



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Fascículo 8



**Fascículo
de Actualización 2012**

Isobloc®

Carvedilol

6,25 / 12,5 / 25 mg

Evolución en betabloqueantes

Mejora la calidad de vida del paciente hipertenso



En pacientes diabéticos con hipertensión

- >> No afecta el control glucémico, controlando la presión arterial. ⁽¹⁾
- >> Mejoría de la sensibilidad a la insulina vs. metoprolol. ⁽²⁾
- >> Mejoría de la microalbuminuria.

Superior perfil lipídico vs. atenolol ⁽³⁾

- >> Produce una mayor reducción de los niveles de Triglicéridos vs. atenolol, aumentando la concentración sérica de HDL - Colesterol.

Indicado también en insuficiencia cardíaca congestiva
y cardiopatía isquémica.

PRESENTACION: Envases conteniendo 30 comprimidos.

1. Bakis G. y col. Metabolic effects of carvedilol vs. metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:277-36.

2. Jacob S. y col. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin insensitivity: the carvedilol-metoprolol study. J. Hypertens 1996; 14:489-494.

3. Giugliano D. y col. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin dependent diabetes mellitus and hypertension. Ann Intern Med 1997; 126:955-959



Desde hace más de **135**
CASASCO
www.casasco.com.ar



Autoridades. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva 2011 - 2013

Presidente Dr. Daniel Piskorz
Presidente Anterior Dr. Hernán Gómez Llambí
Vicepresidente 1º Dr. Felipe Inserra
Vicepresidente 2º Dra. Cristina Arranz
Secretario Dr. Fernando Filippini
Prosecretario Dra. Ana María Balaszczuk
Tesorero Dr. Roberto Colocchini
Pro Tesorero Dra. Judith Zilberman

Vocales

Dr. Gustavo Blanco Mar del Plata	Dr. Roberto Miatello Mendoza
Dra. Irene Ennis La Plata	Dra. Silvia Nanfara Río Gallegos
Dr. Néstor García Córdoba	Dr. Marcelo Orías Córdoba
Dra. Silvia García C. A. de Buenos Aires	Dra. María Peral de Bruno Tucumán
Dra. Mariela Gironacci C. A. de Buenos Aires	Dr. José Aníbal Pizzorno Corrientes
Dra. Margarita Morales C. A. de Buenos Aires	Dr. Martín Salazar La Plata

Revisores de Cuentas

Dr. Mario Bendersky
Dr. Pedro Forcada
Dr. Alejo Grosse

**Secretaría Permanente: Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, 2º piso oficina 4, C1037ACA
Buenos Aires, Argentina. Tel. Fax: 4371-3019 / 4600-4651 E-mail: saha@saha.org.ar**

Presidentes y períodos

Dr. Carlos María Taquini **1992-1994** Dr. Emilio Kuschnir **1995-1996** Dr. Norberto A.Terragno **1997-1999** Dr. Aníbal Damonte de Elía **1999-2001** Dr. Alberto J. Gallo **2001-2003**
Dr. Luis Juncos **2003-2005** Dr. Gabriel Waisman **2005-2007** Dr. Horacio Carbajal **2007-2009**
Dr. Hernán Gómez Llambí **2009-2011**

Hipertensión Arterial y desórdenes respiratorios del sueño

autores

Dr. Juan Pedro Pezzi
Dr. Gustavo Caruso

contacto

juanppezzi@gmail.com
gncaruso@hotmail.com

Durante las diferentes fases del sueño, en condiciones normales, la presión arterial (PA) desciende por diferentes mecanismos, entre ellos la disminución de la resistencia periférica. Cualquier trastorno en la calidad o en la duración del sueño tiene el potencial de aumentar la PA. ^(1,2)

Los desórdenes respiratorios del sueño (DRS) son una causa frecuente de HTA secundaria ⁽³⁾, potencialmente tratable, y deben ser sospechados, a fin de disminuir el riesgo cardiovascular.

DESÓRDENES RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

Los diferentes DRS pueden abarcar desde el ronquido simple (presencia de ronquido, sin apneas), hasta el Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (presencia de Apneas o Hipopneas obstructivas asociada a síntomas). Se define como ronquido al “ruido localizado en VAS que no se acompaña de apnea o hipoventilación y es causado por las vibraciones de los diferentes tejidos que ocupan la faringe”.

Asimismo, el término hipopnea se refiere a “la disminución del flujo aéreo en al menos un 50% acompañado de una caída en la saturación arterial de Oxígeno en más de un 3%”, mientras que apnea es el “cese del flujo aéreo durante al menos 10 segundos”. Las apneas pueden clasificarse en Obstruktivas y Centrales. Las primeras son aquellas en las que existe un esfuerzo respiratorio, pero por la presencia de una obstrucción en la vía aérea el

flujo se ve interrumpido. Las centrales son aquellas en las que no existe flujo ni esfuerzo respiratorio. Nos referiremos únicamente a las Obstruktivas, dado que las centrales consisten en cuadros muy complejos, muchas veces dadas en contexto de patología neurológica grave o daño cardiovascular establecido avanzado.

El grado de severidad de las apneas puede establecerse en base a la cantidad de episodios obstruktivos que ocurren en el lapso de una hora de sueño, mediante el Índice Apnea-Hipopnea (IAH). Se considera normal a un IAH menor a 5. Se tratará de un trastorno leve si el IAH se encuentra entre 5 y 15, moderado entre 16 y 30, y severo si el IAH es mayor.

Los síntomas que pueden asociarse a este trastorno se dividen en diurnos y nocturnos. *Figura 1*

sobre los autores

Dr. Juan Pedro Pezzi. Médico del Servicio de Hipertensión Arterial, Hospital J.M. Ramos Mejía.

Dr. Gustavo Caruso. Jefe del Servicio de Hipertensión Arterial, Hospital J.M. Ramos Mejía.

FIGURA 1



personas los padecen, y hasta el 85% no son diagnosticados ⁽⁶⁾. Cerca de 38.000 muertes al año de causa cardiovascular son atribuibles o guardan estrecha relación con los DRS ⁽⁷⁾.

Dentro de la población con enfermedad hipertensiva entre el 38 y 56% los padecen ⁽⁸⁾, explicando en parte el incremento del riesgo cardiovascular.

FACTORES PREDISPONENTES.

Hay múltiples factores asociados a los DRS. Entre ellos, los más importantes son la presencia de obesidad, el hábito tabáquico, diferentes trastornos endócrinos (síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, acromegalia) y las anomalías estructurales de las vías aéreas superiores (desviaciones septales, hipertrofia adenotonsilar, rinitis crónica, hipoplasia mandibular, etc.). Guarda una relación directa con el índice de masa corporal, observándose en más del 40% de los obesos masivos ⁽⁹⁾.

En pacientes hipertensos, la presencia de síndrome metabólico ha demostrado ser el predictor más importante de presencia de AHOS, con sensibilidad y especificidad superiores al 85% ⁽⁸⁾.

FISIOPATOLOGÍA

El motivo del incremento de riesgo cardiovascular en los pacientes con DRS ha sido fuente de numerosas controversias. Se postula como teoría que la presencia de apneas recurrentes, resultando en hipoxia intermitente y despertares frecuentes durante la noche podría conllevar a un aumento en la actividad simpática nocturna ⁽¹⁰⁾. Esto, asociado al aumento del volumen minuto secundario a los cambios en la presión intratorácica, resultaría en el aumento de la PA. El desarrollo de hipertensión diurna podría deberse a una alteración crónica en la sensibilidad barorrefleja ⁽¹¹⁾. Se ha demostrado un incremento de marcadores de inflamación y mayor disfunción endotelial en esta población.

Sin embargo, el papel de cada uno de los mecanismos con potencial asociación de causalidad y su peso en la génesis de HTA es aún objeto de debate.

Entre los primeros, el más específico es la presencia de hipersomnolencia (debe tenerse especial cuidado en su diferenciación con astenia), que puede, en ocasiones, acarrear trastornos cognitivos y limitaciones en la calidad de vida. De los síntomas nocturnos, cabe mencionar al ronquido (más frecuente), las apneas relacionadas, los despertares frecuentes, etc.

La mayor severidad de estos trastornos se asocia con mayor prevalencia de HTA, mayor riesgo cardiovascular y, como resultado, mayor morbi-mortalidad ⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Los DRS afectan aproximadamente al 15% de la población general ⁽⁵⁾. Se estima que en Estados Unidos cerca de 40 millones de

AUMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN DRS.

Como fue mencionado, existe un aumento del riesgo cardiovascular en la totalidad de los pacientes con DRS, en relación con la severidad. Incluso los roncadores simples se encuentran afectados. Se ha demostrado que los roncadores simples con normotensión durante el día, muestran muchas veces valores de PA nocturnos elevados en presurometría de 24hs, con cifras relacionadas con la severidad de ronquido⁽¹²⁾. Más aún, la severidad de ronquido (establecida por cuestionarios validados) y el estadio de HTA han mostrado paralelismo⁽¹³⁾. **Figura 2.**

Los roncadores severos demostraron hasta tres veces más prevalencia de aterosclerosis carotídea comparados con los no roncadores⁽¹⁴⁾.

En un estudio con 1660 pacientes se evaluó la sobrevida post IAM en roncadores. Aquellos pacientes que roncaban en forma habitual presentaron una mortalidad un 20% mayor al inicio y un 22% mayor luego de 8 años de seguimiento comparados con los no roncadores, ajustado por otras comorbilidades⁽¹⁵⁾.

En lo relativo a AHOS, las evidencias son aún mayores, postulándose que podrían llegar a configurar una de las principales causas de HTA secundaria^(16,17).

El *Wisconsin Sleep Cohort Study*⁽¹⁸⁾, en el año 2000, fue pionero en demostrar la asociación de AHOS con HTA. Los pacientes con un IAH basal entre 1 y 5 (considerados *normales* según la clasificación mencionada), muestran un Odds Ratio de 1,42 para HTA, aumentando a 2,89 para un IAH >30, comparados con sujetos sin apneas ($p > 0,001$) en seguimiento a 3 años corregido por factores de riesgo.

En forma independiente de la HTA, el padecimiento de AHOS se ha asociado a mayor rigidez arterial, medida por velocidad

de onda de pulso⁽¹⁹⁾, mayor espesor mediointimal⁽²⁰⁾ mayores posibilidades de padecer hipertrofia ventricular izquierda⁽²¹⁾ y niveles elevados de insulinemia⁽²²⁾.

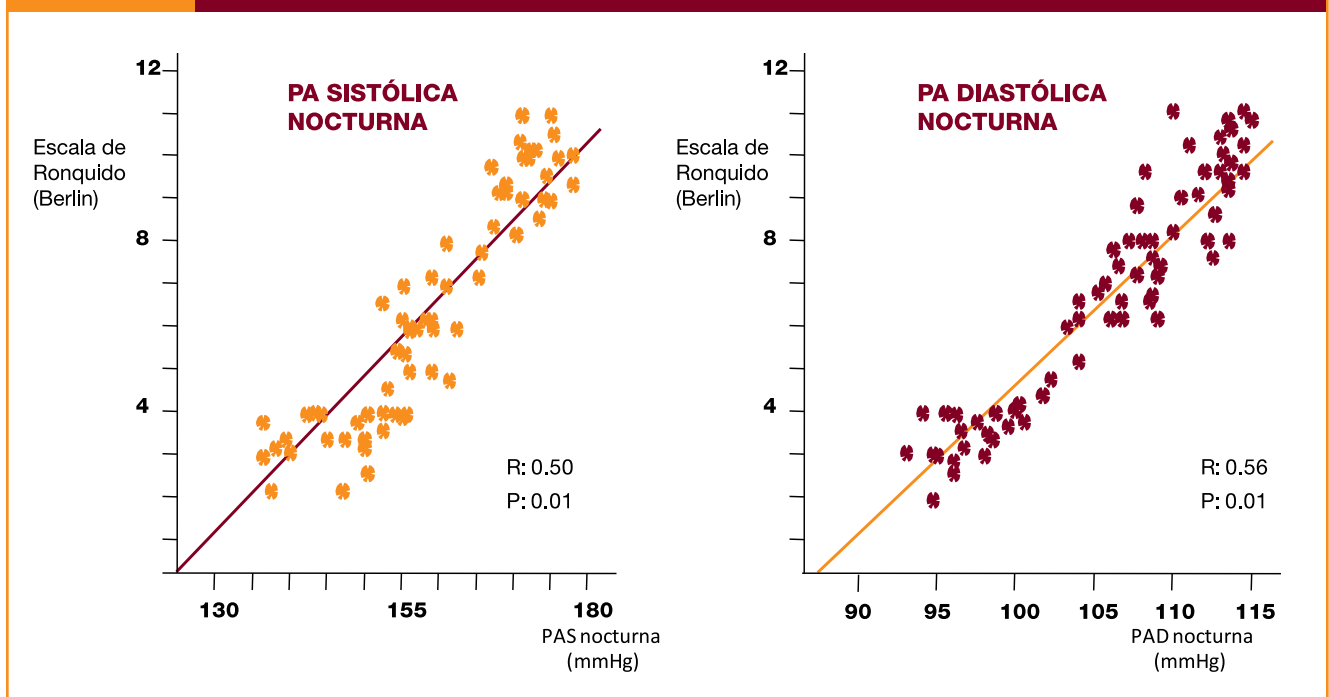
Los eventos cerebrovasculares también se ven incrementados. Un estudio mostró que el diagnóstico de AHOS en pacientes con enfermedad coronaria seguidos durante 10 años se correspondió con un riesgo casi cuatro veces mayor de padecer un evento cerebrovascular⁽²³⁾.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de AHOS y su severidad se realizan mediante polisomnografía (PSG). Este método analiza diferentes variables durante el sueño, como ser flujo aéreo, esfuerzo respiratorio tóraco-abdominal, saturación de oxígeno, ronquidos, movimiento ocular (para determinar fases del sueño), ritmo cardíaco (mediante ECG), actividad neurológica (con electrodos de EEG), movimientos de las piernas, etc. Si bien la PSG permanece como el *gold standard*, en la actualidad se dispone de estudios simplificados para evaluación y diagnóstico de DRS. La poligrafía portátil permite evaluar flujo aéreo, esfuerzo inspiratorio, ronquidos, saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca. Es un estudio más económico, conveniente y cómodo para el paciente, considerando que puede hacerse en el domicilio. Posee una Sensibilidad del 93,9% y Especificidad del 88,5% para AHOS, versus PSG, lo que lo transforma en un excelente método de *screening*⁽²⁴⁾.

Desde el examen físico existen diversas herramientas a utilizar. La medición de perímetro cervical permite evaluar en forma indirecta la infiltración grasa local, considerándose normal hasta

FIGURA 2 RELACIÓN ENTRE PA NOCTURNA Y SEVERIDAD DEL RONQUIDO



44 cm en hombres y 39 cm en mujeres. Puede observarse la posición de la lengua y úvula, estratificando según el score de Mallampati. Este score permite diferenciar cuatro grados de oclusión de la faringe. El grado I la visualización del paladar blando y la úvula son completas. En el II, se visualiza parte de la úvula. En el III, sólo el paladar blando y en el IV la base de la lengua ocluye todas las estructuras posteriores. Se ha demostrado una asociación lineal con el IAH, siendo casi tres veces mayor para el grado III que para el I⁽²⁵⁾.

Desde el interrogatorio, en la actualidad se cuenta con una amplia gama de cuestionarios para evaluar severidad de ronquido y somnolencia diurna. Los más importantes son el de Berlín (para ronquido) y el de Epworth (para somnolencia diurna). Son cuestionarios simples de contestar, y su uso permite discriminar los pacientes que merecen estudios posteriores de mayor complejidad, dada su alta sensibilidad pero escasa especificidad.

En la *figura 3* se resumen los principales criterios para realizar estudios de sueño.

Cabe destacar la importancia del MAPA en este grupo de pacientes como única forma de valorar adecuadamente la PA nocturna en la evaluación diagnóstica.

En una serie de pacientes con AHOS, con una prevalencia de HTA de 42% al momento del diagnóstico, luego de realizarse una presurometría de 24hs se elevó la tasa de hipertensos a un 76%⁽¹⁷⁾.

TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento es la indicación de cambios en el estilo de vida. De ser necesario, debe insistirse con la normalización del peso, la cesación tabáquica y desaconsejar el uso de sedantes/hipnóticos o el consumo de alcohol por la noche (por la potencial relajación de la musculatura faríngea que pueden producir, empeorando muchas veces la severidad del ronquido o el IAH).

El tratamiento con CPAP(dispositivos de presión positiva continua en vía aérea) es una herramienta terapéutica muy importante indicada para estos desórdenes, tanto para la mejoría de las apneas como los síntomas asociados.

En relación al CPAP y la HTA se han demostrado resultados con descenso de la misma en pacientes con AHOS moderado o severo. Se ha reportado que su uso por apenas dos semanas ya tiene la capacidad de disminuir la PAM nocturna en 5,45 mmhg ($p=0,01$) y la PAM diurna en 3 mmhg ($p<0,05$)⁽²⁶⁾.

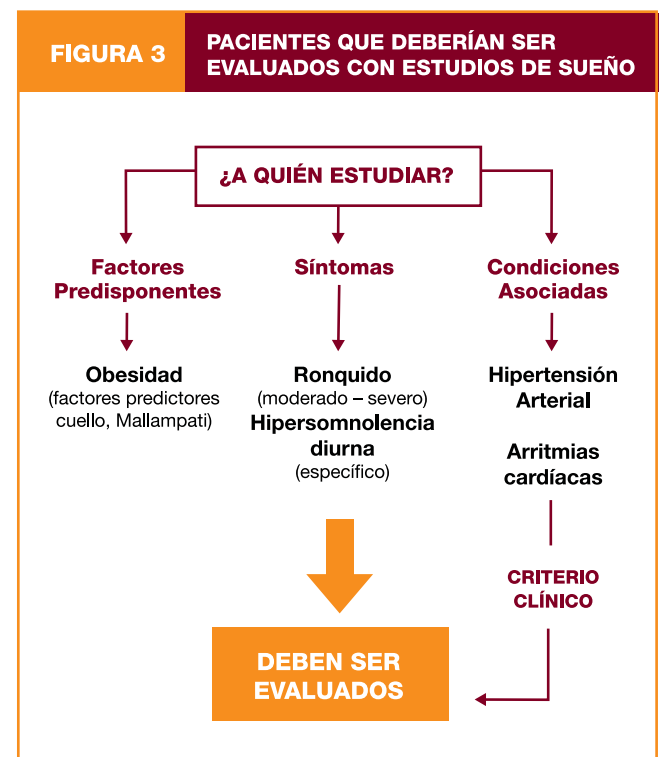
En el mediano plazo, luego de 9 semanas, se han visto disminuciones de la PAM nocturna en hasta 9,9 +/- 11,4 mmhg ($P=0,01$ vs CPAP no terapéutico, con presiones que no alcanzan a inhibir las apneas)⁽²⁷⁾. En hipertensos refractarios, luego de dos meses de CPAP, se ha visto una disminución de la PAS diurna en 14,4 +/- 4,4 mmhg y de la PAS nocturna de 9,3 +/- 3,9 mmhg, valores difícilmente alcanzables con la adición de fármacos⁽²⁸⁾.

Independientemente de lo expuesto, todavía no contamos con resultados de estudios longitudinales a largo plazo para evaluar el efecto del CPAP sobre la PA y el riesgo CV global en forma crónica.

CONCLUSIONES

Los DRS del sueño son una importante causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular, siendo a la fecha una de las principales causas de HTA secundaria. Sólo mediante un adecuado grado de sospecha clínica, con un correcto interrogatorio, se hace posible discriminar a los pacientes potencialmente en riesgo y evaluarlos en forma diferenciada, para eventualmente iniciar un tratamiento apropiado, en forma conjunta con los especialistas en laboratorio de sueño.

El pilar fundamental del tratamiento es la indicación de cambios en el estilo de vida. De ser necesario, debe insistirse con la normalización del peso, la cesación tabáquica y desaconsejar el uso de sedantes/hipnóticos o el consumo de alcohol por la noche.



Bibliografía

1. Sleep Heart Health Study- Sleep 2006 NHANES- Hypertension 2006
2. European Society Hypertension Newsletter 2010; 11 N° 46.
3. Pedrosa R, Drager L, Gonzaga C, et al. Obstructive Sleep Apnea : The Most Common Secondary Cause of Hypertension Associated With Resistant Hypertension. *Hypertension* 2011, 58:811-817
4. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2012 Apr;30(4):633-46.
5. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004 Aug;79(8):1036-46.
6. Somers V, White D, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease *Circulation* 2008; 118:1080-1111.
7. Magalang UJ, Mador MJ. Behavioral and pharmacologic therapy of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2003 Jun;24(2):343-53
8. Drager LE, Et Al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J. Cardiol.* 2010 105: 1135- 1139
9. Svensson M, Lindberg E, Naessen T, Janson C. Risk factors associated with snoring in women with special emphasis on body mass index: a population-based study. *Chest.* 2006 Apr;129(4):933-41.
10. Ziegler MG, Mills PJ, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2001 Sep;120(3):887-93.
11. Gates et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 166
12. Caruso G, Fernandez D, Smurra M, Pezzi JP, Perez M. Office and ambulatory blood pressure in snoring hypertensive patients without apnea. *Book of Abstracts, ESH London* 2012.
13. Boccio C, Caruso G, Ronquido y Apnea obstructiva del Sueño 2010; pag 37
14. Lee SA, Amis TC, Byth K, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep* 2008;31(9):1207-1213
15. Janszky I, Ljung R, Rohani M, Hallqvist J Heavy snoring is a risk factor for case fatality and poor short-term prognosis after a first acute myocardial infarction. *Sleep.* 2008 Jun;31(6):801-7.
16. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rationale for treatment. *Int J Hypertens.* 2011 Mar 2;2011:236239.
17. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens.* 2005 Mar;23(3):521-7.
18. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association Between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *The Wisconsin Sleep Cohort Study. NEJM* 2000; 342: 1378-84
19. Drager LE, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J. Hypert* 2010; 23 (3): 249- 54.
20. Drager LE, et al. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140; 534- 542
21. Drager LE, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007; 131 (5): 1379-86.
22. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):677-82.
23. Valham F et al. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008, 118:955-960
24. Ragette R, Wang Y, Weinreich G, et al. Diagnostic performance of single airflow channel recording (ApneaLink) in home diagnosis of sleep apnea. *Sleep Breath.* 2010 Jun;14(2):109-14.
25. Barcelò X, et al. Oropharyngeal Examination to Predict Sleep Apnea Severity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 137 (10):990-996
26. Bazzano L, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension.* 2007;50:417-423
27. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):68-73.
28. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003 21:241-247

Tencas[®]

ENALAPRIL 5 - 10 - 20 mg

Tencas[®] D

ENALAPRIL 10 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

Antihipertensivo líder en el mundo y en la Argentina

- En la prevención de las complicaciones vasculares de pacientes diabéticos con presión arterial elevada o normal
- En el tratamiento temprano postinfarto agudo de miocardio
- En la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y prevención de arritmias ventriculares

En la protección renovascular



Mejora la función renal y revierte la patofisiología de la enfermedad renal en la hipertensión arterial



Presentación

Tencas: envases con 20, 30 y 50 comprimidos.
Tencas D: envase con 30 comprimidos.



Desde hace más de **135** años
CASASCO
www.casasco.com.ar



Cuándo comienza y por qué hacemos aterosclerosis



autor

Dr. León Fernando Ferder
Dr. Germán Leroy Serrano Cruet

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa número uno de muerte en el mundo. Con los avances de la medicina se ha logrado que la gente viva más tiempo, sin embargo, no se ha disminuido la incidencia de esta enfermedad, a pesar de todo lo que sabemos de la fisiopatología, y de todos los avances terapéuticos que tenemos. Por otro lado, sí ha comenzado a disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer en el mundo, no tanto por las terapéuticas del cáncer sino por el diagnóstico precoz del mismo. A este hecho debemos darle la comprensión adecuada y proyectarlo hacia la problemática de la ECV. Lo que hizo retroceder el cáncer es el diagnóstico y tratamiento precoz más que los avances terapéuticos.

Los pacientes con accidentes vasculares son cada vez más jóvenes, los mejores resultados de los grandes estudios que dan origen a las normativas de tratamiento de la ECV no van más allá del de mejorías limitadas. Cuando se escuchan los resultados de trabajos importantes como cualquiera de los “trials clásicos” que da base para la terapéutica cardiovascular actual, en general los resultados muestran mejorías del riesgo relativo entre el 20 y 35%.

En un artículo del *American Heart Journal* ^[1] que toma casi 240.000 pacientes hospitalizados en 541 hospitales de los Estados Unidos entre los años 2000 al 2006 los pacientes que se internaban por enfermedad coronaria aguda tenían un colesterol LDL promedio de 105 mg/dL, con colesterol HDL promedio de 40 mg/dL y triglicéridos promedio de 161 mg/dL. Uno hubiera esperado cifras mucho peores para esta situación clínica. Casi el 30% de los pacientes tenían un colesterol LDL de <70 mg/dL.

sobre los autores

Dr. León Fernando Ferder *M.D., Ph.D., FAHA, FASN, FASH*

Professor and Chair

Physiology and Pharmacology Department

Professor in Internal Medicine

Ponce School of Medicine & Health Sciences

President, PR Chapter, American Physiological Society

Dr. Germán Leroy Serrano Cruet

MS-4

¿POR QUÉ INDIVIDUOS QUE CREEMOS QUE ESTÁN EN BUENAS CONDICIONES DE SALUD INGRESAN A LAS UNIDADES CORONARIAS?

Para intentar solucionar un problema, primero tenemos que tratar de entenderlo. La primera pregunta que uno se haría es:

¿Cuándo comienza la enfermedad aterosclerótica?

Es esencial entender que la base de la ECV es la enfermedad aterosclerótica y debemos comenzar comprendiendo que la enfermedad aterosclerótica la vamos desarrollando todos. Ninguna persona está exenta de la misma. Esto implica que todos nosotros tenemos algo de colesterol depositado en nuestros endotelios; la diferencia está en el grado de avance de este proceso pero, el 100% de los seres humanos hacen enfermedad aterosclerótica.

Debido a lo relativo de la cantidad, frecuencia y persistencia de los factores de riesgo presentes (poca actividad física, mala alimentación, genética no favorable, género, cigarrillo, etc.) es que podemos tener una persona que llega a los 80 años de edad sin ningún síntoma atribuible a arteriosclerosis y por otro lado podríamos ver a un sujeto de 40 años llegando a una unidad coronaria de forma muy temprana. Un estudio publicado hace más de 10 años demuestra que la arteriosclerosis comienza en gente muy joven. Es un estudio, sobre 3000 individuos de 15 a 32 años siendo individuos jóvenes, sin ningún tipo de antecedentes y que no murieron de causas cardiovasculares, si no por suicidio o accidentes, encontraron en las autopsias de las aortas torácicas que tenían entre el 20 y 30% de su superficie con lesiones arterioscleróticas, en la aorta abdominal entre el 20 y 50% y en la coronaria derecha entre el 5 y un 20 % de superficie con lesiones coronarias^[2]. Por otro lado el estudio Bogalusa, que se hizo en una población de New Orleans, donde estudiaron la evolución

de la ECV desde los niños, demuestra, con estudios ecográficos muy precisos, cómo la prevalencia de la aterosclerosis aumenta con la edad desde muy temprana etapa de la vida^[3]; tan temprano, que hoy sabemos que la arteriosclerosis comienza en el feto^[4]. En un estudio publicado en el año 2008 en la revista de la academia de pediatría americana donde hicieron un estudio muy completo de fetos, la conclusión fue que el depósito de colesterol en los endotelios y las primeras placas de arteriosclerosis comienzan en él, a los seis meses de vida intrauterina. La enfermedad aterosclerótica comienza a desarrollarse a partir de ahí, con una velocidad relativa que depende primordialmente de las situaciones de la madre. Por ejemplo, depende de si la madre es diabética, obesa, fuma, tipo de alimentación, etc. Otro estudio muestra que los cambios en el desarrollo fetal de arteriosclerosis están influenciados por los niveles de colesterol de la madre^[5].

Debemos recordar entonces que la enfermedad arteriosclerótica la desarrollamos todos; que comienza en la vida intrauterina y que va a desarrollarse con una velocidad relativa a través de nuestras vidas: Es por eso que la otra pregunta que surge es, entonces:

¿Qué es la enfermedad arteriosclerótica? y ¿Por qué todos vamos a tenerla?

Hoy se sabe que la enfermedad aterosclerótica es un proceso de tipo inflamatorio^[6]. El colesterol LDL sanguíneo puede depositarse en el sub-endotelio como consecuencia de la inestabilidad de esta molécula de baja densidad. El depósito en el sub endotelio desencadena un fenómeno inflamatorio, y por lo tanto una reacción con acumulación de macrófagos, que comienzan a fagocitar estas moléculas, ya que lo identifican como una sustancia extraña al sub-endotelio. Esta acumulación de macrófagos llenos de colesterol van formando las denominadas

foam cells o células espumosas, que van a ser la base de la placa ateromatosa. Para que el proceso anteriormente descrito se produzca el colesterol LDL debe estar oxidado.

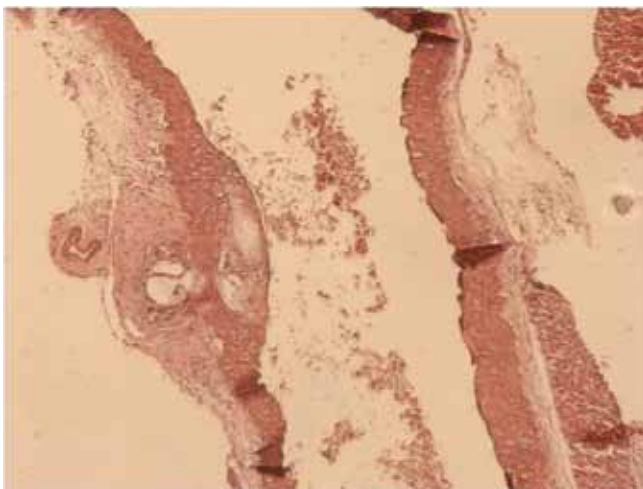
Se ha descrito en varios trabajos, que para cualquier nivel de colesterol LDL, si éste no está oxidado, el riesgo relativo de ECV no aumenta. Mientras si el colesterol LDL está oxidado hay una relación directa entre el aumento del mismo y el riesgo relativo de patología cardiovascular. La mayoría de las estatinas no sólo bajan el colesterol sino que bajan la cantidad de colesterol LDL oxidado. Esto resulta un hecho muy interesante y deberíamos preguntarnos si con su uso lo que estamos haciendo es actuando sobre la protección CV al evitar la oxidación del colesterol más que bajando sus niveles sanguíneos. Estos conceptos adquieren relevancia dentro de un marco de referencia distinto del clásico, dado por la vinculación entre el fenómeno inflamatorio y la ECV. En un modelo experimental con animales a los que se les generaba arteriosclerosis, sus autores concluyeron que esas lesiones ateroscleróticas dependían directamente de la cantidad de colesterol LDL oxidado circulante [7]. En este mismo estudio se demostró que si se removía el LDL oxidado de la circulación, desaparecía la posibilidad de arteriosclerosis a cualquier nivel de colesterol LDL. Cuando hablamos de colesterol LDL oxidado, estamos hablando de estrés oxidativo en la pared vascular. Hay algunos estudios clínicos que, muestran que hay una relación directa entre la aparición de la arteriosclerosis temprana con el nivel de estrés oxidativo, es decir, a mayor estrés oxidativo, mayor lesión de la intima media en las carótidas.

DATOS RELEVANTES DE NUESTRO LABORATORIO

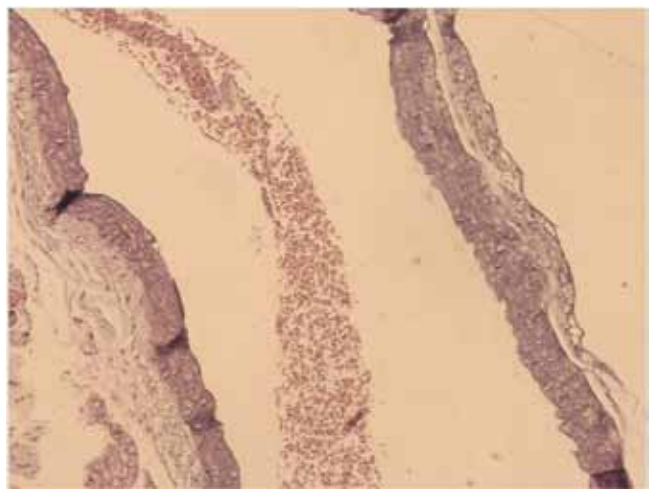
En un estudio realizado en nuestro laboratorio en un modelo de aterosclerosis experimental generado en ratones ApoE deficientes: donde un grupo quedó como control y otro fue tratado con un inhibidor de la enzima convertidora, enalapril se vio que ambos grupos de ratones presentaron los mismos niveles de colesterol, alrededor de 260 mg/dl. Sin embargo en los datos adicionales hubo diferencias. Se evaluó:

1. El efecto del enalapril sobre la generación de estrés oxidativo mediante: a) la valoración de superóxido por la enzima NADPH oxidasa subunidad p22phox, y b) la expresión de las proteínas de las enzimas CuZn-SOD y Mn-SOD en la aorta de ratones.
2. El efecto del enalapril sobre la citoquina inflamatoria factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) en la aorta de ratones.

Los datos antes mencionados mostraron resultados muy favorables del enalapril en la disminución del desarrollo de la lesión aterosclerótica sin cambios en los niveles de colesterol, pero si disminuyendo los marcadores de estrés oxidativo e inflamación. Se ven en las figuras las aortas: una de un modelo ApoE deficientes sin tratamiento y la otra del mismo modelo ApoE deficiente tratado con enalapril.



ApoE



Enalapril

¿POR QUÉ EL SER HUMANO HACE ARTERIOSCLEROSIS?

Uno de los factores fundamentales es la alimentación: Cada vez que nosotros ingerimos comida particularmente de tipo *fast food* la cual por lo general se acompaña con una gaseosa que contiene jarabe de fructosa (sustancia que es un gran generador de ácidos grasos y de LDL favoreciendo su oxidación), se produce un enorme aumento del estrés. Esto se refleja en muchos marcadores. En un estudio hecho en humanos donde midieron distintos marcadores y valoraron el estrés oxidativo, parámetros inflamatorios y de función endotelial paralelamente y en forma aguda luego de una ingesta importante de este tipo de alimentos ^[8], muestra que la proteína c reactiva y los marcadores de estrés oxidativo suben luego de la ingesta. Es decir, mayor estrés oxidativo, más inflamación y esto se asocia a menor capacidad de respuesta del endotelio, asociado a disminución de la cantidad de óxido nítrico. Este podría ser una de las causas fundamentales en el desarrollo de hipertensión arterial, la que a su vez acelera el proceso arteriosclerótico. La angiotensina II (Ang II) que tiene una potente acción pro inflamatoria, más allá del efecto presor, produce gran cantidad de radicales superóxidos (ROS), moléculas de adhesión, sustancias quimiotácticas, infiltrado PMN y producción de citoquinas pro inflamatorias, jugando un papel muy importante en la enfermedad arteriosclerótica y es una de las conexiones entre los cambios de hábitos dependientes de la culturalización y la ECV tal cual veremos más adelante ^[9].

Está demostrado que la Ang II aumenta los receptores de LDL a nivel de los vasos sanguíneos, facilitando la infiltración lipídica de la íntima ^[10]. Podríamos decir que la asociación Ang II más colesterol LDL oxidado favorece y acelera el fenómeno arteriosclerótico. También ocurre lo inverso; cuando tenemos mayores niveles de colesterol aumentan la síntesis de receptores AT1 de la Ang II. Es entonces que surge un fenómeno muy interesante: si tenemos mucho colesterol, hay más receptores AT1, si tenemos mucha cantidad de Ang II se produce mayor depósito de colesterol en la íntima ^[11]. La misma Ang II favorece que el colesterol se oxide determinando que ese colesterol LDL oxidado sea altamente patógeno desde el punto de vista de la formación de la placa aterosclerótica. La tormenta perfecta.

En lo que acabamos de describir está probablemente una de las claves que constituyen la base para la enfermedad aterosclerótica, especialmente en el hombre y que no se ve en el resto de los animales. En el hombre si valoramos el efecto de los bloqueadores del sistema renina angiotensina sobre el estrés oxidativo, hay estudios que demuestran su disminución cuando se utilizan bloqueadores del SRA, que a su vez se correlaciona con una disminución de la relación íntima media cosa que no sucedía con otros tratamientos antihipertensivos que no bloquean el sistema renina angiotensina a pesar de que los niveles de presión arterial bajaban de la misma manera ^[12]. En otros estudios publicados recientemente se demuestra que cuando se bloquea el SRA disminuyen los receptores AT1 ^[13]. Existe otro elemen-

to que contribuye al efecto nocivo del SRA que también forma parte de los hábitos consecuencias de la culturalización, es la alta ingesta de sodio. El sodio favorece la expresión de receptores AT1. Es evidente que lo que comemos de sodio es mucho mayor que lo que comía el hombre primitivo que tenía otras características de alimentación. O sea que todos los cambios que se han dado desde el hombre primitivo hasta ahora: Las *fast foods*, la falta de ejercicios, el aumento en el consumo de sodio, la ingesta de azúcares refinados como por ejemplo el jarabe de fructosa, menor exposición a rayos ultravioletas, tipo de trabajo etc., son todos elementos que causan una situación diferente de otros mamíferos y generan así la enfermedad arteriosclerótica, la cual a su vez es la base de la ECV en el hombre. Hemos mostrado hace varios años atrás en distintos modelos, que cuando nosotros bloqueamos EL SRA por ejemplo con enalapril o con losartan el RAS logramos una disminución de la expresión de receptores AT1 y protección funcional y estructural en distintos tejidos.

En un estudio publicado por el *Journal American College of Cardiology* en donde analizaron el efecto del ramipril sobre la función endotelial y citoquinas pro inflamatorias, moléculas de adhesión en individuos jóvenes hipertensos de 27 años de promedio, donde se valoraron varios marcadores de inflamación, función endotelial, etc. Se encontró que al bloquear el SRA con ramipril disminuyeron notablemente los marcadores de inflamación y por lo tanto la actividad inflamatoria, mejorando a su vez la función del endotelio en individuos que teóricamente no tienen aún ECV ^[14].



Las *fast foods*, la falta de ejercicios, el aumento en el consumo de sodio, la ingesta de azúcares refinados, menor exposición a rayos ultravioletas, tipo de trabajo etc., son todos elementos que causan una situación diferente de otros mamíferos y generan así la enfermedad arteriosclerótica, la cual a su vez es la base de la ECV en el hombre.

En la actualidad seguramente generamos mucha mayor cantidad de estrés oxidativo debido a los cambios culturales, que los que se producían en la misma mitocondria primitiva. Es altamente probable que la velocidad de los cambios culturales sea mayor que la posibilidad de adaptación evolutiva biológica de la mitocondria.

A medida que va evolucionando el hombre y avanzando en sus desarrollos culturales, uno de los elementos claves es que las modificaciones en los hábitos produce un aumento del estrés oxidativo y que esto genera inflamación. El 80% del estrés oxidativo se produce en la mitocondria. En la actualidad seguramente generamos mucha mayor cantidad de estrés oxidativo debido a los cambios culturales, que los que se producían en la misma mitocondria primitiva. Es altamente probable que la velocidad de los cambios culturales sea mayor que la posibilidad de adaptación evolutiva biológica de la mitocondria. Cuando se bloquea el SRA también se disminuye el estrés oxidativo en la mitocondria. Es decir, con medicación se puede regular la producción de estrés oxidativo mitocondrial ^[15]. El estrés oxidativo intra-mitocondrial es comparativamente alto en casi todas las patologías cardiovasculares. Cuando se bloquea el SRA al disminuir el estrés oxidativo intramitocondrial también se mejora la eficiencia energética en la mitocondria.

HIPÓTESIS

La Hipótesis que proponemos es que la mayoría de los factores de riesgo están íntimamente relacionados con el estilo de vida de los seres humanos. A su vez el estilo de vida está en gran medida influenciado por la cultura. La culturalización genera estímulos biológicos a través del estrés oxidativo que son manifestados como respuestas inflamatorias. Estos estímulos del hombre del siglo XXI actúan sobre genes que son de la era paleolítica porque no han tenido posibilidad de cambiar todavía. El lugar en que más agudamente atacan estos estímulos es en

el lugar en el que es la principal fuente de estrés oxidativo que es a nivel de la mitocondria donde su ADN tiene que ver con la producción de energía e inducción génica.

El SRA es básicamente un sistema para la respuesta defensiva, responde a estos estímulos aumentando el número de receptores AT1 ^[16]. Esto genera en parte la inflamación y la lesión arteriosclerótica. Como vemos: los cambios culturales del hombre van generando la posibilidad que aparezca la enfermedad arteriosclerótica.

¿CUÁLES SON LAS DIFERENCIAS ENTRE EL HOMBRE Y LOS ANIMALES QUE POSIBILITA QUE EL HOMBRE TENGA ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA Y LOS ANIMALES NO?

En primera instancia la cultura.

Tenemos que empezar a pensar la enfermedad arteriosclerótica como una enfermedad que no solo la van a tener algunos seres humanos, sino que la tenemos todos en distinto grado. Que lo más probable es que, tengamos o no síntomas eso no descarta que no tengamos arteriosclerosis en desarrollo. Que en algunas personas será más importante o rápido que en otras, esto estará influida por el estilo de vida de cada uno.

Tomemos como un ejemplo de los cambios culturales dependientes de los cambios en el tipo de dieta. Hay siete características nutricionales que cambian desde la dieta ancestral humana a las dietas humanas actuales ^[17].

Isobloc[®] CR

Carvedilol 20/40mg

Betabloqueante – vasodilatador

Todas las cualidades de Carvedilol con acción
plenamente sostenida durante 24 horas



Presentación:
envases con
30 cápsulas.

Indicado en:

- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca
- Cardiopatía isquémica



Desde hace más de **135** años
CASASCO
www.casasco.com.ar

- *Carga Glucémica*
- *Composición de Ácidos Grasos*
- *Composición de Macro- nutrientes*
- *Densidad de Micronutrientes*
- *Balance Ácido-base*
- *Relación Sodio-potasio*
- *Contenido de Fibras*

Todos estos cambios están presentes en los seres humanos, además de otros generados por la culturalización como: falta de actividad física, tipo de trabajo, valoración económica del tipo de trabajo, aparición de los sistemas de computación, los cambios en el medio de transporte, protección del sol con la vestimenta, que lleva a bajos niveles de Vitamina D y esto se correlaciona con aumento de patología cardiovascular, etc. Todo eso, que es parte de la cultura, junto con la misma nutrición, ha llevado a los cambios que facilitan la enfermedad arteriosclerótica.

¿POR QUÉ EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA?

El SRA tisular es muy primitivo y aparece en especies que no tienen ni siquiera un aparato circulatorio constituido. Esto se ha visto por ejemplo en la medusa y estructuras unicelulares muy primitivas.

¿Qué función tiene el SRA en estas especies?: Rol de defensa, de tipo respuesta inflamatoria. A medida que vamos evolucionando y va pasando el tiempo y vamos culturalizándonos este SRA paralelamente se ve permanentemente estimulado (reaccionando) por estos cambios evolutivos. El SRA estimulado facilita la aparición de los receptores AT1^[18]. Donde también lleva un rol importante el sodio. Este aumento de receptores AT1 se expresa dentro de la mitocondria con un gran aumento del estrés oxidativo que facilita el fenómeno crónico inflamatorio el mal es la base de la enfermedad arteriosclerótica, envejecimiento y la enfermedad cardiovascular en general^[19,20].

CONCLUSIÓN

De la medicina basada en la experiencia pasamos a una medicina basada en la evidencia que es mucho mejor. Y ésto está muy bien pero el problema está en el tipo y calidad de evidencia que tengamos para considerar. Desgraciadamente la evidencia que tenemos no es la mejor evidencia para saber el futuro del tratamiento de la ECV. Es muy difícil hacer estudios en individuos de 40 años. Para hacer estudios de ECV en pacientes de 40 años hay que seguir a los individuos por 25 años a los pacientes y tendrían que ser cientos de miles de pacientes. Económicamente esto es imposible. La medicina basada en la evidencia es una medicina fundamentalmente impuesta a los sistemas médicos por los sistemas de seguros de salud. Quizás el futuro de la medicina y de la ECV sea pasar de la medicina basada en la evidencia, sin perderla, pero sumarle la medicina basada en la ciencia. La verdadera medicina basada en la ciencia entendiendo lo que es la ECV nos va a permitir cambiar un poco el concepto evolutivo y la problemática que tenemos y los resultados que



Actualmente se está tratando la ECV tardíamente. Los estudios que tenemos sobre los cuales estamos basando todos nuestros esquemas terapéuticos están hechos en pacientes con mucha patología cardiovascular... Recientemente se han comenzado a realizar algunos estudios con gente más joven para ver si se puede comenzar a prevenir la ECV.

tenemos hasta ahora en la ECV. Albert Einstein decía: Que es más fácil destruir un átomo que un prejuicio. Nosotros tenemos prejuicios y tenemos paradigmas sobre la ECV.

Actualmente se está tratando la ECV tardíamente. Los estudios que tenemos sobre los cuales estamos basando todos nuestros esquemas terapéuticos están hechos en pacientes con mucha patología cardiovascular. ¿Biológicamente, en qué lugar evolutivo de la enfermedad arteriosclerótica fueron estudiados estos pacientes? ¿Cómo podemos sacar conclusiones terapéuticas importantes en todos estos estudios cuando nosotros estamos analizando pacientes con una ECV altamente desarrollada y grave? Sería exactamente igual que nosotros hagamos estudios en pacientes cancerosos solamente en los pacientes que tienen metástasis. ¿Cuál sería el resultado de la terapéutica si solamente tratáramos el cáncer cuando apareciera la metástasis? Probablemente muy distinta a lo que estamos haciendo ahora con el diagnóstico precoz del cáncer el cual está cambiando la biología y el futuro del paciente canceroso. Recientemente se han comenzado a realizar algunos estudios con gente más joven para ver si se puede comenzar a prevenir la ECV.

La solución no sólo está en los cambios del estilo de vida, que son muy importantes, sino con el *deseo* que es una parte esencial de lo humano y agravado por la culturalización.

Un claro ejemplo es el tabaco que solo disminuye con la prohibición no con la indicación de: no fumar

Hay varios puntos que quisiéramos resaltar y que son clave para entender lo que se quiso proponer como un punto de vista distinto respecto a la ECV, el SRA y la arteriosclerosis:

- *La enfermedad CV es la causa N° 1 de muerte del hombre*
- *La arteriosclerosis es la base de la ECV*
- *El hombre es el único mamífero que hace espontáneamente arteriosclerosis*
- *La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria, generada por la culturalización del hombre*
- *El mecanismo íntimo por el cual el SRA actúa, es a través de regular el estrés oxidativo.*
- *Este efecto se produce especialmente a nivel de la mitocondria, lugar dónde se regula parte importante de la señalización génica y la apoptosis.*
- *El bloqueo del SRA a través del estrés oxidativo regula [disminuye] la respuesta inflamatoria y la apoptosis.*
- *Esta disminución de la respuesta inflamatoria es clave en la protección de la patología arteriosclerótica y vascular.*
- *Esto explica en parte, porque el bloqueo del SRA es protector en la enfermedad CV.*

Experimentalmente se ha probado que hay maneras de prevenir la ECV y hay maneras de curar la ECV. Mucho mejores son los resultados que tenemos experimentalmente que los resultados que tenemos en los estudios clínicos. En parte porque los estudios clínicos comienzan muy tardíamente, cuando la enfermedad ya está totalmente establecida.

“No podemos esperar la metástasis para iniciar los tratamientos”

“No podemos esperar la proteinuria, la hipertensión, la hipertrofia del ventrículo izquierdo o el dolor precordial, u otros marcadores de daño tisular para comenzar tratamientos.”

Si comenzamos a pensar distinto y empezamos a ver la ECV de manera diferente, algún día podremos decir: la ECV ha disminuido en el mundo y ya no es la causa N°1 de muerte del hombre. Quizás un tipo de Polipill administrada desde temprano en la evolución de la enfermedad sea una salida posible.

Experimentalmente se ha probado que hay maneras de prevenir la ECV y hay maneras de curar la ECV. Mucho mejores son los resultados que tenemos experimentalmente que los resultados que tenemos en los estudios clínicos. En parte porque los estudios clínicos comienzan muy tardíamente, cuando la enfermedad ya está totalmente establecida.

Referencias

- [1] Sachdeva, Amit MD a; Cannon, Christopher P. MD b; Deedwania, Prakash C. MD c, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines American Heart Journal. 157(1):111-117e2, January 2009.
- [2] Wissler RW, Jack P. Strong, the PDAY Research Group. Risk Factors and Progression of Atherosclerosis in Youth *Am J Pathol.* 1998 Oct;153(4):1023-4033
- [3] Bogalusa Heart Study; ClinicalTrials.gov identifier: NCT00005129
- [4] Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001;103:2705-2710
- [5] Skilton M, Intrauterine Risk Factors for Precocious Atherosclerosis *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):570-574.
- [6] Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* Jul 3 2007;116(1):32-38.
- [7] Ishigaki Y & Katagiri H. Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation.* 2008 Jul 1;118(1):75-83.
- [8] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K; The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15;48(4):677-85. Epub 2006 Jul 24.
- [9] Cornelius FHM, Nickenig G: Angiotensin II One Driving Force Behind Atherogenesis. *Hypertension* 2008, 51: 175-176
- [10] Sendra J, Llorente-Cortés V, Costales P, Huesca-Gómez C, Badimon L. Angiotensin II upregulates LDL receptor-related protein (LRP1) expression in the vascular wall: a new pro-atherogenic mechanism of hypertension. *Cardiovasc Res.* 2008 Jun 1;78(3):581-9. Epub 2008 Feb 15.
- [11] Daugherty A, Rateri DL, Lu H, Inagami T, Cassis LA. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT1A receptor. *Circulation.* 2004 Dec 21;110(25):3849-57. Epub 2004 Dec 13.
- [12] Ono H, Minatoguchi S, Watanabe K, et al. Candesartan decreases carotid intima-media thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2008 Feb;31(2):271-9.
- [13] de Canvanagh EMV, Flores I, Ferder M, Inserra F, Ferder L: Renin-angiotensin system inhibitors protect against age-related changes in rat liver mitochondrial CNA content and gene expression. *Exp Gerontol.* 2008 Oct;43(10):919-928.
- [14] Brili S, Tousoulis D, Antoniadis C, Vasiliadou C, Karali M, Papa-georgiou N, et al. Effects of ramipril on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young normotensive subjects with successfully repaired coarctation of aorta: a randomized cross-over study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 19;51(7):742-9.
- [15] de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N, Stella I, Inserra F, Ferder L, Fraga CG. *FASEB J.* 2003 Jun;17(9):1096-1098. Epub 2003 Apr 22
- [16] Serrano GL, Ritchie B, Hoffman D, Ferder L. A new concept for an old system: the anti-inflammatory paradigm of the renin-angiotensin system. *Med Hypotheses.* 2009 May;72(5):584-8.
- [17] Cordain L, Eaton SB, Sebastian A et al., Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:341-354
- [18] Ferder L, Inserra F, Martínez-Maldonado M: Inflammation and the Metabolic Syndrome: Role of Angiotensin II and Oxidative Stress. *Current Hypertension Reports* 2006, 8:191-198
- [19] Ferder L, Inserra F, Basso N: Advances in our understanding of aging: role of the renin-angiotensin system. *Current Opinion in Pharmacology* 2002, 2:189-194
- [20] de Canvanagh EMV, Inserra F, Ferder M, Ferder L: From Mitochondria to Disease: Role of the Renin-Angiotensin System. *Am J Nephrol* 2007, 27:545-553

PELMEC[®] MAX D

AMLODIPINA 5 mg / LOSARTAN 50 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Gran eficacia en asociación fija de tres antihipertensivos

PELMEC – Amlodipina 5 mg

LOPLAC D - Losartán potásico 50 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Mecanismos de acción complementarios y potenciadores

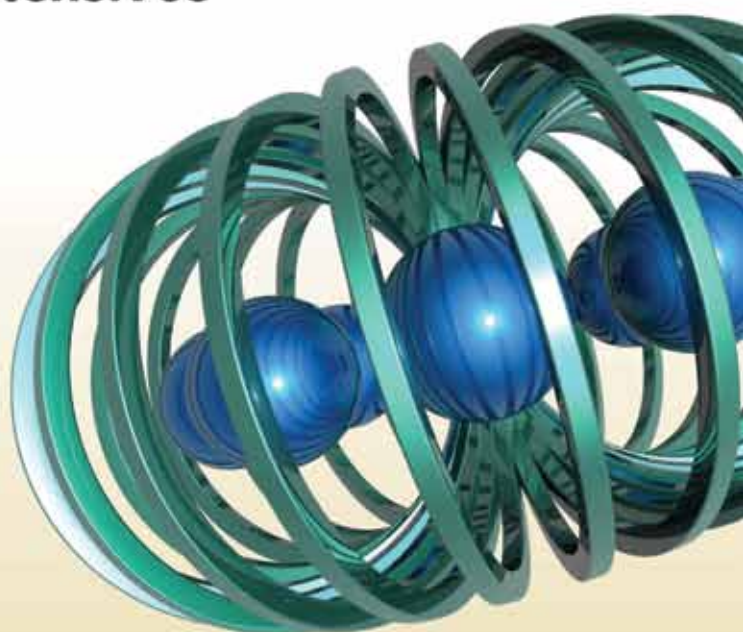
- Calcioantagonista vasodilatador
- Bloqueante del receptor de angiotensina II
- Diurético

Descenso más pronunciado de la presión arterial

Mayor protección de los órganos blanco ⁽¹⁾

Referencias

(1) Todesco MA. The Journal of Clinical Hypertension 2006; 8 (9): 634-641.



Mayor adherencia al tratamiento



Presentación:

envases con 30 comprimidos de amlodipina 5 mg (Pelmec 5) y con 30 comprimidos recubiertos de losartán potásico 50 mg e hidroclorotiazida 12,50 mg (Lopiac-D), respectivamente.



Desde hace más de **135** años
CASASCO

www.casasco.com.ar

PELMEC®

AMLODIPINA 5/10 mg

El calcio
antagonista
de protección
permanente

- Rápida reducción de la Presión Arterial
- Mayor reducción de eventos cardiovasculares
- Mejor control de la Presión Arterial en el largo plazo
- Retrasa la progresión de la Aterosclerosis Coronaria

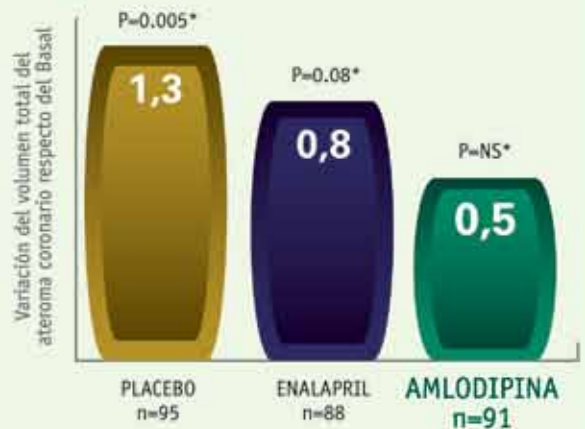
vs. VALSARTAN

Pacientes que alcanzaron la meta de T.A.



vs. ENALAPRIL

Progresión de la Aterosclerosis



* Respecto al Basal



Presentación
Envases con 30 comprimidos.

Desde hace más de
CASASCO 135 años

www.casasco.com.ar

