): CD004659.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep; 146(3): 390-391]. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(Suppl 1): 1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802
- Wertaschnigg D, Reddy M, Mol BWJ, da Silva Costa F, Rolnik DL. Evidence-Based Prevention of Preeclampsia: Commonly Asked Questions in Clinical Practice. *J Pregnancy.* 2019. Published 2019 Aug 1. doi: 10.1155/2019/2675101
- Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Pharmacotherapy for hypertension in pregnant patients: special considerations. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20(8): 963-982. doi: 10.1080/14656566.2019.1594773
- Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(1): 7-22. doi: 10.1002/uog.20105
- Hypertension in pregnancy: Diagnosis and Management. NICE guideline. 25 June 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>
- Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 767. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e174-80.
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133(1): e1-e25. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13:291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
- Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Arg Cardiol* 2018; 86

(Supl 2): 1-53.

- Forcada P, Cuffaro P, Brandani L. Manejo de hipertensión arterial y embarazo. Libro de recomendaciones de práctica clínica. *Rev Arg Cardiol* 2017; 85(4)
- Kumar N, Singh AK, Maini B. Impact of maternal serum uric acid on perinatal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: A prospective study. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 10: 220-225. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.002
- Valenti E A, Avila N, Amenabar S, Zanuttini E, Crespo H. Actualización de Consenso de Obstetricia FASGO 2017: "RCIU (Restricción del Crecimiento intrauterino)". Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. [http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion\\_consenso\\_RCIU\\_FASGO\\_2017.pdf](http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_consenso_RCIU_FASGO_2017.pdf)
- El Farra J, Bean C, Martin JN Jr. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016; 43(4): 623-637. doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.005
- Poon LC, Wright D, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history [published correction appears in *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb 1; *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(5): 585. e1-585. e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.038
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559
- Moroz LA, Simpson LL, Rochelson B. Management of severe hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2016; 40(2): 112-118. doi: 10.1053/j.semper.2015.11.017
- Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. Dra. Alicia Lapidus et al. Ministerio de salud. Presidencia de la Nación. 2014. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000241cnt-g11.hipertension-embarazo.pdf>
- Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, et al. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? [Published correction appears in *J Ultrasound Med.* 2010 Oct; 29(10): 1494]. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(7): 1103-1115. doi: 10.7863/jum.2010.29.7.1103

# ATENEO BIBLIOGRÁFICO - MORNING SURGE

**Dr. Marcelo Boscaró**

MT SAC.

Medico Planta Centro médico Santa María de la Salud

## Definición de Morning surge

- *Morning Surge* (MS) es la **elevación exagerada de la presión arterial (PA) al despertar, documentada fundamentalmente por el Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA)**. Es un fenómeno fisiológico distorsionado.
- Si bien esta forma de presentación, **según algunos autores, <sup>(1-5)</sup> se asociaría a patología cardiovascular**, se generó una importante controversia con respecto al pronóstico de la misma, ya que estudios recientes no pudieron reproducir los mismos resultados obtenidos en ensayos tempranos.<sup>(6-7)</sup>
- Si se quiere **definir a esta entidad, no existe una definición única**, habitualmente se considera MS al **Incremento matinal** de la PA (**Sleep trough surge/STS**), siendo esta la definición la más usada. Otros autores definen MS como el **incremento antes de levantarse (Prewaking surge/PWS)**, o al incremento al momento de levantarse (**Rising surge/RS**).

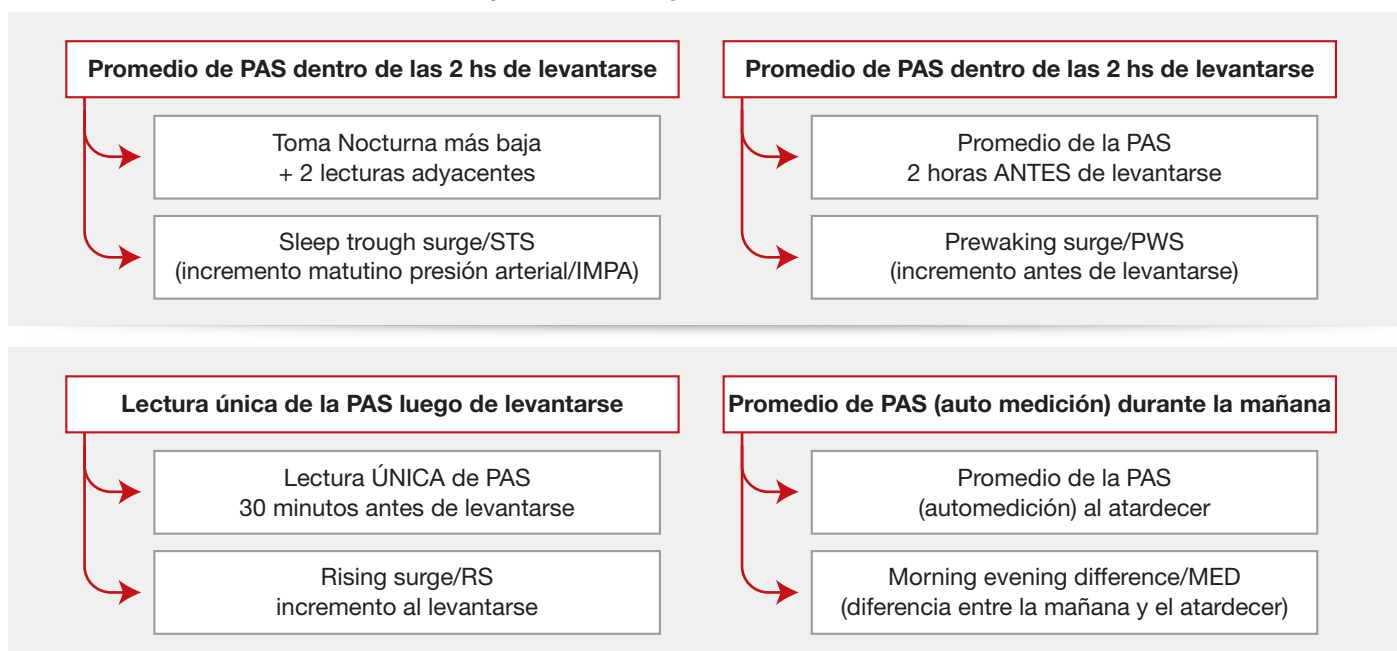
**TABLA 1: Definiciones utilizadas para definir Morning Surge**

INCREMENTO MATUTINO DE LA PA / IMPA <i>SLEEP TROUGH SURGE/STS</i>	Promedio de tomas de PA dentro de las dos horas después de levantarse (cuatro lecturas); menos la PA más baja durante la noche, promediado con dos tomas adyacentes (anterior y posterior)
INCREMENTO ANTES DE LEVANTARSE <i>PREWAKING SURGE/PWS</i>	Promedio de la PA dentro de las dos horas luego de despertarse (cuatro lecturas) menos el promedio de la PA dos horas antes de despertarse (cuatro lecturas).
INCREMENTO AL LEVANTARSE <i>RISING SURGE/RS</i>	Lectura única de PA después de levantarse menos una lectura única antes de levantarse.
DIFERENCIA DE PA MAÑANA/NOCHE <i>MORNING NIGHTTIME DIFFERENCE / MND</i>	Dos lecturas de PA (después de las 7am) menos el promedio de la PA nocturna.
PA MATINAL <i>MORNING BLOOD PRESSURE / MBP</i>	Promedio de la PA por 2 horas después de levantarse.
DIFERENCIA ENTRE MAÑANA / ATARDECER <i>MORNING EVENING DIFFERENCE / MED</i>	Promedio de la PA (promedio de PA obtenido por MDDPA durante la mañana) menos el promedio de la PA obtenido por MDDPA durante el atardecer.
PODER DE LA PA MATUTINA <i>MORNING BLOOD PRESSURE POWER / MBPP</i>	El resultado del producto entre el cambio a través del tiempo de la PA y la amplitud (diferencia entre el día y la noche) de la PA matutina.

PA: Presión Arterial; MDDPA: Medición Domiciliar de la Presión Arterial

El trabajo original de Kario et al<sup>(4)</sup> utiliza el promedio de la Presión Arterial Sistólica (PAS) como se observa en la **Figura 1**.

**FIGURA 1: Definiciones de mediciones de presión arterial y aumento matinal**



PAS: Presión arterial sistólica.

Modificado de Kario et al, *Circulation* 2003 <sup>(4)</sup>

## Los puntos de corte, un verdadero dilema.....

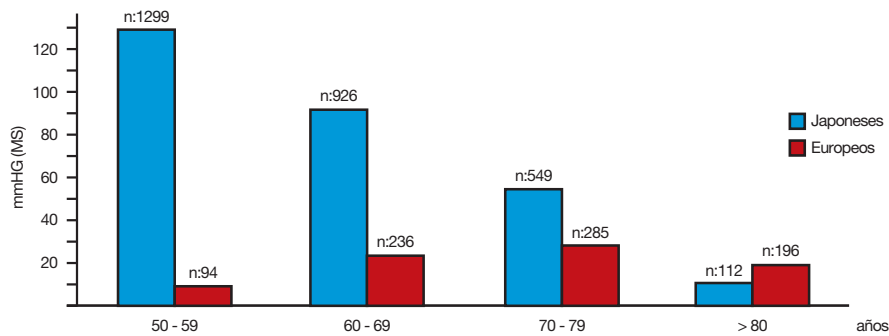
- No existe un consenso universal sobre los puntos de corte de PA para poder definir MS, como se puede observar en la Tabla 2.
- Estos son distintos de acuerdo con diferentes autores, dependiendo del estado hipertensivo, de la edad y de los factores étnicos.
- Con respecto a los **factores étnicos**, existe diferencia según se trate de población asiática o europea, siendo los puntos de corte para definir MS, más altos para la primera.

**TABLA 2: Puntos de corte para definir MS**

Autor	Variable a estudiar	Tipo de Variable	Resultados
Li et al(1)	Sleep through surge/STS	Variable categórica	>37 mmHg
Li et al (1)	Prewaking surge/PWS	Variable categórica	>28 mmHg
Amici et al(2)	Sleep through surge/STS	Variable Categórica	>34 mmHg
Amici et al(2)	Sleep through surge/STS	Variable Categórica	>34 mmHg
Kario et al(4)	Sleep through surge/STS Prewaking surge/PWS	Variable categórica y continua	>55 mmHg
Metoki et al(5)	Sleep through surge/STS	Variable categórica	>40 mmHg
Metoki et al(5)	Prewaking surge/PWS	Variable categórica	>25 mmHg
Verdecchia et al(6)	Sleep through surge/STS	Variable categórica	>36 mmHg
Verdecchia et al(6)	Prewaking surge/PWS	Variable categórica	>27.5mmHg
Israel et al(7)	Rising surge/RS	Variable Categórica y continua	>10 mmHg
Amodeo et al(8)	Sleep through surge/STS	Variable Categórica	>41 mmHg
Nashinaga et al(9)	Morning evening difference/MED	Variable categórica	>15 mmHg

En la **Figura 2** se observan los distintos puntos de corte en mmHg para definir MS, en dos poblaciones, la primera japonesa (en azul), y la segunda europea (en rojo). Estos datos fueron ajustados por género, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes mellitus y el promedio de la PAS de 24 horas.

**FIGURA 2: Diferentes puntos de corte según población asiática y europea**



Modificado de Hoshida et al. *Hypertension* 2015 <sup>(10)</sup>

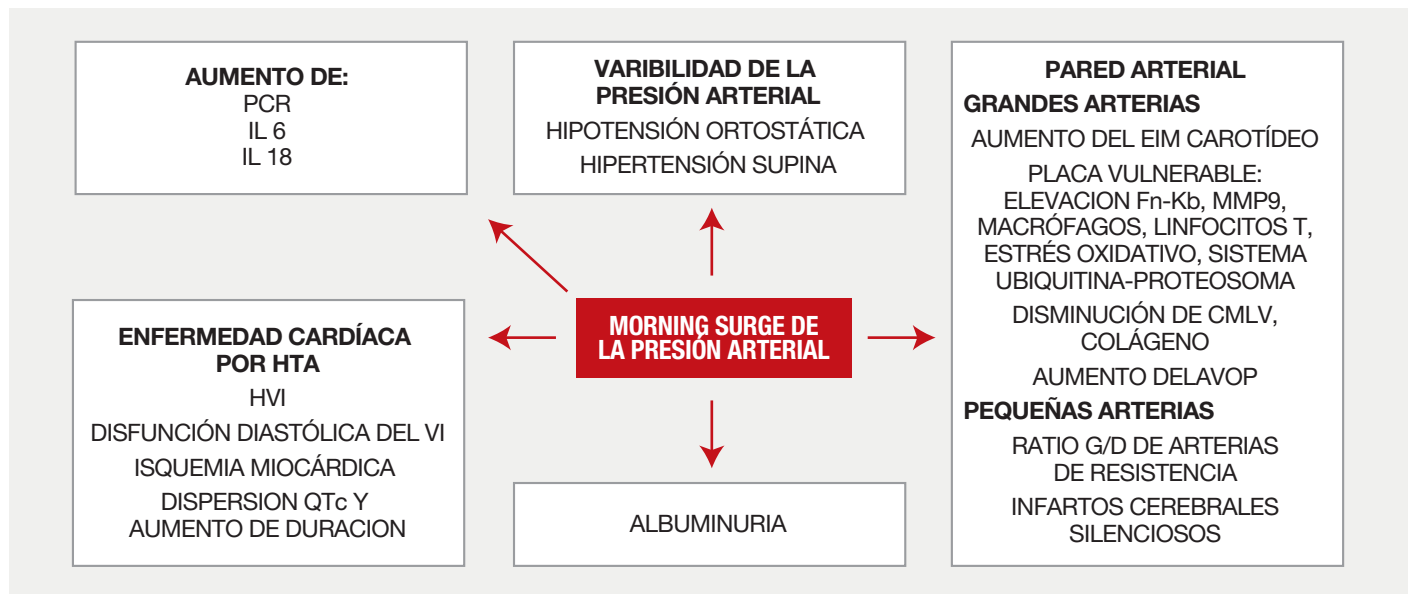
## Fisiopatología del MS ¿Cómo se genera el daño?

Hay pruebas convincentes que sugieren una asociación significativa entre el aumento de la presión arterial matutina y varios marcadores del daño de los órganos blanco (**Figura 3**).

Se asocia con:

- Cambios en la rigidez arterial, con aumento de la Velocidad de Onda de Pulso (Vop) <sup>(11)</sup>
- Inflamación de la pared vascular <sup>(12)</sup>
- Placa vulnerable <sup>(13)</sup>
- Hipertrofia ventricular izquierda <sup>(14)</sup>
- Disfunción diastólica <sup>(15)</sup>
- Isquemia miocárdica <sup>(16)</sup>
- Prolongación del QTc <sup>(17)</sup>
- Alteración en la función renal manifestada por albuminuria <sup>(18)</sup>

**FIGURA 3: Efectos del incremento matutino de la PA (IMPA/MS)**



PCR: Proteína C reactiva, IL6: Interleuquina 6, IL: 18 Interleuquina 18, HVI: Hipertrofia ventricular izquierda, VI: Ventrículo Izquierdo, QTc: QT corregido, EIM: Espesor Íntima-Media, F<sub>n</sub>-K<sub>b</sub>: Factor nuclear Kappa beta, MMP9: Matriz Metaló Proteinasa 9, CMLV Células Musculares Lisas Vasculares, VOP: Velocidad De Onda De Pulso, Ratio G/D: cociente del grosor/diámetro de la arteria.

Modificado de Kario K, *Hypertension* 2010 <sup>(19)</sup>

### Asociación con daño de órgano blanco ¿Existe realmente?

- En este punto **tampoco existe un consenso definido**, observándose diferencia entre los distintos autores.
- Los motivos radican en **diferencias metodológicas**, ya que **no siempre se miden los mismos parámetros**.
- En los metanálisis que abordaron esta pregunta, los **resultados varían** según se defina al MS como una **variable dicotómica**, con diferentes puntos de corte, según cada ensayo, **o como una variable continua**, en donde el **incremento gradual de la misma** se asociaría con eventos clínicos.

En las siguientes tablas analizamos los resultados de este metaanálisis, en donde **no se observa, al considerar la ausencia o presencia de MS o PWS**, según distintos puntos de corte, una **relación estadísticamente significativa**, tanto para eventos cardiovasculares globales, accidente cerebrovascular (ACV) o mortalidad total.<sup>(20)</sup>

**TABLA 3: Metaanálisis para eventos cardiovasculares según diferentes puntos de corte**

	<b>Autores</b>	<b>Umbral (punto de corte)</b>	<b>HR (95% IC)</b>	<b>% Poder</b>
<i>STS/Eventos Cardiovasculares Totales</i>	Li (2010) <sup>(1)</sup>	>37 mmHg	1.30 (0.60-1.60)	52.18%
	Verdecchia (2012) <sup>(6)</sup>	>36 mmHg	0.60 (0.14-0.88)	47.82%
	Subtotal I2 :91.9%p:0,00		0.90 (0.42-1.91)	100%
<i>STS/ ACV de cualquier tipo</i>	Li (2010) <sup>(1)</sup>	>37 mmHg	0.95 (0.68-1.32)	45.93%
	Metoki (2006) <sup>(5)</sup>	>40 mmHg	8.88 (1.14-69.20)	17.98%
	Kario (2003) <sup>(6)</sup>	>55 mmHg	2.70 (1.10-6.80)	36.09%
	Subtotal i2: 76.3% p:002		2.07 (0.69-6.23)	100%
<i>STS/Mortalidad Total</i>	Li(2010) <sup>(1)</sup>	>37 mmHg	1.32 (1,09-1,59)	75.84%
	Verdecchia (2012) <sup>(6)</sup>	>36 mmHg	1,02 (0.69-1,56)	24,16%
	Subtotal i2:20.3%p0.26		1,24 (1,00-1,54)	100%
<i>Prewaking Surge/Eventos Cardiovasculares Totales</i>	Li (2010) <sup>(1)</sup>	>28 mmHg	1.45 (1.77-1.80)	52.09%
	Verdecchia (2012) <sup>(6)</sup>	>27.5 mmHg	0.58 (0.38-0.889)	47.91%
	Subtotal I2 :92.9%p:0,00		0.94 (0.39-2.28)	100%
<i>Prewaking Surge, ACV de cualquier tipo</i>	Li (2010) <sup>(1)</sup>	>28 mmHg	1.13 (0.81-1.58)	8.62%
	Metoki (2006) <sup>(5)</sup>	>25 mmHg	8.88 (1.14-69.20)	17.98%
	Subtotal i2: 12.5% p:029		1.29 (0.92-1.71)	100%
<i>Prewaking Surge, Mortalidad Total</i>	Li(2010) <sup>(1)</sup>	>28 mmHg	1.23 (1,00-1,51)	67.61%
	Verdecchia (2012) <sup>(6)</sup>	>27.5 mmHg	0.84 (0.52-1,37)	32.39%
	Subtotal i2:20.3%p0.26		1,09 (0.77-1,54)	100%



**TABLA 4: Metaanálisis para eventos cardiovasculares según incremento continuo en mmHg (incrementos cada 10 mmHg)**

	<b>Autores</b>	<b>Umbral (punto de corte)</b>	<b>HR (95% IC)</b>	<b>% Poder</b>
<i>Prewaking Surge/ Mortalidad Total</i>	Israel (2011) <sup>(7)</sup>	Incremento 10 mmHg	0.97 (0.90-1.04)	100%
	Subtotal I2: .92.9%p:0,00		0.97 (0.90-1.04)	100%
<i>Prewaking Surge, ACV de cualquier tipo</i>	Dolan (2008) <sup>(3)</sup>	Incremento 10 mmHg	1.10 (0.99-1.22)	51.22%
	Kario (2003) <sup>(4)</sup>	Incremento 10 mmHg	1.14 (0.99-1.31)	28.49%
	Metoki (2006) <sup>(5)</sup>	Incremento 10 mmHg	1.10 (0.93-1.30)	20.29%
	Subtotal I2: 0.0% p:0.92		1.11 (1.03-1.20)	100%
<i>Prewaking Surge, Mortalidad Total cardiovascular</i>	Dolan (2011) <sup>(3)</sup>	Incremento 10 mmHg	1.14 (1.09-1.19)	100%
	Subtotal I2:20.3%p0.26		1.14 (1.09-1.19)	100%
<i>STS/ ACV de cualquier tipo</i>	Kario (2003) <sup>(6)</sup>	Incremento 10 mmHg	1.25 (1.60-1.48)	100%
	Subtotal		1.25 (1.60-1.48)	100%
<i>STS/ Mortalidad Total</i>	Israel (2011) <sup>(7)</sup>	Incremento 10 mmHg	1.00 (0.98-1,08)	100%
	Subtotal		1.00 (0.98-1,08)	100%

Es evidente que, al considerar los incrementos cada 10 mmHg del MS como una variable continua, existió una asociación con la mortalidad cardiovascular y con la aparición de ACV de cualquier tipo. <sup>(20)</sup>

### Variación circadiana y MS ¿Existen cambios en el pronóstico?

1. La condición **Dipper asociada al MS estaría asociada con daños subclínicos de órgano blanco.**

2. Esta **asociación estaría vinculada principalmente a factores étnicos.** Un estudio de Bombelli et al <sup>(21)</sup> en una población blanca, encontró una asociación positiva del aumento de PAS matutina, con el riesgo de muerte cardiovascular y de todas las causas, pero esta **asociación desapareció luego de ajustar confundidores.**

3. En cambio, Gong et al <sup>(22)</sup> demuestran que **los pacientes dippers** sólo mostraron una correlación significativa y positiva entre el MS y el daño de órgano blanco mediado por hipertensión (todos los P <0.05), con un área ROC para la hipertrofia ventricular izquierda de 0.662, para el agrandamiento auricular izquierdo (AI) de 0.604 y para el engrosamiento del espesor íntima media de -0.758 lado izquierdo, 0.726 lado derecho (**Tabla 5**).

**TABLA 5: Relaciones entre Morning Surge y Daño de órgano blanco, de acuerdo al estado Dipper, Non Dipper y Reverse Dipper**

	<b>Modelo 1</b>		<b>Modelo 2</b>	
	<b>b</b>	<b>p</b>	<b>b</b>	<b>p</b>
<b>HVI</b>				
Dipper	.688	< 0.001	.688	< 0.001
Non-Dipper	.035	0.614	.014	.839
Reverse Dipper	.050	0.679	-.186	.139
<b>Agrandamiento de AI</b>				
Dipper	.132	.002	.132	.002
Non-Dipper	-0.80	.215	-.076	.224
Reverse Dipper	0.40	.723	0.67	.515
<b>EIM Carótida Derecha</b>				
Dipper	.005	.010	.005	.010
Non Dipper	.000	.997	.000	.997
Reverse Dipper	-0.79	.540	-.039	.740
<b>EIM Carótida Izquierda</b>				
Dipper	.005	.169	.164	.169
Non Dipper	.000	.065	.174	.065
Reverse Dipper	-0.79	.404	-.112	.404

Análisis de regresión lineal múltiple de la asociación entre el aumento matutino de la Presión arterial y los índices de daño de órganos diana de acuerdo con el estado Dipper.

**HVI: Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo. AI: Aurícula Izquierda. EIM: Espesor Íntima-Media.**

Modificado de: Shenzen Gong et al. J Clin Hypertens. 2019 <sup>(22)</sup>

El Modelo 1 incluye las siguientes covariables: edad, sexo, índice de masa corporal, estado de tabaquismo y estado de consumo de alcohol, así como los niveles de glucosa en sangre en ayunas, ácido úrico, creatinina, Colesterol HDL, y Colesterol LDL.

El Modelo 2 incluye todas las covariables del Modelo 1, y se le agrega los valores de PA sistólica de 24 horas, diurna, nocturna y matutina.

En el trabajo de Pierdomenico y col<sup>(23)</sup> se analizaron el MS en los pacientes dippers y no dippers, separando a la PAS en terciles, encontrándose que el riesgo de ACV no se asoció con el MS en los pacientes no dippers.

Por el contrario, en los pacientes dippers, el riesgo de ACV fue significativamente mayor en el tercer tercio (MS >23mmHg en la diferencia de la PAS) (HR, 2.08; IC95%, 1.03-4.23; P= 0.04).

El análisis adicional mostró que el riesgo fue significativa y similarmente mayor en los dippers con MS >23mmHg y en no dippers, que en los dippers con MS <23mmHg.

## Conclusiones

1. **El MS es la exageración de un proceso fisiológico**, consistente en una elevación exagerada de la elevación de la presión arterial matutina.
2. El MS incluye **varias definiciones según diferentes autores**, y es necesario saber a qué cuadro nos estamos refiriendo (Sleep trough surge, Prewaking surge, Rising surge, o Morning evening difference).
3. **No existe un punto de corte definido aceptado universalmente**, siendo este mayor en las poblaciones asiáticas que en las europeas.
4. **El MS es una condición que se produce preferentemente en pacientes Dipper e Hiper Dipper.**
5. Considerando el análisis multivariado, donde se pueden excluir confundidores, **el MS se asocia a HVI, aumento del EIM y agrandamiento de la AI, en poblaciones Dipper, no así en el resto** (Non Dipper y Riser)
6. Si se consideran sólo los **eventos cardiovasculares, con puntos de cortes prefijados** (que difieren para cada autor), **el MS no tiene valor predictivo** para eventos cardiovasculares. **En cambio, aumentos progresivos del mismo (cada 10 mmHg)** se observa una **asociación estadísticamente significativa**.

Para concluir, el **MS es un tema debatido**. Su **valor reside en poblaciones Dipper, ya que estaría asociado a Daño de Órgano Blanco y eventos cardiovasculares**, debiéndonos llamar la atención incrementos matutinos exagerados de la PA (aproximadamente mayores de 30 mmHg), pudiendo ayudara estratificar poblaciones de mayor riesgo.

## Referencias

1. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010; 55:1040-1048.
2. Amici A, Cicconetti P, Sagrafoli C, Baratta A, Passador P, Pecci T, et al. Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events. A 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49:e105-e109.
3. Dolan E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. The morning surge in systolic blood pressure predicts cardiovascular mortality: Dublin outcome study. *J Hypertens* 2008; 26:S30.
4. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Molinari, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives - A prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401-1406.
5. Metoki H, Ohkubo T, Kikuyu M, Alabama K, Bara T, Hashimoto Jet al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline—the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47:149-154.
6. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60:34-42.
7. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. The morning blood pressure surge and all-cause mortality in patients referred for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2011; 24:796-801?
8. Amodeo C, Picotto JC, Cordeiro AC, dos Santos CC, Guimaraes GG, Bezerra Fonseca KDM, et al. Early morning Hypertension (EMH) and cardiovascular risk. *Circulation* 2012; 125:e876.
9. Nishinaga M, Takata J, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Doi Y. High morning home blood pressure is associated with a loss of functional independence in the community-dwelling elderly aged 75 years or older. *Hypertens Res* 2005; 28:657-663.
10. Hoshide S, De la Sierra A, Bilo G, Schillaci G, Banegas J, Gorostidi M, Segura J, Lombardi C, Omboni S, Ruilope L, Mancia G, Parati G. Ethnic Differences in the Degree of Morning Blood Pressure Surge and in Its Determinants Between Japanese and European Hypertensive Subjects Data From the ARTEMIS Study. *Hypertension* 2015; 66:750-756
11. Polonia J, Amado P, Barbosa L, Nazare J, Silva JA, Bertoquini S, Martins L, Carmona J. Morning rise, morning surge and daytime variability of blood pressure and cardiovascular target organ damage: a cross-sectional study in 743 subjects. *Rev Port Cardiol* 2005; 24:65-78.
12. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, Gualdiro P, Esposito K, Sasso FC, Cacciapuoti F, Di Filippo C, Rossi F, D'Amico M, Giugliano D. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; 18:308-318?
13. Marfella R, Siniscalchi M, Portoghesi M, Di Filippo C, Ferraraccio F, Schiattarella C, Crescenzi B, Sangiulio P, Ferraro G, Siciliano S, Cinone F, Mazzarella G, Martis S, Verza M, Coppola L, Rossi F, D'Amico M, Paolisso G. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension*. 2007; 49:784-791
14. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens*. 1995; 8:29-33
15. Kaneda R, Kario K, Hoshide S, Umeda Y, Hoshide Y, Shimada K. Morning blood pressure hyperreactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2005; 18:1528-1533?
16. Uen S, Asghari S, Nickenig G, Mengden T. Early morning surge and dipping status of blood pressure: are these of predictive value for silent myocardial ischemia? *J Clin Hypertens* 2009; 11:351-357.
17. Marfella R, Gualdiro P, Siniscalchi M, Carusone C, Verza M, Marzano S, Esposito K, Giugliano D. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41:237-243.
18. Caramori ML, Pecis M, Azevedo MJ. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348:261-262.
19. Kario K. Morning Surge in Blood Pressure and Cardiovascular Risk Evidence and Perspectives. *Hypertension* 2010; 56:765-773.
20. Sheppard JP, Hodgkinson J, Riley R, Martin U, Bayle's S, McManus R. Prognostic Significance of the Morning Blood Pressure Surge in Clinical Practice: A Systematic Review. *American Journal of Hypertension* 28(1) January 2015 :30-41
21. Bombelli M, Fodri D, Toso E, et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population. *Hypertension* 2014; 64:943-950.
22. Gong S, Kai Liu, Ye R, Li J, Yang C, Chen X. Nocturnal dipping status and the association of morning blood pressure surge with subclinical target organ damage in untreated hypertensives. *J Clin Hypertens*. 2019; 21:1286-1294.
23. Pierdomenico S, Pierdomenico A, Cucurullo F. Morning blood pressure dipping status and risk of ischemic stroke in elderly patients treated for hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27(4):564-570.

## Respuestas de la Autoevaluación

### Enfermedad Renovascular

- Pregunta 1: 2 (dos)  
Pregunta 2: 2 (dos)  
Pregunta 3: 3 (tres)

### Denervación Renal

- Pregunta 1: opción C  
Pregunta 2: opción C  
Pregunta 3: opción B

## Sinopsis Final

Que nos deja este boletín...

1. La Hipertensión renovascular (HTA RNV) se produce cuando una estenosis de la arteria renal (EAR), activa al sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Tener una EAR no implica necesariamente padecer HTA RNV.
2. La etiología más frecuente de la estenosis arterial renal es la aterosclerótica en un 90%, completan el 10% la displasia fibromuscular y causas de menor frecuencia de aparición.
3. La revascularización de una arteria renal con una estenosis severa aterosclerótica, dependerá de situaciones clínicas (aparición edema de pulmón (EAP), insuficiencia renal progresiva, deterioro de la función de renal con los IECA, falla en el control de la PA, a pesar de tratamiento médico óptimo). Los trabajos que compararon revascularización con tratamiento médico, no indicaron beneficios con la primera, aunque existen fallas metodológicas.
4. La Denervación renal (DNR) es un método, diseñado originalmente para HTA refractaria, generándose varios ensayos, los primeros alentadores, hasta el Symplicity III que no demostró diferencias luego de 6 meses en la presión de consultorio ni en el MAPA, entre el grupo intervención DNR y el grupo control.
5. Actualmente existe una nueva vuelta de tuerca, con respecto a la DNR, los trabajos SPYRAL HTN ON MED y SPYRAL HTN OFF MED realizados con un catéter espiralado con varios electrodos, y RADIANCE HTN SOLO, con radiofrecuencia, demostraron una reducción significativa del promedio de la PAS en consultorio y MAPA, tanto en poblaciones tratadas como sin medicación.
6. La Fibrodisplasia arterial renal es una enfermedad vascular que no solo afecta a las arterias renales, se presenta en territorios como el cerebral, las arterias carotídeas y mesentéricas. Ocurre preferentemente en mujeres jóvenes, con HTA muchas veces refractaria. El tratamiento farmacológico tiene su fundamento en el bloqueo del SRAA (excepto que exista compromiso bilateral, situación que se da con frecuencia). El tratamiento intervencionista abarca desde la angioplastia transluminal sin stent, al autotransplante renal.
7. El Ateneo del Consejo, nos deja varias enseñanzas: la preeclampsia (PE), es HTA en el embarazo (PA mayor de 140/90) asociado a daño de órgano blanco (DOB): compromiso renal (proteinuria > de 300 mg/24 horas, oliguria), aumento de las enzimas hepáticas, hepatomegalia dolorosa, compromiso neurológico (cefaleas, visión borrosa, ACV), plaquetopenia, retardo de crecimiento intrauterino, edema, cianosis y edema agudo de pulmón. Con cualquiera de estos cuadros asociados a HTA hablamos de PE, la proteinuria no es una causa obligatoria para definir a la misma.
8. Los criterios de interrupción del embarazo son: PA no estabilizada a pesar del uso de  $\geq 3$  fármacos, Oximetría de pulso materna < 90%, Deterioro progresivo de la función hepática, renal, hemólisis, plaquetopenia, desprendimiento de placenta, flujo diastólico reverso de la arteria umbilical, falta de latidos fetales, y la condición de mortinato.
9. El Morning surge (MS) es una exageración de un proceso fisiológico que consiste en la elevación de la presión arterial al levantarse. Su medición es controvertida, ya que no existen puntos de corte claros universalmente. Según bajo que metodología utilicemos, encontraremos que existe una relación directa entre el MS y los eventos cardiovasculares, no siendo así en todos los estudios.
10. La condición de ser Dipper asociada a MS se asociaría a hipertrofia ventricular izquierda, aumento del espesor íntima media y a agrandamiento de la AI. Situación que no se cumple en los Non Dipper.

**Hasta la próxima.**



Línea  
Cardiometabólica

**NOSTER<sup>®</sup> D** (1-4)  
AMLODIPINA / VALSARTAN / HCTZ

**NOSTER<sup>®</sup>** (4-7)  
AMLODIPINA / VALSARTAN

### En pacientes RESISTENTES TRIPLE COMBINACIÓN

- ✓ Rápido inicio de acción antihipertensiva.
- ✓ Segura estabilización de la PA.
- ✓ Control sostenido.

### Cuando la Monodroga NO ALCANZA

- ✓ La combinación que ha demostrado eficacia antihipertensiva.
- ✓ Menor incidencia de edema periférico vs. la monoterapia con amlodipina.
- ✓ Aumenta la adherencia al tratamiento un 54%.

**NOSTER<sup>®</sup> D**  
AMLODIPINA / VALSARTAN / HCTZ

Amlodipina 5 mg / Valsartán 160 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg.  
Amlodipina 10 mg / Valsartán 160 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg.  
Amlodipina 10 mg / Valsartán 320 mg / Hidroclorotiazida 25 mg.



**NOSTER<sup>®</sup>**  
AMLODIPINA / VALSARTAN

Amlodipina 5 mg / Valsartán 160 mg.  
Amlodipina 10 mg / Valsartán 160 mg.  
Amlodipina 5 mg / Valsartán 320 mg.



Información Disponible Para Profesionales: Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100  
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Proa. de Bs. As.

WWW.RAFFO.COM.AR





# Línea Cardiometabólica

Tu Corazón  
en buenas  
manos

Hipoglucemiantes

 **VILZER**  
VILDAGLIPTINA

 **VILZERMET**  
VILDAGLIPTINA+METFORMINA

Antihipertensivos

 **Alpertan**  
Valsartan

 **Alpertan D**  
Valsartan / HCTZ

 **NOSTER**  
AMLODIPINA / VALSARTAN

 **NOSTER D**  
AMLODIPINA / VALSARTAN / HCTZ

Betabloqueante  
Cardioselectivo

 **Nabila**  
Nebivolol

Hipolipemiantes

 **COLMIBE**  
Atorvastatina / Ezetimibe

 **ROSUFEN**  
ROSUVASTATINA

 **LIPIFEN**  
Atorvastatina

 **REDUSTEROL**  
Simvastatina

 **REDUSTEROL**  
Ezetimibe  
Simvastatina **DUO**

Antiagregantes

 **Nabratín**  
Clopidogrel

 **ZOLPLAT**  
CILOSTAZOL



Información Disponible Para Profesionales: Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100  
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.  
WWW.RAFFO.COM.AR