

Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

Vol. 1 Nº 2, agosto 2012

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

¿Por qué se hipertrofia el miocardio?

Comentado por sus autores

Efectos de la angiotensina a nivel presináptico

Evolución cognitiva en pacientes hipertensos:
seguimiento de 6 años

Efecto del vino tinto sobre la expresión de adipocitoquinas y
las alteraciones vasculares en ratas alimentadas con fructosa

Consideraciones sobre trabajos recomendados

Componentes inmunitarios, autonómicos y vasculares
de la hipertensión arterial

Evaluación del riesgo cardiovascular del daño de órgano
blanco

Acción de las hormonas sexuales sobre la función endotelial

La hipotensión ortostática como predictor de pronóstico
cardiovascular en pacientes ancianos hipertensos

Epigenética y prevención primaria de la aterosclerosis

Comparación entre diuréticos tiazídicos en la reducción
del riesgo cardiovascular

Se requiere un nuevo enfoque de la hipertensión arterial
en el embarazo





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica

Dr. Felipe Inserra

Dirección Ejecutiva

Dra. Cristina Arranz

Consejo Editorial

Luis Juncos
María de los Angeles Costa
Alejandro Aiello
Gabriel Waisman
Alejo Grosse
Roberto Miatello
Horacio Carbajal
Judith Zilberman
Roberto Ingaramo
Mario Bendersky

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Dr. Daniel Piskorz
Presidente

Dr. Hernán Gómez Llambí
Presidente Anterior

Dr. Felipe Inserra
Vicepresidente 1°

Dra. Cristina Arranz
Vicepresidenta 2°

Dr. Fernando Filippini
Secretario

Dra. Ana María Balaszczuk
Prosecretaria

Dr. Roberto Coloccini
Tesorero

Dra. Judith Zilberman
Protesorera

Vocales

Dr. Gustavo Blanco

Dra. Irene Ennis

Dr. Néstor García

Dra. Silvia García

Dra. Mariela Gironacci

Dr. Roberto Miatello

Dra. Margarita Morales

Dra. Silvia Nanfara

Dr. Marcelo Orías

Dra. María Peral de Bruno

Dr. José Aníbal Pizzorno

Dr. Martín Salazar

¿Por qué se hipertrofia el miocardio?

Autor: Dr. Horacio E. Cingolani

Institución: Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad Nacional de La Plata-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Esta es una revisión de los mecanismos que inducen hipertrofia cardíaca tras el estímulo mecánico (sobrecarga hemodinámica). El estiramiento del miocardio promueve la liberación de angiotensina II de los cardiomiocitos que a través de la estimulación de los receptores AT1 dispara una serie de eventos en serie que involucran la activación de la NADPH oxidasa, la producción de ROS mitocondriales, activación de las quinasas redox sensibles, la fosforilación del intercambiador Na^+H^+ cardíaco (NHE-1), el aumento de la concentración de Na^+ intracelular, el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular y las señales prohipertroóficas por activación de calcineurina.

Nos referiremos aquí, brevemente, a la hipertrofia cardíaca (HC) presente tras el aumento de la poscarga. El ejemplo más frecuente lo constituye la HC de los individuos con hipertensión arterial; sin embargo, ésta tiene numerosos puntos de contacto con la HC que aparece en el marco de otras enfermedades.

El aumento de la presión arterial (PA) ocasiona que el corazón eyecte un volumen de sangre inferior al que le llega durante varios latidos, aumentando la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (VI) y por lo tanto su volumen. Este “estiramiento” de las fibras miocárdicas le permite al corazón volver a eyectar el mismo volumen de sangre aunque ahora contra una mayor poscarga (aumento de la PA). El mecanismo de Frank-Starling ha entrado en juego. El miocardio así “estirado”, con el transcurso del tiempo, se hipertrofiará. ¿Qué significa que se hipertrofie? Desde el punto de vista clínico significa que la masa del VI (determinada por ecocardiografía u otros métodos complementarios de diagnóstico) normalizada por la superficie corporal supere un límite preestablecido para cada sexo y edad. Desde el punto de vista histopatológico significa que el miocito cardíaco haya aumentado su tamaño.

El miocardio no está compuesto exclusivamente por cardiomiocitos (que representan sólo aproximadamente un tercio del número de sus células);

posee además fibroblastos, músculo liso vascular y colágeno. No obstante, los miocitos, por su gran tamaño, constituyen alrededor de las dos terceras partes de la masa miocárdica (Figura 1). Como conclusión, existe generalmente una buena correlación entre el tamaño de los cardiomiocitos y la masa del VI. No obstante, puede coexistir masa normal de acuerdo con los criterios ecocardiográficos y tamaño del cardiomiocito aumentado en el remodelamiento cardíaco.¹ En este caso, la masa cardíaca no alcanza los valores arbitrarios establecidos para definir HC.

La Figura 2 muestra tres fenotipos de corazones, el sano, el de una HC concéntrica y el de una HC excéntrica. El corazón sano, en su camino hacia la HC concéntrica, puede aumentar el tamaño de sus cardiomiocitos sin alcanzar los límites arbitrariamente fijados para el diagnóstico de HC. A esta condición se la denomina remodelamiento cardíaco.

Luego de esta breve introducción, volvamos a los mecanismos responsables de la aparición de HC:

¿Por qué se hipertrofia el miocardio al estirarse? La Figura 3 muestra un sistema que nos permite estirar una fibra miocárdica y observar cuáles son las señales intracelulares desencadenadas por el estiramiento que potencialmente serían las inductoras de la aparición de HC.

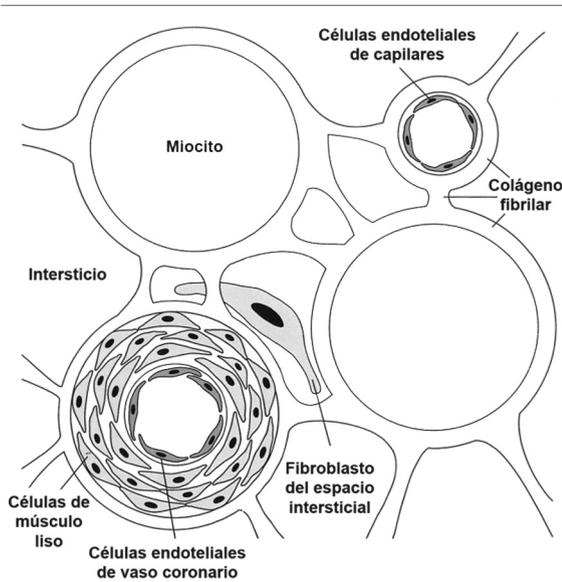


Figura 1. Miocitos y otras células en el miocardio.

Al estirar un músculo papilar detectamos aumento del pH intracelular (pH_i) y de la concentración de Na^+ intracelular determinado por la hiperactividad del NHE-1.⁴ ¿Por qué el estiramiento provoca la hiperactividad de este intercambiador que introduce Na^+ a la célula? En un primer momento pensamos en la posibilidad de que unidades del NHE-1 ocultas en pliegues del sarcolema se “exteriorizaran” al estirarse el miocardio. Sin embargo, luego reparamos en experimentos realizados en Harvard por Sadoshima y col.⁵ en cardiomiocitos aislados de ratas neonatas que describiremos a con-

tinuación; y en la posibilidad de que la angiotensina II estuviese involucrada en el aumento de la actividad del NHE-1 que nosotros detectamos.⁶⁻⁸

Creemos que los simples experimentos realizados por estos investigadores, Sadoshima, Izumo, Ito y col.,^{5,9} produjeron un enorme impacto en la comprensión de los mecanismos que conducen a la aparición de HC. Los miocitos aislados se pegan al fondo de la cápsula de Petri que es de xylastic. Al estirar la cápsula de xylastic, los miocitos se estiran y observamos que se hipertrofian (Figura 4). Pero hay dos o tres cosas más que resultan muy interesantes para comentar: en primer lugar, si tomamos el medio de cultivo de los miocitos que fueron estirados y lo colocamos en otra cápsula que contiene miocitos no estirados, éstos también se hipertrofian. En segundo lugar, en el medio de cultivo de los miocitos estirados se detecta angiotensina II en concentración ~ 500 pmol/l. Tercero, si colocamos



Figura 2. Relación entre el índice de masa y el espesor relativo de la pared ventricular izquierda. Un aumento del índice de masa ventricular izquierda indica la aparición de hipertrofia cardíaca. Si el espesor de la pared ventricular en relación con el radio de la cavidad no aumenta proporcionalmente, el volumen de la cavidad está aumentado, por lo que tiene lugar un tipo de hipertrofia más excéntrica. Sin embargo, si tanto el espesor relativo como el índice de masa aumentan, se manifiesta una hipertrofia de tipo concéntrica. En cambio, si el índice de masa no aumenta pero el espesor de la pared sí, tiene lugar el remodelamiento cardíaco.

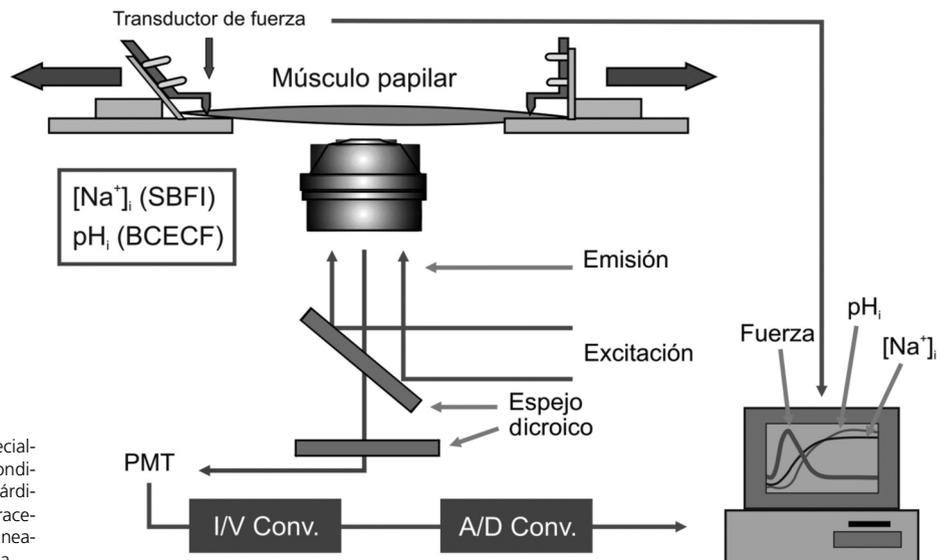


Figura 3. Equipo diseñado especialmente para poder estirar en condiciones controladas fibras miocárdicas y medir pH_i , Na^+ y Ca^{2+} intracelulares, entre otros iones, simultáneamente con la fuerza desarrollada.

SBFi: sodium binding benzofuran isophthalate; BCECF: 2',7'-Bis-(2-Carboxyethyl)-5-(And-6)- carboxyfluorescein; pH_i : pH intracelular.

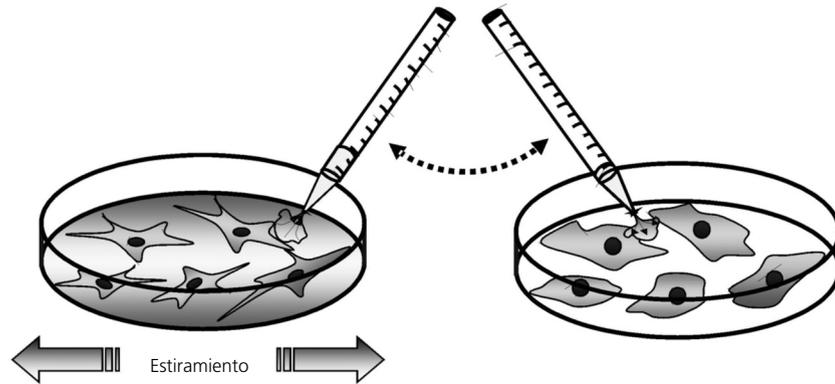


Figura 4. Los experimentos realizados por Sadoshima y col.⁵ en miocitos aislados de corazones de ratas neonatas mostraron que estirando las placas a las cuales estaban adheridos los cardiomiocitos, éstos se hipertrofiaban. Tomando medio de cultivo de las placas con miocitos que habían sido estirados y transfundiéndolo a placas con miocitos no sometidos a estiramiento, la respuesta hipertrofica también se producía. Esto sustenta la liberación de una sustancia hipertrofiante al medio. Se detectó angiotensina II (~500 pmol/l) en el medio. Posteriormente, Ito y col.⁹ demostraron que era posible inhibir la aparición de hipertrofia inducida por angiotensina II mediante la administración de un oligonucleótido antisentido contra endotelina, sustentando que la angiotensina II inducía la liberación de endotelina.

un oligonucleótido antisentido para endotelina, no se produce hipertrofia en los cardiomiocitos que son sometidos a estiramiento.⁹ La Figura 5 explica el mecanismo observado hasta aquí.

El estiramiento de los cardiomiocitos induce la liberación de angiotensina II almacenada en vesículas intracelulares en el miocito. Esta angiotensina II activa el receptor AT1 del mismo cardiomiocito (actuando de forma autocrina) y produce liberación o formación de endotelina que estimula su receptor ETA. Estos experimentos hechos en miocitos aislados de corazones de ratas neonatas fueron criticados en cuanto a la factibilidad de extrapolar sus resultados a cardiomiocitos de corazones adultos, por las diferencias existentes entre ambos tipos celulares respecto de la expresión de receptores de angiotensina II y en el proceso éxito-contráctil. No obstante, su conocimiento y el saber que la angio-

tensina II y la endotelina eran dos reconocidos activadores del NHE-1 nos llevó a pensar que los experimentos en los que detectábamos que al estirar el miocardio adulto aumentaba la actividad del NHE-1, podrían ser explicados por la liberación de angiotensina II y endotelina. Así demostramos que el aumento del pH_i y del Na⁺ intracelular provocados por el estiramiento de fibras miocárdicas se cancelaban con losartán, un bloqueante de los receptores AT1, con BQ123, un antagonista selectivo de los receptores ETA, o con bosentán, un antagonista no selectivo de los receptores de endotelina.^{8,10,11} También demostramos que con la administración de angiotensina II en concentraciones relativamente bajas (1 nmol/l) es posible reproducir los efectos del estiramiento sobre el aumento de la concentración de Na⁺ intracelular, y que éste se suprime inhibiendo el NHE-1.¹²

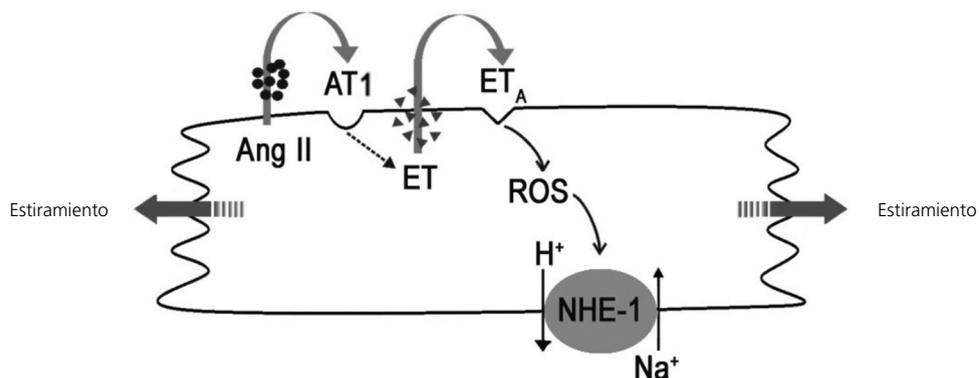


Figura 5. El estiramiento miocárdico promueve la liberación de angiotensina II (Ang II) preformada en el miocito; ésta, actuando en forma autocrina sobre los receptores AT1, provoca la liberación/formación de endotelina (ET) que, por inducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), estimula el NHE-1.

Hasta aquí sabemos que el estiramiento del miocardio induce la liberación de angiotensina II producida en el cardiomiocito y que la activación de los receptores AT1 induce la liberación y formación de endotelina, y la activación del NHE-1, pero aún no sabemos si esto puede provocar HC.

Tratamos de probar luego, con cierto grado de certidumbre, que la hiperactividad del NHE-1 detectada tras el estiramiento induce HC. La mayor parte de los lectores conocerá un modelo experimental de hipertensión arterial esencial constituido por las ratas espontáneamente hipertensas. En ellas detectamos la hiperactividad del NHE-1 en el miocardio e hipertrofia de los cardiomiocitos.¹³ Si tratamos estas ratas durante 4 semanas con inhibidores farmacológicos del NHE-1, que no modifican significativamente las cifras de PA, la HC disminuye.¹⁴⁻¹⁶ El aumento del Na^+ intracelular causado por la hiperactividad del NHE-1, provoca un aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular a través del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX). Este aumento del Ca^{2+} intracelular favorece la activación de la fosfatasa calcineurina que desfosforila factores de transcripción de la familia NFAT que se translocan al núcleo y promueven la transcripción génica con la consecuente aparición de HC (Figura 6).

Significa que, a través del aumento de la actividad del NHE-1 y el aumento consecuente del Na^+ intracelular, llegamos a aumentar el Ca^{2+} intracelular y esto conduce a la aparición de HC mediada por calcineurina, lo que brinda un mayor sustento al mecanismo que estamos describiendo como inductor de HC. Por otro lado, los experimentos *in vitro* realizados recientemente brindan sustento a nuestra propuesta.¹⁷ Nakamura y col.¹⁷ demostraron que la activación del NHE-1 era suficiente para generar señales dependientes de Ca^{2+} capaces de inducir la aparición de hipertrofia e insuficiencia cardíaca.

Una pregunta sigue: ¿por qué la angiotensina II o la endotelina activan el NHE-1?

El NHE-1 aumenta su actividad por cambios posttranslacionales, como su fosforilación en la serina en posición 703. Esta fosforilación es el resultado de la activación secuencial de las quinasas MEK1/2-ERK1/2-p90RSK.¹⁹ La MEK1/2 es una quinasa redox sensible capaz de aumentar su actividad en presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS). Esto significa que ante un aumento de la actividad de la NADPH oxidasa inducido por angiotensina II/endotelina, se produce anión superóxido que estimula la producción de ROS mitocondriales por el mecanismo conocido como “liberación de ROS inducida por ROS”.^{20,21} Estas ROS serían las responsables directas de la activación de la vía MEK1/2-ERK1/2-p90RSK que determina la

hiperactividad del NHE-1. Entonces, podríamos decir que el estiramiento del miocardio promueve la aparición de HC por estimular la liberación mitocondrial de ROS, responsables de la activación de quinasas redox sensibles. El grupo de Shah en Londres indujo la aparición de HC en ratones mediante la administración subcutánea continua (minibombas osmóticas) de angiotensina II en dosis subpresoras.²² La PA de estos animales no se modificó durante el tratamiento pero sí se detectó HC. Cuando el mismo tratamiento se ensayó en ratones carentes de la subunidad gp91 de la NADPH oxidasa, la infusión de angiotensina II no aumentó el estrés oxidativo ni provocó la aparición de HC. Apoyando la misma línea de razonamiento, los experimentos de la Figura 7 muestran resultados compatibles con éstos, pero inducidos por constricción de la aorta transversa (CAT).

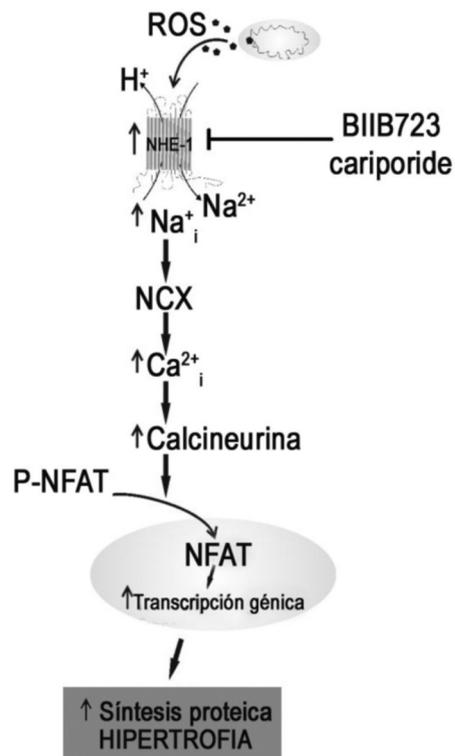


Figura 6. Esquema que representa en forma sintética la vía de señalización intracelular disparada por el estiramiento del miocardio. El anión superóxido, o el H_2O_2 originado por su dismutación, producido por la NADPH oxidasa que es activada por la angiotensina II/endotelina, activa la vía de quinasas redox-sensible MEK1/2-ERK1/2-p90RSK que conducen a la fosforilación del NHE-1 en el residuo serina 703 aumentando la actividad del intercambiador. El aumento de la concentración de Na^+ intracelular altera el potencial de inversión del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) y de esta forma favorece la entrada de Ca^{2+} a la célula, activando la fosfatasa calcineurina. La calcineurina así activada desfosforila a factores de transcripción de la familia NFAT que se traslocan al núcleo y estimulan la transcripción génica iniciando la respuesta hipertrofica.

ROS: especies reactivas de oxígeno.

Una disquisición interesante es si podemos aseverar que la HC es el resultado de la liberación de ROS mitocondriales que acompañan el estiramiento del miocardio. Es indudablemente así. Sólo que esas ROS van a conducir al aumento del Ca^{+2} citosólico y la activación de la vía prohipertrofica de la calcineurina-NFAT a través del aumento de la concentración de Na^{+} intracelular ocasionada por la hiperactividad del NHE-1.

Otra pregunta a hacerse es la siguiente: el aumento de la actividad del NHE-1 detectado minutos luego de iniciado el estiramiento del miocardio, ¿perdura en el tiempo? Parece ser que sí, si recordamos que en el miocardio hipertrófico de las ratas espontáneamente hipertensas el NHE-1 está hiperactivo y que en ratones en los que se induce HC por CAT, luego de 7 semanas de realizada la CAT, se observa hiperactividad del NHE-1, aumento de la fosforilación de la quinasa p90RSK (que es la que fosforila la serina 703 del NHE-1) y del estrés oxidativo (estimado por T-BARS). Todo esto se normaliza con el tratamiento con losartán (Figura 7).²³

Hasta aquí hemos tratado de presentar esta vía de señalización de forma comprensible (no sé si lo logramos). El asunto es más complejo y probablemente se torne más complejo aún si seguimos abriendo puertas a lo desconocido. En la cadena de

eventos que sigue al estiramiento (angiotensina II - endotelina - ROS - NHE1 - Na^{+} - intracelular - Ca^{+2} intracelular - calcineurina) aparecen nuevos actores entre los eslabones que actúan en serie. Hay dos que recientemente hemos descrito: la activación del receptor de mineralocorticoides (MR)²⁴ y la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)²⁵. El papel de estos dos nuevos integrantes de la vía de señalización disparada por el estiramiento miocárdico escapa a los límites impuestos a esta revisión.

Que el estiramiento miocárdico active el MR es algo nuevo y con repercusiones clínicas. Podemos tentarnos de elucubrar que si la angiotensina II es el estímulo conocido para la síntesis de aldosterona en la corteza suprarrenal, podría serlo también en el miocardio una vez que su liberación es provocada por el estiramiento. Silvestre y col.²⁶ lo demostraron en un corazón aislado, pero sus resultados fueron controvertidos, ya que la enzima responsable del paso final en la síntesis de aldosterona se expresa en niveles muy bajos en el miocardio.²⁷ Sin embargo, la aldosterona podría liberarse luego de ser almacenada en el miocardio. En pacientes con insuficiencia cardíaca se ha detectado que la concentración de aldosterona en la vena que drena el miocardio supera la de la aorta, indicando que el miocardio libera

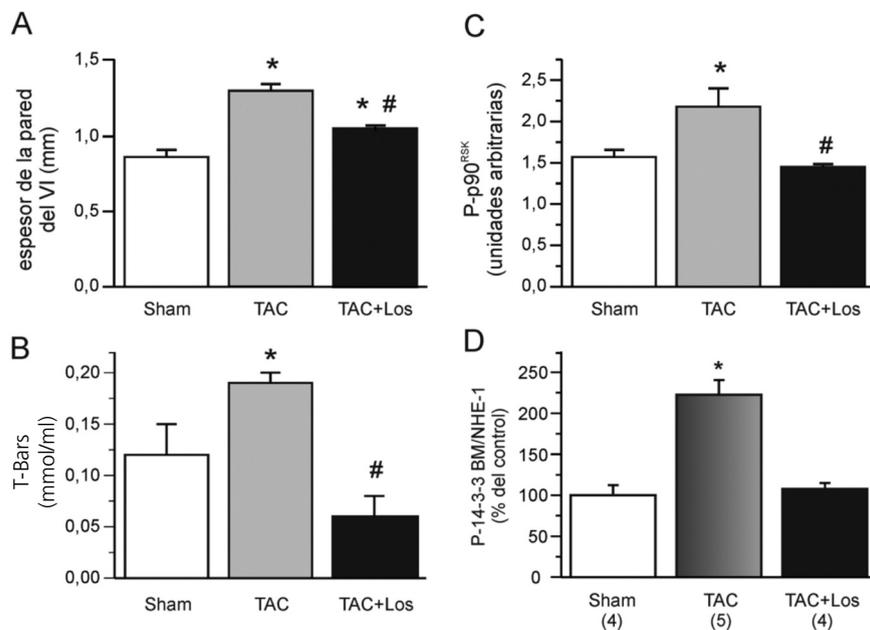


Figura 7. En experimentos realizados en ratones a los cuales se les realizó una constricción de la aorta transversa al cabo de 7 semanas se detectó un aumento del espesor de la pared libre del ventrículo izquierdo (VI) (A); aumento del estrés oxidativo detectado por la determinación de T-Bars (B); aumento de la fosforilación de la quinasa p90^{RSK} y del NHE-1 detectada por fosforilación del sitio de unión a la proteína 14-3-3 (D). Estos parámetros no se alteraron en los ratones que simultáneamente con la constricción de la aorta transversa recibieron tratamiento con losartán, bloqueante selectivo de los receptores AT1. Estos resultados confirmarían que la sobrecarga cardíaca induce la liberación de angiotensina II que gatilla señales que conducen a la aparición de hipertrofia cardíaca. Modificado de Cingolani y col.²³.

la hormona.²⁸ Además, que se active el MR no necesariamente debe interpretarse como el resultado de la liberación miocárdica de aldosterona, potencialmente podría ocurrir como resultado de una modificación postranslacional (fosforilación) del receptor,

de la activación por deformación inducida por el estiramiento o activación por cortisol.

El estiramiento miocárdico, aldosterona y NHE-1, Rhales,²⁹ Ephesus³⁰ y Emphasis³¹ ya es otra historia que reservaremos para una próxima revisión. ■

Bibliografía

- Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, Fauad-Tarazi F, Horan MJ, Marcus M, Massie B, et al. The heart in hypertension. *The New England Journal of Medicine* 327:998-1008, 1992.
- Dorn GW, 2nd, Force T. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation* 115:527-537, 2005.
- Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *Journal of the American College of Cardiology* 58:1733-1740, 2011.
- Cingolani HE, Ennis IL, Aiello EA, Perez NG. Role of autocrine/paracrine mechanisms in response to myocardial strain. *Pflugers Arch* 462:29-38, 2011.
- Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 75:977-984, 1993.
- Camilion de Hurtado MC, Alvarez BV, Perez NG, Ennis IL, Cingolani HE. Angiotensin II activates Na⁺-independent Cl⁻-HCO₃⁻ exchange in ventricular myocardium. *Circulation Research* 82:473-481, 1998.
- Cingolani HE. Na⁺/H⁺ exchange hyperactivity and myocardial hypertrophy: are they linked phenomena? *Cardiovascular Research* 44:462-467, 1999.
- Cingolani HE, Alvarez BV, Ennis IL, Camilion de Hurtado MC. Stretch-induced alkalization of feline papillary muscle: an autocrine-paracrine system. *Circulation Research* 83:775-780, 1998.
- Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, Tsujino M, Koike A, Nogami A, Murumo F, Hiroe M: Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *The Journal of Clinical Investigation* 92:398-403, 1993.
- Alvarez BV, Perez NG, Ennis IL, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. Mechanisms underlying the increase in force and Ca(2+) transient that follow stretch of cardiac muscle: a possible explanation of the Anrep effect. *Circulation Research* 85:716-722, 1999.
- Perez NG, de Hurtado MC, Cingolani HE. Reverse mode of the Na⁺-Ca²⁺ exchange after myocardial stretch: underlying mechanism of the slow force response. *Circulation Research* 88:376-382, 2001.
- Perez NG, Villa-Abrille MC, Aiello EA, Dulce RA, Cingolani HE, Camilion de Hurtado MC. A low dose of angiotensin II increases inotropism through activation of reverse Na(+)/Ca(2+) exchange by endothelin release. *Cardiovascular Research* 60:589-597, 2003.
- Perez NG, Alvarez BV, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. pH regulation in myocardium of the spontaneously hypertensive rat. Compensated enhanced activity of the Na(+)H(+) exchanger. *Circulation Research* 77:1192-1200, 1995.
- Camilion de Hurtado MC, Portiansky EL, Perez NG, Rebolledo OR, Cingolani HE. Regression of cardiomyocyte hypertrophy in SHR following chronic inhibition of the Na(+)H(+) exchanger. *Cardiovascular Research* 53:862-868, 2002.
- Cingolani HE, Rebolledo OR, Portiansky EL, Perez NG, Camilion de Hurtado MC. Regression of hypertensive myocardial fibrosis by Na(+)H(+) exchange inhibition. *Hypertension* 41:373-377, 2003.
- Ennis IL, Garciaarena CD, Escudero EM, Perez NG, Dulce RA, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. Normalization of the calcineurin pathway underlies the regression of hypertensive hypertrophy induced by Na⁺/H⁺ exchanger-1 (NHE-1) inhibition. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 85:301-310, 2007.
- Nakamura TY, Iwata Y, Arai Y, Komamura K, Wakabayashi S. Activation of Na⁺/H⁺ exchanger 1 is sufficient to generate Ca²⁺ signals that induce cardiac hypertrophy and heart failure. *Circulation Research* 103:891-899, 2008.
- Cingolani HE, Ennis IL. Sodium-hydrogen exchanger, cardiac overload, and myocardial hypertrophy. *Circulation* 115:1090-1100, 2007.
- Wei S, Rothstein EC, Fliegel L, Dell'Italia LJ, Lucchesi PA. Differential MAP kinase activation and Na(+)H(+) exchanger phosphorylation by H(2)O(2) in rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 281:C1542-1550, 2001.
- Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, Zweier JL, Sollott SJ. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *The Journal of Experimental Medicine* 192:1001-1014, 2000.
- Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, Shokoji T, Yao L, Fan YY, Rahman M, Abe Y. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide. *Hypertension* 45:438-444, 2005.
- Bendall JK, Cave AC, Heymes C, Gall N, Shah AM. Pivotal role of a gp91(phox)-containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 105:293-296, 2002.
- Cingolani OH, Perez NG, Ennis IL, Alvarez MC, Mosca SM, Schinella GR, Escudero EM, Console G, Cingolani HE. In vivo key role of reactive oxygen species and NHE-1 activation in determining excessive cardiac hypertrophy. *Pflugers Arch* 462:733-743, 2011.
- De Giusti VC, Nolly MB, Yeves AM, Caldiz CI, Villa-Abrille MC, Chiappe de Cingolani GE, Ennis IL, Cingolani HE, Aiello EA. Aldosterone stimulates the cardiac Na(+)H(+) exchanger via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Hypertension* 58:912-919, 2011.
- Villa-Abrille MC, Caldiz CI, Ennis IL, Nolly MB, Casarini MJ, Chiappe de Cingolani GE, Cingolani HE, Perez NG. The Anrep effect requires transactivation of the epidermal growth factor receptor. *The Journal of Physiology* 588:1579-1590, 2010.
- Silvestre JS, Robert V, Heymes C, Aupetit-Faisant B, Mouas C, Moalic JM, Swynghedauw B, Delcayre C. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. *The Journal of Biological Chemistry* 273:4883-4891, 1998.
- Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 36:495-500, 2000.
- Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, Gomez-Sanchez CE. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology* 145:4796-4802, 2004.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine* 341:709-717, 1999.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 348:1309-1321, 2003.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine* 364:11-21, 2011.

Efectos de la angiotensina a nivel presináptico

Autora: Dra. Mariela Gironacci

Institución: Dpto. Qca. Biológica, IQUIFIB-CONICET

Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA;

Buenos Aires, Argentina



Mariela Gironacci describe para SIIC su artículo **Angiotensin-(1-7) through Mas receptor up-regulates neuronal norepinephrine transporter via Akt and Erk1/2-dependent pathways**. López Verrilli MA, Rodríguez Fermepín M, Longo Carbajosa N, Landa S, Cerrato BD, García S, Fernández BE, Gironacci MM. editado en *Journal of Neurochemistry* 120(1):46-55, Enero 2012; doi: 10.1111/j.1471.4159.2011.07552.x. La colección en papel de *Journal of*

Neurochemistry ingresó en la biblioteca biomédica de SIIC en 2012. Indizada por Biological Abstracts, EBSCO, Excerpta Medica, HINARI, Index Medicus, Medline, PubMed y SIIC Data Bases.

El sistema renina-angiotensina (SRA) participa en el control de la presión arterial y la homeostasis salina e hídrica. La desregulación de este sistema interviene en la patogénesis y la aparición de enfermedades graves como la diabetes, la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca, entre otras, además de la producción de arritmias. Ello se observa claramente por el amplio uso de drogas en la práctica clínica que actúan para normalizar la función de este sistema. El SRA posee dos ejes diferentes y opuestos entre sí. El clásico eje presor representado por la angiotensina (Ang) II, la enzima de conversión, y el receptor AT1, responsable de los efectos vasoconstrictores, proliferativos, hipertensivos y fibróticos del SRA, cuya sobreactivación está asociada con la aparición de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares.

El otro eje está representado por la Ang-(1-7), la enzima de conversión 2 y el receptor Mas, a través del que actúa la Ang-(1-7). Este eje induce efectos vasoprotectores y antihipertensivos, regulando así el eje presor del SRA.

La neurotransmisión sináptica requiere un control preciso de la duración y la magnitud de la acción del neurotransmisor sobre su blanco. La captación de los neurotransmisores dentro de los terminales presinápticos es el principal mecanismo de la finaliza-

ción de la neurotransmisión. El transportador de norepinefrina (NET) regula la señalización noradrenérgica en los sistemas nerviosos periférico y cen-

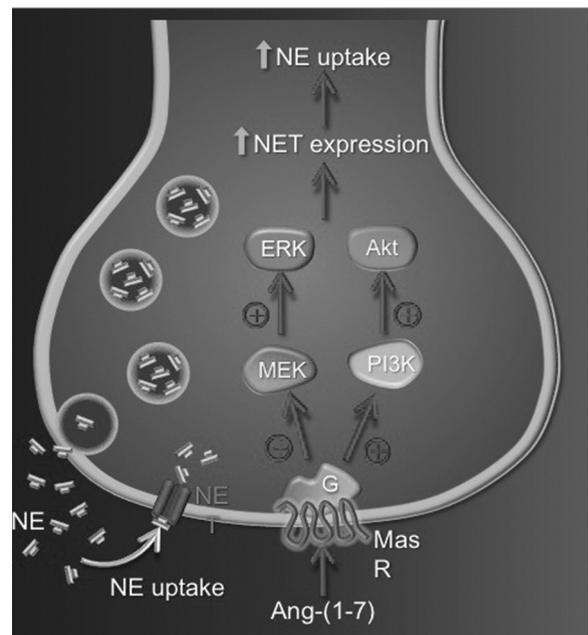


Figura. Regulación de la captación neuronal de norepinefrina por la angiotensina (1-7).

NE: norepinefrina; NET transportador de NE; Ang: angiotensina.

tral provocando la remoción de norepinefrina (NE) del espacio sináptico. Por ende, el NET es clave en el control de la actividad simpática. Debido a que previamente demostramos que la Ang-(1-7) disminuye la liberación y la síntesis de norepinefrina en el hipotálamo de ratas espontáneamente hipertensas, investigamos la hipótesis que señala que la Ang-(1-7) induce un efecto estimulador sobre la captación neuronal de NE. Así, investigamos el efecto de la Ang-(1-7) sobre la captación neuronal de NE y el contenido proteico del NET a nivel central en ratas espontáneamente hipertensas.

Hemos demostrado que la Ang-(1-7) no ejerce un efecto agudo sobre la captación neuronal de NE; sin embargo, aumenta el contenido proteico del NET a largo plazo, estimulando la síntesis proteica *de novo* del transportador. Este efecto está acoplado a la activación del receptor Mas, a través de la estimulación de las vías de MEK1/2-ERK1/2 y PI3-quinasa/Akt. Así, la Ang-(1-7) contribuiría al aumento del número de moléculas del transportador, lo cual parece estimular la captación neuronal de NE y ayudaría, así, a regular la homeostasis de NE. De hecho, cuando evaluamos el efecto de la Ang-(1-7) sobre la cap-

tación neuronal de NE a largo plazo, aquélla aumentó significativamente la captación neuronal del neurotransmisor y este efecto fue boqueado en presencia de un inhibidor de la síntesis de proteínas y por el antagonista del receptor Mas, demostrando que la Ang-(1-7) estimula la captación neuronal de NE por activación del receptor Mas mediante el aumento en el contenido proteico del NET. De esta manera, la Ang-(1-7) parece regular un mecanismo presináptico que mantiene los niveles apropiados de NE durante las condiciones hipertensivas. Este estudio, junto con otros previos que demostraron que la Ang-(1-7) inhibe la síntesis y la liberación de NE, apoya un papel simpatoinhibidor para la Ang-(1-7) en la actividad del sistema nervioso simpático central, contribuyendo así a la modulación de la homeostasis de NE.

La mayor actividad simpática y la hipertensión frecuentemente se asocian con la activación del SRA cerebral. Una mejor comprensión de la interacción entre estas redes centrales, los péptidos y las monoaminas que regulan las efluencias simpáticas podrían ofrecer nuevas posibilidades terapéuticas en la hipertensión. ■

Evolución cognitiva en pacientes hipertensos: seguimiento de 6 años

Autor: Dr. Augusto Vicario

Institución: Sociedad de Cardiología de Buenos Aires;
Servicio de Cardiología, Hospital Español de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina.



Augusto Vicario describe para SIIC su artículo **Evolución cognitiva en pacientes hipertensos: un seguimiento de 6 años**. Vicario A, del Sueldo MA, Zilberman JM y Cerezo GH, editado en *Vascular Health and Risk* 7:281-285, 2011. La colección en papel de *Vascular Health and Risk Management* ingresó en la biblioteca biomédica de SIIC en 2006. Indizada por Elsevier Bibliographic Database, American Chemical Society's Chemical Abstracts, Medline, PubMed, Scopus y **SIIC Data Bases**.

En 2005, en un estudio de casos y controles¹ demostramos que los pacientes hipertensos presentaban más alteraciones cognitivas en los dominios correspondientes a la memoria (a largo plazo) y en las funciones ejecutivas que aquellos no hipertensos. Seis años después observamos que las funciones ejecutivas empeoraron progresivamente a pesar de que los valores de presión arterial estaban controlados en los pacientes.

Las funciones ejecutivas son los procesos mentales mediante los cuales resolvemos problemas complejos en forma eficaz y aceptable para la sociedad, y dependen del funcionamiento de la corteza prefrontal, en especial del circuito dorsolateral. La planificación, el razonamiento, la atención, la búsqueda en la memoria, la memoria de trabajo y el aprendizaje asociativo son algunas de estas funciones. Si bien un infarto cortical prefrontal puede ser causa de "disfunción ejecutiva", la forma más común de afectación son los "síndromes de desconexión". La hipoperfusión y la hipoxia "desmielinizan" las fibras de la sustancia blanca subcortical, de manera que los lóbulos frontales quedan "desafrentizados". De acuerdo con esta hipótesis, en un estudio cuyos resultados presentamos en el Congreso Europeo de Hipertensión² observamos que las alteraciones ejecutivas de pacientes hipertensos no se asociaban con

lesiones en los lóbulos frontales y sí presentaban diversos grados de afectación en la sustancia blanca. Si sumamos a estos mecanismos la mayor vulnerabilidad de los lóbulos frontales a la hipoperfusión debida a su filogenia tardía, podemos construir las bases fisiopatológicas de los síndromes disejecutivos de origen vascular.

Dado que el daño vascular del cerebro se encuentra relacionado en forma directa con el tiempo de evolución de la enfermedad o cronicidad, surgen dos conclusiones *a priori*: primero, la importancia de instrumentar en forma precoz la detección de las alteraciones cognitivas, ya que el deterioro cognitivo no es una enfermedad de los pacientes hipertensos mayores de 60 años y, segundo, la necesidad de utilizar una batería de tests que evalúen las funciones ejecutivas.

Para respaldar la primera conclusión, Penélope Elías,³ después de 20 años de seguimiento, demostró en 529 participantes que los adultos jóvenes (entre 18 y 46 años) son tan susceptibles al deterioro cognitivo vinculado con la hipertensión arterial como los adultos mayores (entre 47 y 83 años). La hipertensión arterial adiciona un impacto negativo sobre la cognición a cualquier edad.

En cuanto a la segunda conclusión, el *Mini-Mental Test* continúa siendo la prueba más difundida

da y utilizada, incluso en la mayoría de los estudios de investigación. Más allá de su sensibilidad y especificidad variables, dependiente de las poblaciones estudiadas y su nivel de educación, presenta una debilidad insoslayable: carece de ítems que evalúen las funciones ejecutivas. Este hecho explica la estabilidad en los resultados de este test durante los 6 años de seguimiento, a pesar de que el deterioro de otros dominios cognitivos progresó.

La demencia es una enfermedad cuya aparición depende de factores genéticos, de la reserva cognitiva y de factores ambientales (por tanto, modificables), entre los cuales la hipertensión arterial ocupa un lugar destacado.

Más de 20 trabajos epidemiológicos longitudinales, reunidos en una excelente revisión de Oliver Hanon³ dan cuenta de la asociación entre la hipertensión arterial, la declinación cognitiva y la demencia vascular tanto como la demencia de tipo Alzheimer. De manera que las enfermedades vasculares, y en especial la hipertensión arterial, se convierten en un “factor de riesgo” con impacto negativo para la aparición de demencia. Da cuenta de ello

que, primero, los pacientes estudiados duplicaron la incidencia de demencia con respecto a la población general y, segundo, que el 75% de los fallecimientos que se produjeron durante el período de estudio fueron por causas vasculares.

Por último, debe tenerse en cuenta que, si bien la incidencia de depresión no superó la esperada en la población general en la cohorte estudiada, la patología de los lóbulos frontales puede ser causa de síntomas cognitivos característicos de la depresión en el adulto mayor, tales como la pérdida de la flexibilidad, el pensamiento lento, el desinterés y la apatía que, generalmente, son subdiagnosticados y difíciles de diferenciar de la declinación cognitiva (propia del envejecimiento) o del deterioro cognitivo debido a otras enfermedades.

Como opinión final, este estudio y otros nos obligan a investigar el estado cognitivo de los pacientes hipertensos, independiente de la edad y con baterías de tests que estudien las funciones ejecutivas.⁵ La detección precoz del deterioro cognitivo y nuestra intervención activa ayudarán a retrasar la progresión y la aparición de cuadros demenciales. ■

Bibliografía

1. Vicario A, Martínez CD, Baretto MA, Díaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens* 7:598-604, 2005.
2. Vicario A, Vainstein N, Zilberman J, Cerezo G, del Sueldo M. Dissociation between frontal cognitive function and the brain lesion in hypertensive controlled patients. *J Hypertens* 28(e-SupplA), Abstract e-33, 3B-02, 2010.
3. Elias PK, Elias MA, Robbins M, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline. Does age make a difference? *Hypertension* 44:631-636, 2004.
4. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health & Risk Management* 4(2):363-381, 2008.
5. Vicario A., Cerezo GH, Taragano FE, *et al.* Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular. Recomendaciones para la práctica clínica 2007. *Rev Fed Arg Cardiol* 36(Supl3):S1-S30, 2007. Disponible en: www.fac.org.ar/1/revista/07v36n2/gral/supl3_07.PDF. Consultado Julio 25, 2012.

Efecto del vino tinto sobre la expresión de adipocitoquinas y las alteraciones vasculares en ratas alimentadas con fructosa

Autor: Roberto M. Miatello

Institución: Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular; IMBECU-CONICET. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.



Roberto Miatello describe para SIIC su artículo **Effect of red wine on adipocytokine expression and vascular alterations in fructose-fed rats**. Vázquez-Prieto MA, Renna NF, Diez ER, Cacciamani V, Lembo C, Miatello RM, editado en *American Journal of Hypertension* 24(2):234-240, Feb 2011. La colección en papel de *American Journal of Hypertension* ingresó en la biblioteca biomédica de SIIC en 2006. Indizada por Medline, EMBASE/Excerpta Medica, Scopus y *SIIC Data Bases*.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países occidentales, donde el síndrome metabólico (SM), caracterizado por hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertensión, es un factor de riesgo significativo. La ingesta de fructosa ha aumentado drásticamente en los últimos 20 años, contribuyendo a la creciente prevalencia de SM, obesidad y diabetes en todo el mundo. Las ratas alimentadas con fructosa (FFR) ofrecen un modelo inducido de resistencia a la insulina, que ha sido utilizado para evaluar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en los cambios metabólicos y cardiovasculares asociados con el SM.

El estrés oxidativo ha sido involucrado en la patogénesis de muchas enfermedades cardiovasculares. Las principales fuentes de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el tejido vascular son las NAD(P)H oxidasas asociadas con la membrana, también conocidas como enzimas de Nox. La expresión de la subunidad Nox4 está fuertemente correlacionada con el aumento de la actividad de la NAD(P)H oxidasa.

Nuestro grupo ya ha publicado estas alteraciones en este modelo experimental. Por otra parte, se han observado cambios en el comportamiento del tejido adiposo, sin modificaciones en la masa de éste, con activación de células inflamatorias que segregan una variedad de moléculas bioactivas (adipocitoquinas).

Los efectos de las adipocitoquinas sobre la función vascular, la regulación inmune y el metabolismo de los adipocitos son factores clave en la patogénesis del SM.

Los estudios previos han demostrado que los niveles bajos de adiponectina plasmática inducen resistencia a la insulina y aterosclerosis en un modelo experimental de obesidad. Los trabajos realizados en células endoteliales humanas muestran que la resistina induce la expresión de moléculas de adhesión, tales como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y adhesión vascular (VCAM-1) a través de la transcripción nuclear del factor nuclear kappaB (NF-kappaB), mientras que las señales de la adiponectina inhiben el efecto de la resistina sobre el endotelio. El mecanismo exacto por el que la acumulación de grasa conduce al desequilibrio entre adipocitoquinas no ha sido dilucidado, pero tácitamente se ha involucrado el estrés oxidativo.

Los estudios epidemiológicos han demostrado un efecto protector del consumo moderado de vino tinto en las enfermedades cardiovasculares. Aunque existe una amplia evidencia que demuestra los efectos saludables de la ingesta moderada de vino tinto, hasta la fecha no existen estudios que evalúen su efecto sobre la expresión de adipocitoquinas.

Por estas razones, el objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del consumo moderado de vino tinto o

etanol sobre la expresión de adiponectina y resistina, y las alteraciones vasculares asociadas con el desarrollo de un modelo experimental de SM en ratas.

En este estudio se halló que el consumo moderado de vino tinto impide el desequilibrio en la expresión de adiponectina y resistina en el tejido adiposo. También atenúa la expresión de VCAM-1, el remodelado vascular y el estado oxidativo. Todos estos efectos podrían estar asociados con las acciones de compuestos no alcohólicos presentes en el vino.

Estos hallazgos contribuyen a sustentar la hipótesis de que los efectos beneficiosos del vino tinto, independientes de su contenido de etanol, pueden estar relacionados con las propiedades antioxidantes de sus componentes no alcohólicos.

Se necesita más investigación para entender los mecanismos moleculares involucrados en estos efectos del vino sobre el desequilibrio de la expresión de adipocitoquinas, característico de esta enfermedad. ■

Bibliografía

1. Vázquez-Prieto MA, González RE, Renna NF, Galmarini CR, Miatello RM. Aqueous garlic extracts prevent oxidative stress and vascular remodeling in an experimental model of metabolic syndrome. *J Agric Food Chem* 58(11):6630-6635, 2010.
2. Vázquez-Prieto MA, Renna NF, Lembo C, Diez ER, Miatello RM. Dealcoholized red wine reverse vascular remodeling in an experimental model of metabolic syndrome: role of NAD(P)H oxidase and eNOS activity. *Food & Funct* 1:124-129, 2010.
3. Vázquez-Prieto MA, Miatello RM. Organosulfur compounds and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine* 31(6):540-545, 2010.

Componentes inmunitarios, autonómicos y vasculares de la hipertensión arterial

Autora: Dra. María de los Angeles Costa
Institución: IQUIMEFA-CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina.

Durante las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en el tratamiento de la hipertensión arterial; sin embargo, ha sido extremadamente difícil controlar la hipertensión en el 40% de los pacientes hipertensos. La mayoría de los pacientes que no responde al tratamiento muestra mayor descarga simpática y un alto componente neurogénico. Los estudios recientes subrayan la importancia de la señalización neural periférica coordinada con el control neural central de la presión arterial y el aporte de las moléculas inflamatorias, e introducen conceptos nuevos y emergentes en la patogénesis de la hipertensión neurogénica.

Se plantea la hipótesis de que es importante un equilibrio funcional entre las células inflamatorias y las células progenitoras de las células endoteliales de la médula ósea para el mantenimiento de la función cardiovascular normal. Su desequilibrio conduce a la fisiopatología vascular asociada con la hipertensión. Los receptores AT1 presentes en órganos circunventriculares están involucrados en la activación de la microglía, el aumento de las especies reactivas de oxígeno y de las citoquinas, y en la disminución del óxido nítrico. El desequilibrio simpático/parasimpático resultante de esta activación conduce al aumento de las células proinflamatorias y a la disminución de las células progenitoras endoteliales, lo que disminuye la reparación vascular. Estas señales neurovasculares son perpetuadas por la interrupción de la integridad de la barrera hematoencefálica y el ingreso de las células inflamatorias en el parénquima cerebral en zonas relacionadas con la regulación de la función cardiovascular. Estos eventos parecen conducir al aumento de la presión arterial y a la fisiopatología cardiovascular asociada. El esclarecimiento y la comprensión de los mecanismos celulares, moleculares y fisiológicos que intervienen en la aparición y el establecimiento de la hipertensión neurogénica son fundamentales en la promoción de nuevas estrategias terapéuticas en los pacientes que no responden al tratamiento antihipertensivo.

Comentario realizado por la **Dra. María de los Angeles Costa** en base al artículo *Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension*, de los autores Jasenka Zubcevic, Hidefumi Waki, Mohan K. Raizada, Julian F. R. Paton, integrantes del McKnight Brain Institute, Gainesville, EE.UU. El artículo original fue editado por *Hypertension* 57:1026-1033, Jun 2011.

Evaluación del riesgo cardiovascular del daño de órgano blanco

Autora: Dra. Laura Brandani

Institución: División Prevención de la Fundación Falaloro. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad mundial; por ello, identificar los pacientes que se encuentran en riesgo es primordial. Los puntajes clínicos, como el Framingham o el SCORE (*Systemic Coronary Risk Estimation*), no son suficientes.

Este artículo de revisión evaluó la información de utilizar el daño de órgano blanco (DOB) para mejorar la estratificación. Utilizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la filtración glomerular (FG) renal, la microalbuminuria (MAO) y la presencia de síndrome metabólico (SM) fueron los DOB evaluados.

La HVI detectada, tanto por electrocardiograma (ECG) (menor sensibilidad) como por ultrasonografía, ha demostrado ser un predictor independiente de ECV y de mortalidad global.

Más aún, el riesgo de ECV es lineal con respecto al aumento de masa ventricular izquierda, incluso a valores por debajo de los de referencia según las normativas de hipertensión arterial.

La regresión de la HVI está vinculada de manera significativa con la reducción del riesgo cardiovascular.

La FG demostró una asociación con la mortalidad global y cardiovascular, independientemente de otros factores. Esta relación es lineal: por cada disminución de 16.8 ml/min/1.73m², la mortalidad cardiovascular se incrementa un 26%.

En cuanto a la MAO, sabemos que el proceso de reabsorción tiene una capacidad limitada, al excederse no se reabsorbe completamente y se elimina por orina. Los valores de MAO pueden expresarse como: 20 mg/min o 30 a 300 mg/24 horas, 20 a 200 mg/l en muestra espontánea, o como relación MAO/creatinina entre 2.5 y 25 mg/mmol en hombres y de 3.5 a 25 mg/mmol en mujeres, o hasta 22 mg/g (hombres) y 31 mg/g (mujeres), o menos de 300 mg/mmol.

Existe amplia evidencia de que, independientemente de otros factores, la MAO contribuye a estratificar el riesgo para enfermedad coronaria. Comparado con individuos sin albuminuria, la macroalbuminuria estuvo asociada con el doble de riesgo y la MAO con un riesgo 50% mayor para enfermedad coronaria.

Existe una relación lineal entre la relación MAO/creatinina y la mortalidad cardiovascular.

En cuanto al SM, existen datos controvertidos con respecto a su utilidad. Algunos demostraron su utilidad en la mejoría de la estratificación de riesgo coronario sumado al SCORE, mientras que otros opinan que sólo la presión arterial y la glucemia son los componentes del SM que tienen peso real en la estratificación de riesgo.

La incorporación del DOB a la estimación del riesgo coronario (SCORE) mejora la estratificación, optimizando la detección de pacientes en riesgo desde el 42% hasta el 73%.

Su utilidad la vemos esquematizada en la tabla, tal como lo publican los autores. En esta tabla la información más relevante es aportada por la MAO.

Tabla. Evaluación del riesgo cardiovascular en presencia de daño de órgano blanco.

	HVI-	HVI+	MAO-	MAO+
Puntaje 5%				
Puntaje ≥ 5% - < 10%				
Puntaje ≥ 10% - < 20%				
Puntaje ≥ 20%				

Bajo riesgo a 10 años
 Riesgo intermedio a 10 años
 Alto riesgo a 10 años
 Muy alto riesgo a 10 años

HVI: hipertrofia ventricular izquierda; MAO: microalbuminuria.

Existe una necesidad concreta de poder mejorar la estimación de riesgo cardiovascular.

Se demostró la utilidad de asociar el dato de DOB para reestratificar. Quedan pendientes dos interrogantes: en primer lugar, ¿en qué pacientes es útil sumar los datos de DOB? Para esta revisión esto podría ser de utilidad para los pacientes con un SCORE entre 1% y 5%. En segundo lugar, evaluar

la relación costo-beneficio para estas determinaciones. Sin duda, la mejor relación costo-beneficio –la aporta el dato de HVI detectada por ECG–, necesi-tándose mejorar la sensibilidad del método, y los datos de FG y MAO. Existen otros estudios, como la ultrasonografía arterial entre otros, que han demostrado su utilidad en la estratificación de ries-go, pero siguen siendo costosos. ■

Comentario realizado por la **Dra. Laura Brandani** en base al artículo *Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damagemarkers*, de los autores Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, del Prato S, Gentile S, Mannarino E, Novoi S, Prisco D, Mancia G, integrantes del Sant'Andrea Hospital, Roma, Italia.

El artículo original fue editado por *Journal of Hypertension* 30(6):1056-1064, Jun 2012.

Acción de las hormonas sexuales sobre la función endotelial

Autor: Dr. José Alfie

Institución: Unidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

El sexo y la edad se encuentran entre los principales determinantes de la función endotelial. La pérdida de la función endotelial normal asociada con el envejecimiento y con la menopausia aumenta la susceptibilidad para presentar aterosclerosis e hipertensión arterial. La función ovárica atenúa la pérdida de la vasodilatación dependiente del endotelio asociada con la edad, ya sea en mujeres normotensas como en hipertensas. Durante la premenopausia, la vasodilatación mediada por flujo (dependiente del endotelio) es mayor en la mujer que en el hombre. Esta diferencia en la función endotelial entre los sexos se pierde durante la menstruación, la ovariectomía y la menopausia natural, poniendo indirectamente en evidencia el papel protector de los estrógenos sobre el endotelio. El suplemento de estrógenos en mujeres ovariectomizadas restablece la vasodilatación dependiente del endotelio. Este efecto es neutralizado con un inhibidor de la producción de óxido nítrico (NO), el l-NMMA, que indica que el estradiol potencia la síntesis de NO. La disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio consecutiva a la ovariectomía también incluye la producción de factores de contracción dependientes de la ciclooxigenasa y especies reactivas de oxígeno que reducen la biodisponibilidad del NO. En contraste con estos resultados, los ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas ancianas han demostrado que el reemplazo de estrógenos conjugados aumenta los eventos coronarios y cerebrovasculares. Probablemente, la edad de la mujer, el tiempo desde la menopausia y la coexistencia de enfermedad cardiovascular sean factores que modulen la respuesta a la terapia hormonal.

El papel de la testosterona en la función endotelial es un tema no resuelto. Los hombres con hipogonadismo congénito muestran una reactividad vascular alterada. Esta alteración incluye la vasodilatación dependiente del endotelio debido a una reducida disponibilidad de NO, que empeora con el suplemento de testosterona.

Comentario realizado por el **Dr. José Alfie** en base al artículo *Endothelial aging and gender*, de los autores Virdis A y Taddei S, integrantes de la University of Pisa, Pisa, Italia.

El artículo original fue editado por *Maturitas* 71(4):326-330, Abr 2012.

La hipotensión ortostática como predictor de pronóstico cardiovascular en pacientes ancianos hipertensos

Autor: Dr. Gabriel Waisman

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

La hipotensión ortostática (HPO), la hipotensión posprandial (HPP) y la hipersensibilidad del seno carotídeo (HSC) son trastornos de la regulación de la presión arterial (PA), con alta prevalencia en adultos mayores. Estos síndromes tienen importancia clínica porque pueden causar lesiones relacionadas con caídas, limitar la calidad de vida e impedir el tratamiento concomitante de enfermedades como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca. En un estudio de cohorte retrospectivo, 313 pacientes (78.7 ± 8 años) consecutivos fueron remitidos a la clínica geriátrica ambulatoria de caídas del *Radboud University Nijmegen Medical Centre*, en Nijmegen, Países Bajos, entre mayo de 2005 y junio de 2010, a causa de una caída, mareo o síncope, y que pudieron ser sometidos al protocolo de ensayo para la investigación de la presencia de HPO, HPP y HSC. Se registró la PA sistólica, la PA diastólica, la historia clínica y el uso de medicamentos. La presencia y la gravedad de las comorbilidades se registraron con la *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G) para comparar la comorbilidad entre los grupos. Todas las pruebas fueron realizadas por un médico (de HPO, de la HPP y el masaje del seno carotídeo). Durante las pruebas, la PA y la frecuencia cardíaca se midieron en forma continua utilizando un dispositivo latido a latido (Finapres) y una de tres derivaciones del electrocardiograma. Entre los resultados, el 54%, 58% y 53% de los pacientes fueron diagnosticados con HPO, HPP y HSC, respectivamente. Durante una mediana de seguimiento de 23.0 meses, 58 (19%) pacientes fallecieron. Sólo la HPO con disminución significativa de la PA diastólica, de por lo menos 20 mm Hg, fue un potente predictor independiente de mortalidad (riesgo relativo: 2.50; intervalo de confianza del 95%: 1.20-5.22) que podría servir como marcador de pronóstico cardiovascular en pacientes ancianos hipertensos.

Comentario realizado por el **Dr. Gabriel Waisman** en base al artículo *Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients*, de los autores Lagro J, Laurensen NC, Schalk BW, Schoon Y, Claassen JA y Olde Rikkert M, integrantes del Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Países Bajos.

El artículo original fue editado por: *Journal of Hypertension* 30(6):1195-1202, Jun 2012.

Epigenética y prevención primaria de la aterosclerosis

Autor: Dr. Fernando Filippini

Institución: Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina. Area Educación Med.

Cont. de SAHA, Buenos Aires, Argentina.

El concepto de la epigenética no es nuevo. Se cita a Conrad Waddington como el primero en acuñarlo, en 1942. Por éste se entiende el estudio de las interacciones entre los genes y los factores no genéticos, que dan lugar al fenotipo.

En el interior cromosómico existen distintos niveles de información: un conjunto de genes responsable de la codificación de proteínas, que conservan la información heredada; un segundo conjunto de genes, no codificadores, capaces de modificar el comportamiento de los genes codificadores, y un tercer nivel, de material epigenético, que es capaz de modificar la expresión del ADN y afectar con ello la salud del individuo. Este material epigenético está constituido por un conjunto de moléculas unidas al ADN o a las histonas.

Es en este tercer nivel donde en los últimos 25 años se han producido importantes avances, que permiten entender mejor la patogénesis de la aterosclerosis. Si bien esta enfermedad, hoy considerada inflamatoria, se vincula fundamentalmente con los niveles de las lipoproteínas de baja densidad y su mecanismo oxidativo, además de los factores tradicionales de riesgo, puede considerarse que influyen otros factores, genéticos y ambientales. Todos, sumados, contribuyen al inicio, la evolución y las complicaciones finales de las placas ateromatosas.

A pesar del inicio súbito de los síntomas clínicos, esta enfermedad tiene un curso silente, que comienza en los primeros años de vida, e incluso para muchos autores, en la etapa fetal. Por ello es de trascendental importancia iniciar lo más precozmente posible la prevención primaria, y aun la primordial de esta enfermedad. Los mecanismos epigenéticos han sido reconocidos como posibles modificadores del riesgo de presentar aterosclerosis prematura.

Comienzo precoz de la enfermedad

En trabajos trascendentes se ha observado el incremento de la formación de estrías grasas en aortas de fetos, hijos de madres hipercolesterolémicas. Estas lesiones pueden desaparecer en la primera infancia, cuando los niveles de colesterol del niño son bajos y ya no está sometido a la influencia de los altos niveles maternos.

Los niños y los adultos jóvenes también pueden ser vulnerables a la acción nociva de distintos factores, como obesidad central, presión arterial sistólica o diastólica, colesterol y triglicéridos elevados, y niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

Mecanismos epigenéticos

Además de los factores de riesgo mencionados, la epigenética estudia las variaciones mitóticas o meióticas, genéticamente heredadas, que no pueden ser explicadas por cambios en la secuencia de ADN. En un gran número de células, la información genética puede ser idéntica en un individuo dado, pero los factores epigenéticos hacen que la expresión genómica pueda ser distinta.

La modificación epigenética más frecuentemente observada es la metilación de ADN y los cambios en las histonas, que resultan en variaciones de la estructura cromatínica. Este material genético se ve alterado en su accesibilidad, lo que implica el incremento o la disminución de la posibilidad de interacción entre los genes regulatorios y la maquinaria transcripcional de éstos, lo que conduce a variaciones de la expresión genética.

En los procesos epigenéticos, la metilación del ADN se asocia habitualmente con baja actividad genética. La plasticidad cromatínica permite mantener el ADN en un estado permisivo. Los altos niveles de metilación se han encontrado en genes transcritos, en tanto que la hipometilación determina la inactividad de los genes. Por lo tanto, estos mecanismos vinculan la integridad de la información genética con la reprogramación epigenética.

Interacción epigenética con factores medioambientales

La epigenética guarda estrecha relación con los factores medioambientales, capaces de influir en las enfermedades cardiovasculares. La acción puede verificarse aun en etapas fetales. Así, la dieta materna puede determinar profundos cambios epigenéticos en el genoma fetal, que se mantendrán en la vida adulta. Un ejemplo de esto es el recién nacido de bajo peso, con sufrimiento o inadecuada nutrición en la etapa fetal, que con frecuencia presenta cambios posteriores, como obesidad, resistencia a la insulina, etc. En el estudio *Dutch Hunger Winter*, realizado luego de la hambruna sufrida en 1944-1945, pudo observarse una metilación muy distinta en varios genes vinculados con la regulación metabólica. También los hijos de mujeres fumadoras o de quienes están en contacto en forma pasiva con el humo tabáquico han mostrado cambios en la metilación del ADN.

Epigenética y aterosclerosis

Además de la metilación de importantes regiones genómicas, se han observado otros cambios, como la hipometilación de genes con susceptibilidad a la aterosclerosis, junto con hipermetilación de otros genes vinculados con la resistencia a la enfermedad.

La sobreexpresión y la subexpresión, que originan este desequilibrio, favorecen la formación de las placas. También los factores inflamatorios vinculados con la aterosclerosis pueden sufrir la influencia epigenética.

Una posible conexión entre moléculas lipídicas, epigenética y aterosclerosis la representa el sistema de los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR). Éste regula, entre otras acciones, la transcripción de genes que intervienen como activadores o represores de la aterosclerosis.

Epigenética y enfoques terapéuticos

La naturaleza potencialmente reversible de los cambios epigenéticos ha llevado a plantear la implementación de medidas terapéuticas que puedan cambiar este proceso. Así, se han investigado recursos que van desde las células pluripotenciales hasta cambios en el estilo de vida y modificaciones medioambientales. Sin embargo, persisten limitaciones a estas opciones, como conocer cabalmente el epigenoma, definir la conducta con los genes eventualmente afectados, seleccionar el exacto cambio necesario que evite efectos indeseables, etcétera.

Algunos fármacos, como los inhibidores de la ADN metiltransferasa y de la histona desacetilasa, se han investigado en el tratamiento de algunos cánceres. Pese a todo, aún hay un largo camino por recorrer para lograr controlar la modulación epigenética.

Detección precoz de enfermedad cardiovascular para la prevención primaria.

Papel de la epigenética

Es muy conocida la vinculación de los factores de riesgo del primer evento cardiovascular. La adecuada modificación de estos factores ha logrado reducir sustancialmente la posibilidad de un evento, con medidas tan simples como dieta, adecuada actividad física, cese de tabaquismo, reducción del consumo de alcohol, etc. En otros casos se requiere la ayuda de drogas de reconocida eficacia, como las estatinas, la aspirina, los antihipertensivos, etc. Sin embargo, el desafío es identificar aquellas personas que aún no hayan expresado los distintos factores de riesgo. Las bases epigenéticas de la aterosclerosis podrían facilitar la prevención primordial de esta enfermedad.

La posibilidad de reconocer la predisposición individual para presentar hipertensión por medio de rasgos epigenéticos es otro aspecto que vincula el epigenoma y la prevención cardiovascular. A nivel experimental, el estudio del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de las enzimas que participan en la degradación del cortisol permite conocer algunos aspectos, en particular la metilación de algunos promotores (HSD11B2), para estudiar individuos con hipertensión esencial y pacientes hipertensos tratados con corticoides. La hipertensión sensible a la sal podría tener un efecto epigenético.

Conclusiones

Cuando se hayan estudiado y conocido todos los mecanismos epigenéticos se podrán conocer por técnicas de laboratorio los marcadores precoces de riesgo. Esto permitirá la detección verdaderamente precoz de la aterosclerosis y la eventual modificación de su historia natural.

Comentario realizado por el **Dr. Fernando Filippini** en base al artículo *Primary prevention of atherosclerosis. A clinical challenge for the reversal of epigenetic mechanisms?*, de los autores Napoli C, Crudele V, Soricelli A, Al-Omran M, Vitale N, Infante T, Mancini, FP, integrantes de la Second University of Naples. Nápoles, Italia.

El artículo original fue editado por: *Circulation 125(19):2363-2373, May 2012.*

Comparación entre diuréticos tiazídicos en la reducción del riesgo cardiovascular

Autor: Dr. Felipe Inserra

Institución: SAHA, Buenos Aires, Argentina.

En 2011 aparecieron en la revista *Hypertension* dos reanálisis del *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) que compararon el uso de clortalidona (CTDN) e hidroclorotiazida (HCTZ) y mostraron superioridad de la primera, tanto en el control de la presión arterial¹ como en un mejor perfil sobre parámetros metabólicos, y también en el control de la hipertrofia ventricular izquierda.² Fue así que tuvimos por primera vez datos congruentes que se sumaban a comunicaciones previas y experiencias clínicas que eran coincidentes con esta información.

En el trabajo que comentamos hoy, los autores de la Escuela de Salud Pública y de la Universidad de Yale ayudan a complementar los datos anteriores, ya que compararon el riesgo cardiovascular entre los dos tratamientos y también ponen de relieve una serie de hechos importantes, como los siguientes: que pese a que el estudio ALLHAT utilizó CTDN y se constituyó en la base fundamental del *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7), llamativamente el informe pone en igualdad de elección a la CTDN y la HCTZ. Asimismo, los autores resaltan el hecho que, a pesar de todas las evidencias existentes a favor de la CTDN, sorpresivamente la prescripción de HCTZ es avasalladoramente superior, 20 veces a 1, con respecto a la primera.

Dado que no se ha hecho trabajo alguno aleatorizado y comparativo, cabeza a cabeza, entre ambas drogas, sobre la reducción de los eventos cardiovasculares, los autores elaboraron esta revisión sistemática de estudios aleatorizados, en que una de las ramas utilizó HCTZ o CTDN. Fueron identificados 9 trabajos que cumplieran el criterio, 3 basados en HCTZ y 6, en CTDN.

Se hicieron a continuación dos tipos de metanálisis, uno ajustado por droga y otro ajustado por la presión de consultorio, con un número de pacientes superior a 50 000 y 78 000, respectivamente, en cada uno de los análisis. La reducción del riesgo con CTDN fue superior que con HCTZ: un 23% para la insuficiencia cardíaca congestiva y un 21% superior para los eventos cardiovasculares totales, con valores de *p* muy significativos para ambas. Cuando el análisis se ajustó por el valor de la presión en el consultorio, la superioridad de la CTDN para los eventos cardiovasculares fue del 18%. Otro dato relevante fue que cuando la rama de HCTZ fue comparada con tratamiento no diurético, a igual cifra de presión de consultorio, el riesgo para tener un evento cardiovascular fue 19% mayor.

Por todo esto, los autores concluyeron que la CTDN es superior a la HCTZ en la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y de eventos cardiovasculares en conjunto, pero también se puede concluir del estudio que la HCTZ fue, a igual descenso de presión, peor que sus comparadores no diuréticos en reducir los eventos cardiovasculares, mientras que la CTDN no lo fue. Los autores también concluyeron que la diferencias en la reducción del riesgo entre las dos drogas no puede ser atribuida sólo a diferencias en el descenso de la presión de consultorio, sino que habría otros factores no claramente identificados, como las diferencias sobre los perfiles metabólicos o la diferencia en la duración de la acción.

Entre los estudios que formaron parte de esta importante revisión sistemática y metanálisis hay varios muy reconocidos en el ámbito de la hipertensión arterial, como el SHEP y el ACCOMPLISH, y los estudios con HCTZ de Oslo y Australia, pero por supuesto el estudio más importante y que aporta la mayor parte de los pacientes es el ALLHAT.

En mi opinión, el dato más relevante de este metanálisis fue que, en comparación con la HCTZ, la CTDN reduce en más de un 20% el riesgo de un evento cardiovascular, con un valor de $p < 0.0001$. Llamativamente, esta cifra del 21% fue igual a la encontrada en la revisión retrospectiva del estudio MRFIT.¹

Esperemos que estos datos concluyentes contribuyan a vencer la dificultad que existe en asociar CTDN, y no HCTZ, con otros antihipertensivos, como se ha hecho de rutina hasta ahora. En los EE.UU., el número de asociaciones con diuréticos va a favor de la HCTZ en 19 a 3, y a pesar de que la CTDN es más potente, no se utiliza en asociaciones con dosis bajas, menores de 25 mg, dado que esta dosis puede ser excesiva para muchos pacientes. Es posible que todo esto tenga que ver con que la HCTZ es originaria de los EE.UU. y la CTDN es europea, quizá, pero si fuera sólo este factor, no se podría explicar por qué en Alemania también se indica muchísimo más HCTZ que CTDN.

Creo que todos hemos oído acerca de los *lobbies*, los mercados, los acuerdos estratégicos entre compañías, etc., y lo que realmente importa, que es el beneficio para los pacientes, ¿para cuándo?

Comentario realizado por el **Dr. Felipe Inserra** en base al artículo *Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events. Systematic review and network meta-analyses*, de los autores Roush GC, Holford TR, Guddati AK, integrantes del St Vincent's Medical Center, Bridgeport; Yale University School of Public Health, New Haven; EE.UU.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 59(6):1110-1117, Jun 2012.

Bibliografía

1. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 57:689-694, 2011.
2. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr, Collins G, Thomas W, Soliman EZ, Prineas RJ. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension* 58:1001-1007, 2011.

Se requiere un nuevo enfoque de la hipertensión arterial en el embarazo

Autor: Dr. José Pizzorno

Institución: Distrito Nordeste SAHA. Facultad de Medicina de la UNNE. Hospital Angela I. de Llano, Corrientes, Argentina.

Los autores del trabajo revisaron las diferencias existentes en el tratamiento de la hipertensión en el embarazo, en publicaciones recientes y comparando con normativas y consensos anteriores. Durante el desarrollo ponen énfasis en, por un lado, la reticencia de las publicaciones tradicionales respecto de una supuesta falta de beneficio en el tratamiento de valores de presión sistólica y diastólica que van de 140-160 mm Hg y 90-100 mm Hg, respectivamente; segundo, el descreimiento en que 4 a 5 meses de tratamiento disminuyen las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares; por último, que la caída del flujo placentario acompaña el descenso de la presión arterial materna. Por otro lado, en primer lugar, las publicaciones más recientes proponen tratar un valor de presión arterial > 140/90 mm Hg, porque evitaría complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares y la aparición de insuficiencia cardíaca y mejoraría la madurez fetal al prolongar el embarazo; segundo, la demostración de que el descenso de la presión arterial es responsable de sólo del 16% de la caída del flujo placentario, en tanto que el resto correspondería a otras causas.

Los investigadores son partidarios –como en las publicaciones más recientes– de reducir el nivel de presión arterial por debajo del aceptado hasta el momento, tanto para iniciar el tratamiento como para alcanzar la meta deseada.

Mencionan no encontrar diferencias en la eficacia antihipertensiva entre las siguientes drogas: metildopa, hidralazina, bloqueantes alfa y beta, bloqueantes cálcicos y diuréticos (están contraindicados los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y los antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II]).

Señalan que la medicación evitaría las complicaciones maternas y también las fetales, aunque éstas en menor grado; además, que los diuréticos deberían suspenderse en la preclampsia (por la hipovolemia) y que el labetalol es preferible al atenolol (dado que lleva a la restricción del crecimiento intrauterino).

Por último, ensayan un tratamiento simplificado de la hipertensión arterial en la embarazada: en la hipertensión crónica (previa al embarazo), continuar el tratamiento con diuréticos, bloqueantes cálcicos o bloqueantes alfa y beta, y suspender IECA o ARA II y, en la hipertensión *de novo* > 140/90 mm Hg, después de las 20 semanas, las drogas antes indicadas o bien metildopa o hidralazina.

Comentario realizado por el **Dr. José Pizzorno** en base al artículo *Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment?*, de los autores Moser M, Brown CM, Rose CH, Garovic VD, integrantes de la Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Journal of Hypertension* 30(6):1092-1100, Jun 2012.