

Hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca

Innovaciones terapéuticas

Mariano Maydana¹, Diego Echazarreta², Lucia Ortiz³, Marcelo Portis⁴

Resumen

Alrededor de un tercio de los adultos en la mayoría de las comunidades presentan hipertensión arterial (HTA). En Argentina, los registros denotan una prevalencia del 33,5%; donde el 44,6% son hombres y el 25,9% son mujeres. Se estima que un tercio de la población con HTA desconoce que la padece y la mitad se encuentra bajo tratamiento antihipertensivo; pero sólo la cuarta parte está bien controlada. Por otro lado la epidemia de insuficiencia cardíaca (IC) alcanza aproximadamente los 61 millones de individuos a nivel mundial, y se encuentra estrechamente relacionada con la HTA, siendo ésta la principal etiología sobre todo en Europa y Estados Unidos. De aquí surge el vínculo entre ambas entidades, ya muy conocidas y con fármacos avalados para su tratamiento hace ya mucho tiempo. Tanto la HTA como la IC (sea con fracción de eyección preservada o reducida) son patologías muy vinculadas y prevalentes en todas las comunidades. Los últimos avances en investigación nos llevan a plantearnos que a mayor reducción de los valores de presión arterial, se generan una cascada de mecanismos beneficiosos para el sistema cardiovascular que conllevan beneficios clínicos francos. Ahora bien, ¿existen nuevas terapéuticas que puedan encausar el rumbo de estos pacientes o sólo existen nuevos y más estrictos objetivos con los fármacos que previamente conocíamos?

Insuf Card 2020;15(3):76-83

Palabras clave: Hipertensión arterial - Insuficiencia cardíaca - Epidemia - Fisiopatología - Nuevos conceptos

Summary

Hypertension and heart failure Therapeutic innovations

About a third of adults in most communities have high blood pressure (HBP). In Argentina the records show a prevalence of 33.5%; where 44.6% are men and 25.9% are women. It is estimated that a third of the population with HBP is unaware that they suffer from it and half are under antihypertensive treatment; but only a quarter is well controlled. On the other hand, the epidemic of heart failure (HF) reaches approximately 61 million individuals worldwide, and is closely related to hypertension, this being the main etiology, especially in Europe and the United States. From here arises the link between both entities, already well known and with drugs endorsed for their treatment for a long time. Both HBP and HF (whether with preserved or reduced ejection fraction) are highly linked and prevalent pathologies

¹ Médico cardiólogo. Sección de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

² Médico cardiólogo. Jefe de Sala de Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

³ Médica cardióloga. Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

⁴ Médico cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

Institución: Servicio de Cardiología del Hospital Interzonal de Enfermedades Agudas y Crónicas San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Mariano Maydana.
Calle 517 N° 2285. La Plata. Buenos Aires. Argentina.
E-mail: maydanamariano@gmail.com
Tel: +5492214196288

Recibido: 17/03/2020

Aceptado: 19/06/2020

in all communities. The latest advances in research lead us to consider that the greater the reduction in blood pressure values, a cascade of beneficial mechanisms for the cardiovascular system are generated that lead to frank clinical benefits. Now, are there new therapies that can guide the course of these patients or are there only new and stricter objectives with the drugs that we previously knew?

Keywords: Hypertension - Heart failure - Epidemic - Pathophysiology - New concepts

Resumo

Hipertensão e insuficiência cardíaca Inovações terapêuticas

Cerca de um terço dos adultos na maioria das comunidades tem hipertensão arterial (HTA). Na Argentina, os registros mostram uma prevalência de 33,5%; onde 44,6% são homens e 25,9% são mulheres. Estima-se que um terço da população com HTA desconhece que a sofre e metade está em tratamento anti-hipertensivo; mas apenas um quarto está bem controlado. Por outro lado, a epidemia de insuficiência cardíaca (IC) atinge cerca de 61 milhões de pessoas em todo o mundo, e está intimamente relacionada à hipertensão, sendo esta a principal etiologia, principalmente na Europa e nos Estados Unidos. Daqui surge o vínculo entre as duas entidades, já bastante conhecidas e com medicamentos há muito endossados para o seu tratamento. Tanto a HTA quanto a HF (seja com fração de ejeção preservada ou reduzida) são patologias altamente vinculadas e prevalentes em todas as comunidades. Os últimos avanços nas pesquisas nos levam a considerar que quanto maior a redução dos valores da pressão arterial, gera-se uma cascata de mecanismos benéficos para o sistema cardiovascular que levam a francos benefícios clínicos. Agora, ¿existem novas terapias que podem orientar o curso desses pacientes ou existem apenas alvos novos e mais rígidos com medicamentos que conhecíamos anteriormente?

Palavras-chave: Hipertensão - Insuficiência cardíaca - Epidemia - Fisiopatologia - Novos conceitos

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) afecta una parte sustancial de la población mundial, provocando más de 7,5 millones de muertes por año, siendo la primera causa importante de mortalidad y morbilidad¹.

Las personas con presión arterial (PA) alta son más susceptibles a padecer cardiopatía isquémica y los resultados de los estudios han demostrado que estos pacientes pueden tener seis veces mayor riesgo de infarto de miocardio².

La HTA también se asocia con la prevalencia de fibrilación auricular³ y arritmias ventriculares⁴. De hecho, entre aquellos que participaron en el ensayo *Framingham Heart Study* (FHS) y no tenían antecedentes de HTA y enfermedad cardiovascular (ECV) (n=6859), el riesgo de desarrollar ECV en individuos con PA $\geq 130/85$ mm Hg fue casi el triple de la de los que tenían una PA $< 120/80$ mm Hg⁵. Además, la diabetes y la dislipidemia coexisten con frecuencia con HTA, aumentando aún

más el riesgo de ECV^{6,7}.

En 2017, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) publicaron nuevas pautas para el manejo de la HTA, definiendo la HTA alta como una PA $\geq 130/80$ mm Hg. La HTA en estadio 2 se define como una PA $\geq 140/90$ mm Hg (Tabla 1)⁸.

La HTA pone en riesgo de ECV y accidente cerebrovascular (ACV), principales causas de muerte en los Estados Unidos⁹, ya que en 2017, casi medio millón de muertes incluyeron a la HTA como causa primaria o coadyuvante⁹.

Casi la mitad de los adultos en los Estados Unidos (108 millones, o el 45%) tienen HTA definida como una PA sistólica ≥ 130 mm Hg o una PA diastólica ≥ 80 mm Hg o están tomando medicamentos para la HTA¹⁰. Sólo alrededor de 1 de cada 4 adultos (24%) con HTA tienen su condición bajo control¹⁰. Aproximadamente, la mitad de los adultos (45%) con HTA no controlada tienen una PA de 140/90 mm Hg o más. Esto incluye a 37 millones de adultos estadounidenses¹⁰. La mitad de

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial AHA/ACC 2017⁸

Categoría de presión arterial	Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica
Normal	<120 mm Hg	y	<80 mm Hg
Elevado	120-129 mm Hg	y	<80 mm Hg
Hipertensión			
Nivel 1	130-139 mm Hg	ó	80-89 mm Hg
Nivel 2	≥ 140 mm Hg	ó	≥ 90 mm Hg

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology.

los adultos (30 millones) con PA $\geq 140/90$ mm Hg que deberían estar tomando medicamentos para controlar su PA no están recetados o no toman medicamentos¹⁰. La PA alta fue una de las causas principales o contribuyentes de muerte en 2017 para más de 472.000 personas en los Estados Unidos. Eso es casi 1.300 muertes por día⁹.

La PA alta le cuesta a los Estados Unidos alrededor de 131 mil millones de dólares cada año, promedio estimado de 12 años entre 2003 y 2014¹¹.

Las tasas de control de la PA alta varían según el género y la etnia.

La HTA no controlada es común; sin embargo, ciertos grupos de personas tienen más probabilidades de controlar su PA alta que otros. Los hombres (47%) tienen PA más elevada que las mujeres (43%)¹⁰. La PA alta es más común en adultos negros no hispanos (54%) que en adultos blancos no hispanos (46%), adultos asiáticos no hispanos (39%) o adultos hispanos (36%)¹⁰. Entre las personas a las que se recomienda tomar medicamentos para la PA, el control de la PA es mayor entre los adultos blancos no hispanos (32%) que entre los adultos negros no hispanos (25%), los adultos asiáticos no hispanos (19%) o los adultos hispanos (25%)¹⁰.

En Argentina, los registros denotan una prevalencia del 33,5%; donde el 44,6% son hombres y el 25,9% son mujeres¹².

En la población global un tercio de ellos desconoce su HTA, la mitad se encuentra bajo tratamiento antihipertensivo; pero sólo la cuarta parte está bien controlado^{13,14}.

Por otro lado, la epidemia de insuficiencia cardíaca (IC) alcanza aproximadamente los 61 millones de individuos a nivel mundial, y se encuentra estrechamente relacionada con la HTA, siendo ésta la principal etiología sobre todo en Europa y Estados Unidos¹³⁻²⁰.

Según las Estadísticas actualizadas de ECV y ACV (HDSSU: *Heart Disease and Stroke Statistics Update*) de la *American Heart Association* (AHA) de 2017, la prevalencia de IC ha aumentado a 6,5 millones en estadounidenses ≥ 20 años²¹. Para 2030, se prevé que la incidencia de IC aumente en 46 %, afectando a más de 8 millones de personas. La IC afecta a ambos sexos por igual y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Mientras que el riesgo de por vida de desarrollar enfermedad coronaria es de 1 de cada 2 para los hombres y 1 de cada 3 para las mujeres, a la edad de 40 años, los hombres y las mujeres tienen los mismos riesgos de por vida de desarrollar IC. A los 40 años de edad, el riesgo de por vida de desarrollar IC tanto para hombres como para mujeres es de 1 en 5^{22,23}. A los 80 años de edad, el riesgo restante de por vida de desarrollar nueva IC sigue siendo del 20% para hombres y mujeres incluso frente a una esperanza de vida mucho más corta²². La aparición de IC aumenta con la edad, y las mujeres de mayor edad tienen un riesgo mayor que los hombres²⁴. Las tasas de incidencia de IC en los hombres aproximadamente se duplican con cada 10 años de aumento

en la edad de 65 a 85 años; sin embargo, la tasa de incidencia de IC se triplica en mujeres de 65 a 74 años y de 75 a 84 años²². Asimismo, a edades más tempranas, la prevalencia acumulada de IC es mayor en hombres que en mujeres, pero se iguala entre los dos sexos después de los 80 años^{23,25,26}. En el Estudio de riesgo de aterosclerosis en comunidades (ARIC: *Atherosclerosis Risk in Communities Study*), la tasa de incidencia ajustada por edad por 1000 personas-año fue más baja para las mujeres blancas (3,4) en comparación con todos los demás grupos, incluidos los hombres blancos (6,0), las mujeres negras (8,1) y los hombres negros (9,1)²⁷. Las tasas de incidencia en las mujeres negras fueron más similares a las de los hombres que a las de las mujeres blancas²⁷. El riesgo de por vida de desarrollar IC varía según el género y la raza. Los datos del Proyecto de detección de la *Chicago Heart Association* patrocinado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), el estudio ARIC y el ensayo *Cardiovascular Health Study* (CHS) indican que los riesgos de por vida para la IC son del 30% al 42% en los hombres blancos, del 20% al 29% en hombres negros, del 32% al 39% en mujeres blancas y del 24% al 46% en mujeres negras²⁸.

Los pacientes con IC y fracción de eyección preservada (FEp) son más a menudo mujeres y de edad avanzada en comparación con aquellos con IC y fracción de eyección reducida (FER)^{29,30}. De acuerdo con la HDSSU de 2017 de la AHA, las mujeres blancas presentaron la mayor proporción de IC con FEp hospitalizadas (59%), mientras que los varones negros tenían la mayor proporción de IC hospitalizados con FER (70%)²¹. Entre todos los pacientes con hospitalizaciones relacionadas con IC, el 53% de los pacientes tenían ICFER y el 47% ICFEp. Las tasas de hospitalización y reingreso ajustadas por edad son similares entre mujeres y hombres^{22,31}.

Durante los últimos 50 años, la incidencia de IC parece haber disminuido entre las mujeres, pero no entre los hombres; mientras que la supervivencia después del inicio de la IC ha mejorado en ambos géneros³². Los datos del condado de Olmsted (estado de Minnesota, Estados Unidos) indican que la incidencia de IC, ajustada por edad y género, disminuyó sustancialmente durante 10 años, de 315,8 por 100.000 en 2000 a 219,3 por 100.000 en 2010, con una reducción mayor de la tasa de ICFER que de ICFEp³³.

De aquí surge el vínculo entre ambas entidades, ya muy conocidas y con fármacos avalados para su tratamiento hace ya mucho tiempo. Ahora bien, ¿existen nuevas terapéuticas que puedan encausar el rumbo de estos pacientes o sólo existen nuevos y más estrictos objetivos con los fármacos que previamente conocíamos?

A continuación trataremos de dilucidar esta problemática.

Fisiopatología

Los mecanismos implicados en el desarrollo de la IC son múltiples y cada etiología determina un escenario

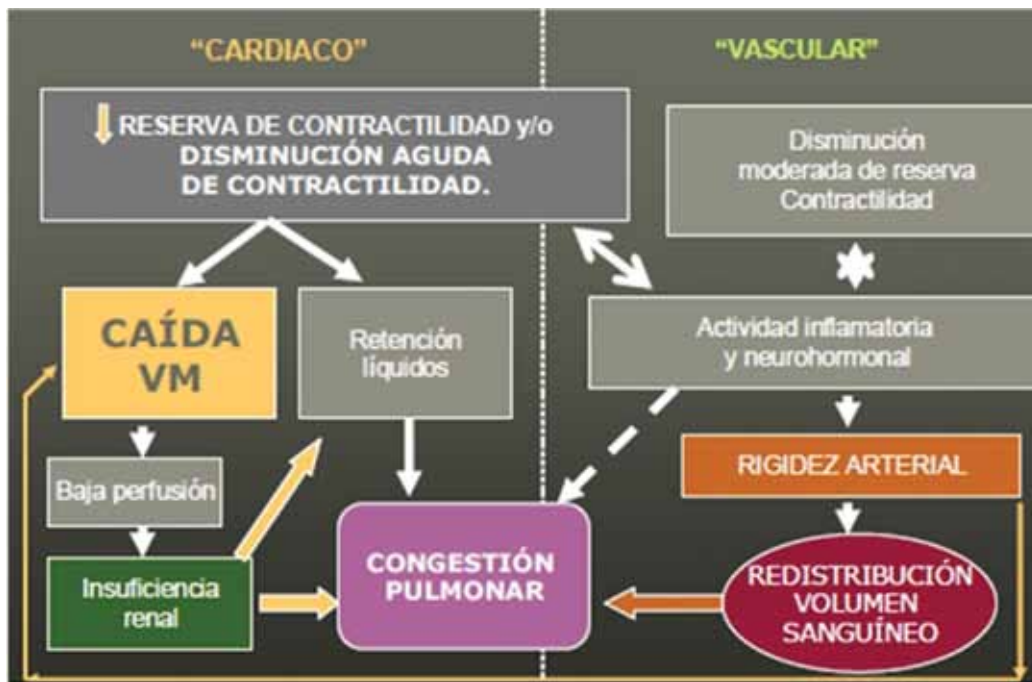


Figura 1. Esquema explicativo de teoría cardíaca y vascular. Modificado de Cotter y col.³⁵
 VM: volumen minuto.

distinto; pero está claro que la HTA es una de las dos principales causas, la otra es la cardiopatía isquémica. La teoría neurohormonal, vigente y más aceptada hoy en día, refiere que en respuesta a una noxa cardíaca determinada se desencadena una descarga adrenérgica desproporcionada, aumento del retorno venoso y de la actividad del sistema renina angiotensina, disfunción endotelial y circulación de citoquinas proinflamatorias, principalmente³⁴. De todos modos, en 2008, Cotter y col. plantearon una nueva mirada integrada por dos componentes o caminos necesarios (Figura 1)³⁵, uno vascular y uno miocárdico; más relacionados con el componente hipertensivo y el desacople ventrículo arterial, el cual nos abre una ventana hacia una terapéutica direccionada hacia la corrección de la complacencia vascular y de las resistencias sistémicas, más que a la modulación del eje neurohormonal^{36,37}.

Nuevos conceptos

La definición de HTA se ha modificado actualmente, luego de mucho tiempo^{8,38} (Tabla 1 y 2). La población hipertensa, propiamente dicha a partir de este año, ha sido incluida al evidenciarse en ella, en dos ocasiones separadas, cifras de presión arterial sistólica (PAS) >130 mm Hg y/o de presión arterial diastólica (PAD) >80 mm Hg.

Otros datos nuevos importantes a destacar son:

- El nivel normal de PA se considera actualmente <120 mm Hg de PAS y 80 mm Hg de PAD, descartándose como previamente se hablaba el concepto de valor “óptimo” de PA.

- El nivel de pre-hipertensión o PA alta limítrofe incluye aquellos pacientes con PAS entre 120 y 129 mm Hg y PAD <80 mm Hg (lo que previamente se consideraba

Tabla 2. Clasificación de la presión arterial en Argentina, en mayores de 16 años ambulatorios*38

Categoría de presión arterial	Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica
PA normal	<130 mm Hg	y/o	<85 mm Hg
PA limítrofe	130-139 mm Hg	y/o	85-89 mm Hg
Hipertensión			
HTA nivel 1	140-159 mm Hg	y/o	90-99 mm Hg
HTA nivel 2	160-179 mm Hg	y/o	100-109 mm Hg
HTA nivel 3	≥180 mm Hg	y/o	≥110 mm Hg
Hipertensión sistólica aislada	≥140 mm Hg	y	<90 mm Hg

Sin tomar fármacos antihipertensivos y sin enfermedad aguda. Cuando las presiones sistólica y diastólica califican en categorías diferentes, se debe elegir la más alta, basados en el promedio de dos mediciones obtenidas en dos o más visitas luego del examen inicial.

* Consenso argentino de hipertensión arterial 2018. Federación Argentina de Cardiología + Sociedad Argentina de Cardiología + Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. PA: presión arterial. HTA: hipertensión arterial.

“normal”), con lo cual la promoción de las medidas dirigidas a la prevención cardiovascular se ven incrementadas, como también así la posibilidad de enfermar gente sana, teniendo en cuenta los errores en la técnica de la toma de presión que se desarrolla hoy en día.

-Los niveles o estadios de HTA son solamente dos (para ACC/AHA), lo que arroja como resultado un heterogéneo y amplio grupo de pacientes en el segundo estadio; a lo que nos planteamos el interrogante sobre si: ¿debemos inferir que independientemente de las comorbilidades que pueda tener cada paciente, debemos considerar que todos poseen el mismo riesgo cardiovascular con mayores o menos cifras de hipertensión mientras sean >140/90 mm Hg?

-El concepto de HTA aislada ha sido erradicado, simplificando e unificando conceptos, e integrándose al estadio 2 de HTA.

-Así como el umbral de PA para definir HTA ha cambiado en el consultorio, también ha cambiado en el ámbito domiciliario, modificando sutiles valores para establecer diagnóstico (Tabla 3).

-Se ha simplificado y dado mayor trascendencia a la importancia o equidad que posee la estimación del riesgo cardiovascular, sumado a los valores de PA, con la aplicación proporcionada por la *American College of Cardiology* (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>)⁸.

Punto de conexión

Bien conocidas son las vías a intervenir para el tratamiento de la HTA^{8,13}:

-Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), reducen las concentraciones plasmáticas de esta última, generando vasodilatación principalmente y mermando todos los efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular (que por cierto son muchos).

-Los diuréticos (tiazídicos principalmente) reducen los valores de HTA aumentando la excreción urinaria de sodio.

-Los fármacos beta bloqueantes (BB) generan sus efectos principalmente disminuyendo la descarga simpática del paciente, siendo los más efectivos en este aspecto aquellos que son no selectivos y poseen propiedades

contra los receptores alfa adrenérgicos.

-Los bloqueantes cálcicos disminuyen los valores de HTA disminuyendo la entrada de calcio intracelular a expensas del bloqueo de los canales L. Los más utilizados en la HTA esencial o primaria son los dihidropiridínicos.

Si bien el arsenal terapéutico del que disponemos es mucho mayor, la gran parte de los fármacos restantes tienen indicaciones puntuales en contexto de HTA y otras comorbilidades asociadas; entrando en juego, aquí, nuevamente los mecanismos fisiopatológicos de la IC. Recordando y asociando los grupos de fármacos antihipertensivos nombrados previamente podemos ver que la evidencia de éstos es suficiente:

-Los IECA en pacientes post infarto agudo de miocardio (IAM) y FER; han demostrado disminución del riesgo relativo de mortalidad cercano al 25%³⁹⁻⁴².

-Los IECA en pacientes crónicos con FER han evidenciado disminución de mortalidad cercana al 25%, encontrándose en clase funcional (CF) II-IV según NYHA (*New York Heart Association*)⁴³.

-Los BB en pacientes post IAM y FER presentan una disminución de la mortalidad cercana al 23%^{44,45}.

-Los BB en pacientes crónicos con FER en CF II-IV (NYHA) presentan una disminución cercana al 30%^{46,47}. Habiendo hecho un breve resumen de drogas antihipertensivas utilizadas tanto en HTA esencial como en pacientes con IC, en 2014 se presentó un cambio radical en la cardiología, el estudio PARADIGM⁴⁸.

Este último nos ha demostrado como el sinergismo entre un inhibidor de la neprilisina y un ARA: sacubitrilvalsartan (SV), produce un efecto superior en un 20% a los IECA en términos de morbilidad en pacientes con IC y FER⁴⁸. Lo importante que debemos analizar del PARADIGM⁴⁸ es la población que se trató, y resultados anexos a los ya conocidos puntos duros obtenidos:

-El 70% de los pacientes tenía HTA.

-La definición de HTA en 2014 no tenía valores tan estrictos como los actuales, por lo que podríamos inferir que quizás la población pudo haber sido subestimada.

-El promedio de la PA en los 8442 pacientes fue de 122,1±15 mm Hg, actualmente serían considerados como pacientes con niveles elevados de PA.

-El descenso obtenido a los 8 meses fue de 3,2±0,4 mm Hg mayor en el grupo tratado con SV comparado con IECA.

Tabla 3. Valores para definir hipertensión arterial por monitoreo ambulatorio de la presión arterial
 Consenso Argentino de HTA 2018³⁸ y AHA/ACC 2017⁸

Valor de presión arterial	Consenso Argentino HTA 2018	AHA/ACC 2017
Monitoreo ambulatorio	≥135/85 mm Hg	≥130/80 mm Hg
Promedio diurno	≥135/85 mm Hg	≥130/80 mm Hg
Promedio nocturno	≥120/70 mm Hg	≥110/65 mm Hg
Promedio 24 horas	≥130/80 mm Hg	≥125/75 mm Hg

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology.

Por otro lado, es importante entender porque dicha innovación terapéutica ha demostrado tanto, disminución de puntos duros, como mayores descensos de PA; y eso responde a la nueva vía de intervención del fármaco^{49,50}:
 -Los ARA por un lado antagonizan los receptores de angiotensina II.

-La neprilisina es una endopeptidasa que fragmenta numerosos péptidos vasoactivos, entre los que se incluyen con mayor afinidad el péptido natriurético atrial (ANP), el tipo B (BNP) y el tipo C (CNP).

-Los péptidos natriuréticos tienen efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, incluyendo descenso de la PA, del tono simpático, de niveles de aldosterona, disminuyen el remodelado patológico ventricular, la circulación de citocinas inflamatorias, y tienen efectos diuréticos y natriuréticos.

-El SV inhibe la neprilisina, favoreciendo los últimos efectos mencionados, potenciando los efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular (Figura 2)⁴⁹.

La rotunda evidencia en esta cohorte de pacientes ha

sido punto de partida para la formulación de nuevas hipótesis, intentando extrapolar dichos resultados a pacientes con FEp, sintomáticos, principalmente en CF II (PARAMOUNT: *Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction Investigators*)⁵¹, donde se comparó el SV versus los ARA, donde podemos pesquisar que aproximadamente un 95% de los pacientes incluidos padecían HTA, y nuevamente esta patología al momento del estudio no presentaba los estrictos y actuales criterios definidos en 2017, por lo que se podría inferir nuevamente que la cohorte de hipertensos arteriales haya sido subestimada. Se evidenció en este caso descenso de los valores de péptidos natriuréticos, y no así en eventos clínicos, si bien la cohorte de paciente incluidos fue escasa (301 pacientes).

Dado que el estudio mencionado previamente, presentaba una población muy pequeña; se decidió llevar a cabo el estudio PARAGON HF⁵², que actualmente se encuentra en curso, y en donde se incluyeron 4300 pacientes.

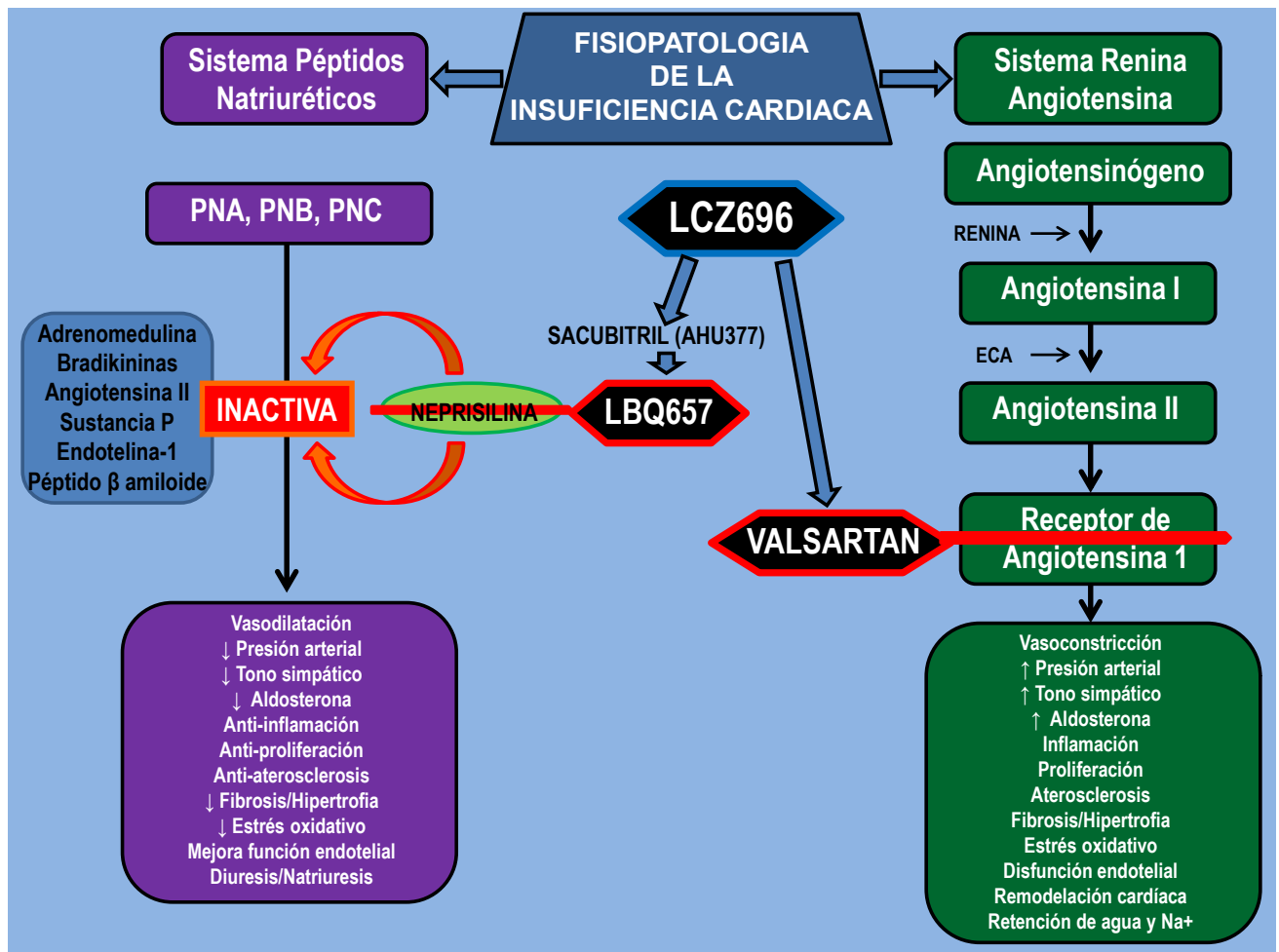


Figura 2. Mecanismo de acción del sacubitrilo/valsartán en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca estimula varios sistemas hormonales entre ellos el sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema de péptidos natriuréticos. El sistema de péptidos natriuréticos (PN) comprende tres péptidos homólogos: auricular (PNA), cerebral o tipo B (PNB) y el tipo C (PNC), y dos receptores biológicamente activos. Por un lado, la neprilisina inactiva fragmentando numerosos péptidos vasoactivos. Algunos de estos péptidos tienen efectos vasodilatadores (incluidos los péptidos natriuréticos, la adrenomedulina y las bradikinasas) entre otros efectos cardioprotectores y al inhibir sacubitrilo a la neprilisina se potencian los efectos cardioprotectores. Por otro lado, valsartán bloquea el receptor I de la angiotensina, inhibiendo los efectos de la angiotensina II. Modificado de Tamargo Menéndez⁴⁹.

ECA: enzima convertidora de la angiotensina.

La intervención de múltiples vías para el tratamiento de los pacientes con IC, FER e HTA produce beneficios clínicos y reducción en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores, disminuyendo concomitantemente disminución de las cifras tensionales.

Nuevos objetivos

En la realidad actual que nos obliga a hacer más énfasis en los criterios diagnósticos de HTA, también nos obliga a desterrar entre otras cosas, el concepto erróneo del paciente anciano o mayor de edad, en el cual se toleraba un objetivo terapéutico $\leq 150/90$ mm Hg⁵³.

Las guías actuales nos comprometen a que, tanto el paciente con HTA y riesgo cardiovascular a 10 años mayor a 10% como el paciente HTA con un riesgo menor, cumplan con una cifra de PA objetivo $\leq 130/80$ mm Hg⁸, con el fin de reducir sustancialmente el riesgo de eventos cardiovascular mayores, ACV, mortalidad y disminución de la incidencia de IC. Por lo cual luego de muchos años sin cambios, hay vasta evidencia para realizar tratamiento más agresivo con respecto a la HTA⁵⁴⁻⁵⁸.

Conclusiones

Tanto la HTA como la IC (sea con FE_p o FE_r) son patologías muy vinculadas y prevalentes en todas las comunidades. Los últimos avances en investigación nos llevan a plantearnos que a mayor reducción de los valores de TA, se generan una cascada de mecanismos beneficiosos para el sistema cardiovascular que conllevan beneficios clínicos francos.

Dicho esto surge un inevitable cuestionamiento: ¿sería correcto en el futuro tratar a los pacientes con HTA esencial y sin comorbilidades con SV como primera línea, para así reducir la incidencia de IC en lugar de otras drogas antihipertensivas clásicas?

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. WHO. World Health Organization Global Health Observatory (GHO) data. https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/.
2. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
3. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
4. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317:787-92.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
6. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273-84.
7. Otsuka T, Takada H, Nishiyama Y, Kodani E, Saiki Y, Kato K, et al. Dyslipidemia and the Risk of Developing Hypertension in a Working-Age Male Population. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003053.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults external icon. *Hypertension* 2018;71(19):e13-115.
9. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death, 1999-2017. CDC WONDER Online Database. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hypertension Cascade: Hypertension Prevalence, Treatment and Control Estimates Among US Adults Aged 18 Years and Older Applying the Criteria From the American College of Cardiology and American Heart Association's 2017 Hypertension Guideline-NHANES 2013-2016 external icon. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2019.
11. Kirkland EB, Heincelman M, Bishu KG, et al. Trends in healthcare expenditures among US adults with hypertension: national estimates, 2003-2014. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008731.
12. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G, por los investigadores del 2º Registro Nacional de Hipertensión Arterial (RENATA 2). Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:354-360.
13. Safiri S, Ayubi E. Presenting hypertension, burn injury, and mortality in combat casualties: Methodological issues. *Burns* 2018; 44(5):1372-1373.
14. Traynor K. Guideline highlights role of hypertension control in preventing heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74(15):1119-1120.
15. Morbach C, et al. Heart failure in patients with coronary heart disease: Prevalence, characteristics and guideline implementation - Results from the German EuroAspire IV cohort. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):108.
16. Bosch L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(12):1664-1671.
17. Kajimoto K, et al. Gender Differences in Anemia and Survival in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*, 2017;120(3):435-442.
18. De Vecchis R, and Ariano C. Differential efficacy profile of aldosterone receptor antagonists, depending on the type of chronic heart failure, whether with reduced or preserved left ventricular ejection fraction-results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(3):272-287.
19. Cotter G, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15)

- in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17(11):1133-43.
20. Milo-Cotter O, et al. Low lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Cardiology* 2010; 117(3):190-6.
 21. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):e146-e603.
 22. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38-360.
 23. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106(24):3068-72.
 24. Goldberg RJ, Spencer FA, Farmer C, Meyer TE, Pezzella S. Incidence and hospital death rates associated with heart failure: a community-wide perspective. *Am J Med* 2005;118(7):728-34.
 25. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1(1):1-20.
 26. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):e2-e220.
 27. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008;101(7):1016-22.
 28. Huffman MD, Berry JD, Ning H, et al. Lifetime risk for heart failure among white and black Americans: cardiovascular lifetime risk pooling project. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(14):1510-7.
 29. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):317-27.
 30. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):217-23.
 31. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(6):428-34.
 32. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Longterm trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-402.
 33. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175(6):996-1004.
 34. Gabb GM, Mangoni AA, and Arnolda L. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J Aust* 2016;205(2):85-9.
 35. Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure: Is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008;155:9-18.
 36. Rodgers A, et al. Letter. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J Aust* 2017; 206(3):141.
 37. Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017; 23(8): 628-651.
 38. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2018. Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Supl 2):1-49.
 39. Sutton MS. Should angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors be used routinely after infarction? Perspectives from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Br Heart J* 1994;71(2): 115-8.
 40. Glezer MG. The TRACE Trial. Ten years after first publication of the results. (outlook from positions of 2007). *Kardiologia* 2007;47(12): 86-92.
 41. Gomes MC and Maciel MJ. The SAVE trial: rational basis, results, and reflections. *Rev Port Cardiol* 1992; 11(9):709-21.
 42. Hadorn DC and Baker D. Development of the AHCPR-sponsored heart failure guideline: methodologic and procedural issues. *Jt Comm J Qual Improv* 1994; 20(10): 539-47.
 43. Dessi-Fulgheri P, Paci MV, and Rappelli A. The role of ACE inhibitors in heart failure. Lessons of CONSENSUS, SOLVD and V-HeFTII. *Ann Ital Med Int* 1994; 9 Suppl:16S-18S.
 44. Louis A, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(3):381-7.
 45. Dargie HJ. Design and methodology of the CAPRICORN trial - a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(3): 325-32.
 46. Dargie HJ, Lechat P, et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 47. Hjalmarson Å, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-07.
 48. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004.
 49. Tamargo Menendez J. The Mechanism of Action of LCZ696. *Card Fail Rev* 2016;2(1):40-6.
 50. Bayes-Genisa A y Lupón J. Nefrilisina: indicaciones, expectativas y retos. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(7):647-649.
 51. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95.
 52. NCT01920711, Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711> (3 November 2015).
 53. Wright JT Jr, Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, and Dennison Himmelfarb CR. Evidence Supporting a Systolic Blood Pressure Goal of Less Than 150 mm Hg in Patients Aged 60 Years or Older: The Minority View. *Ann Intern Med* 2014;160:499-503.
 54. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels--updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34:613-22.
 55. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-43.
 56. Verdecchia P, Angeli F, Gentile G, et al. More versus less intensive blood pressure-lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis. *Hypertension* 2016;68:642-53.
 57. Bangalore S, Toklu B, Gianos E, et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2017;30:707-19.e8.
 58. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;2:775-81.