

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- Angiotensinas y cognición. Un enfoque traslacional

Comentado por sus autores

- El silenciamiento génico del receptor del factor de crecimiento epidérmico cancela la segunda fase de fuerza posterior al estiramiento del miocardio
- La hipertensión arterial nocturna se asocia con marcadores de insulinoresistencia en pacientes con presión arterial de consultorio normal o levemente incrementada

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Mediciones nocturnas de la presión arterial mediante monitorización domiciliaria: un nuevo horizonte en el enfoque de la hipertensión arterial
- ¿Pueden los valores normativos de presión arterial auscultatoria ser utilizados para la evaluación de la presión oscilométrica en niños?

Acoplamiento ventrículo arterial: ¿el regreso?

Revista Hipertensión Arterial

Consejo Editorial

Dirección Ejecutiva
Dra. Mariela Gironacci

Asesor Científico
Gabriel Waisman

Dirección Científica
Analía Tomat
Walter Espeche
Jessica Barochiner

Irene Ennis
Nicolás Renna
Lucas Aparicio
Gustavo Estafieri



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dra. Judith Zilberman

Presidente anterior

Dr. Fernando Filippini

Vicepresidente 1°

Dra. Irene Ennis

Vicepresidente 2°

Dra. Cristina Arranz

Secretario

Dr. Marcos Marín

Pro-Secretario

Dr. Marcelo Orías

Tesorero

Dr. Pablo Rodríguez

Pro-Tesorero

Dr. Nicolás Renna

Vocales

Dr. Jessica Barochiner (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Mario Bendersky (Córdoba)

Dr. Jorge Irusta (Neuquén)

Dr. Diego Stisman (Tucumán)

Dr. Gustavo Staffieri (Rosario)

Dr. Alejandro De Cerchio (Corrientes)

Dr. Rosa Simsolo (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Walter Espeche (La Plata)

Dr. Joaquín Serra (Paraná)

Dra. Analía Tomat (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Sergio Vissani (San Luis)

Dr. Carlos Castellaro (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Mildren del Sueldo (Villa María)

Revisores de cuentas

Dra. Mariela Gironacci

Dr. Gustavo Lavenia

Dr. Alberto Villamil

Asesores de Gestión

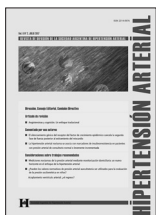
Dr. Gabriel Waisman, 2017-2019

Dr. Daniel Piskorz, 2017-2019

Dr. Felipe Inserra, 2017-2019



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC *Art Data Bases*:
Florinda Suárez, «Espacio cósmico», óleo sobre tela, 2006.

Angiotensinas y cognición. Un enfoque traslacional

Autores: Dr. Augusto Vicario¹, Dra. Mariela Gironacci² y Dr. Gustavo H. Cerezo³

Institución: ¹Unidad Corazón Cerebro, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA); ²Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA); ³Área de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, ICBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La cognición es la capacidad de aprender y recordar nuevos conocimientos que nos permiten interactuar en distintos aspectos de la vida. El compromiso cognitivo, más allá de la declinación propia del envejecimiento, puede variar desde un deterioro leve hasta la pérdida cognitiva grave, con compromiso funcional que acompaña a la demencia. Por su parte, la enfermedad vascular y los factores de riesgo vasculares parecen contribuir con esta evolución negativa.

La hipertensión arterial (HTA) es considerada el principal factor de riesgo vascular modificable para presentar “deterioro” de la función cognitiva o “demencia”. Numerosos estudios han demostrado que el adecuado tratamiento y control de la presión arterial, en especial en la edad media de la vida, pueden prevenir el deterioro cognitivo futuro, evitar su conversión a demencia e, incluso, retardar la declinación cognitiva en pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA).

El sistema renina-angiotensina (SRA) cumple un papel clave en la fisiopatología de la HTA y en el compromiso de la función cognitiva, tanto de origen vasculocerebral como neurodegenerativo. De manera que el bloqueo o inhibición del SRA podrían resultar beneficiosos en controlar la presión arterial y preservar la función cognitiva.

Esta revisión pretende mostrar cómo la frontera que dividió durante mucho tiempo a la investigación básica de la investigación clínica pierde sus límites con la medicina “traslacional”, transfiriendo el conocimiento básico a la investigación aplicada en seres humanos y a la implementación de tratamientos eficaces o estrategias preventivas.

El sistema renina-angiotensina y la cognición

La complejidad del SRA podría simplificarse en dos ejes principales: el eje presor, constituido por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la angiotensina (Ang) II y el receptor AT1 como el

principal efector que media los efectos presores y tróficos de la Ang II; y el eje depresor, que resulta de la degradación de la Ang II por la ECA2 para producir angiotensina 1-7 (Ang-[1-7]), con el receptor Mas como el principal mediador de los efectos vasodilatadores, antiproliferativos, antiinflamatorios y antifibróticos de esta última. La sobreestimulación del receptor AT1 es la responsable de los efectos nocivos de este sistema sobre el sistema vascular (vasoconstricción, inflamación y proliferación), mientras que la unión de la Ang II al receptor AT2 promueve los efectos contrarios (Figura 1). Los ratones *knockout* (KO) para el receptor AT2 tienen presión arterial aumentada, presión-natriuresis empeorada, aumento de la sensibilidad al barorreflejo y respuesta aumentada a estímulos hipertensivos.

El cerebro tiene su propio SRA y su actividad depende de la concentración, en cada región del cerebro, de enzimas que intervienen en la cascada proteolítica del sistema. De manera que, aplicando el esquema propuesto en el sistema nervioso central (SNC), la sobreestimulación del receptor AT1 por la Ang II causa efectos neurotóxicos, mientras que sobre el receptor AT2 tiene consecuencias neuroprotectoras. Sin embargo, muchos de los efectos atribuidos a la unión de la Ang II con los receptores AT1 y AT2 a nivel cerebral parecen ser mediados por la unión de otras angiotensinas sobre otros receptores. La unión de la angiotensina III (Ang III), producto de la acción de la endopeptidasa A sobre la Ang II, al receptor AT1, induce respuestas hipertensivas. En tanto que la interacción de la Ang-(1-7) con el receptor Mas media los mismos efectos atribuidos al receptor AT2 (vasodilatación, respuestas antiinflamatoria y angiogénica, protección de la barrera hematoencefálica (BHE) y de los elementos formes del cerebro, las neuronas y la oligodendroglía). La Ang-(1-7) es un heptapéptico, resultado de la acción de la ECA2 sobre la Ang II o de la nepresilina sobre la Ang-(1-9). Por ello, las intervenciones que modulan la respuesta del SRA, tanto el bloqueo

del receptor AT1 como la inhibición de la ECA, podrían aumentar los niveles de Ang-(1-7), con respuestas favorables para el SNC y mejora de la función cognitiva. La acción de las diferentes angiotensinas sobre distintos receptores del sistema en el cerebro fue demostrada en modelos experimentales de ratas.

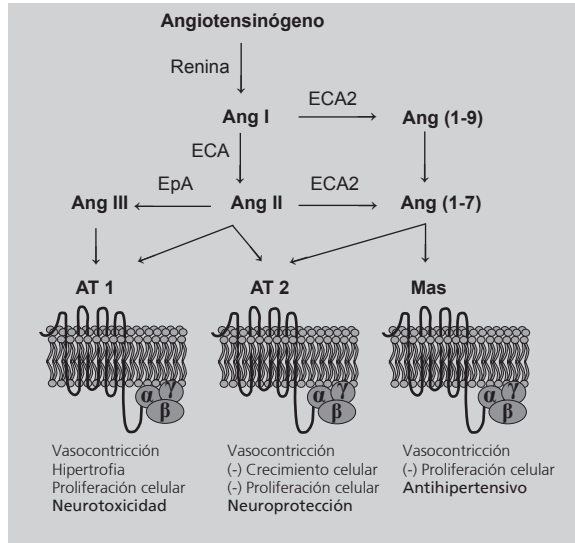


Figura 1. ECA, enzima de conversión de angiotensina; NEP, neprililina; EPA, endopeptidasa A; Ang, angiotensina; AT, receptos de la angiotensina.

Investigación básica. Modelos experimentales. Efectos de la Ang-(1-7)

Las repercusiones funcionales del SRA, tales como las alteraciones del flujo sanguíneo, el efecto hipotensor o la permeabilidad de la BHE, han sido demostradas en modelos de ratas, marcando una clara relación entre la HTA y la demencia, tanto en la tipo vascular como en la DTA. De esta manera, los modelos experimentales pueden constituir una guía para implementar conductas en la práctica clínica.

Efecto hipotensor

En un modelo experimental de ratas con denervación sino-aórtica, Hocht y col.¹ observaron que el efecto hipotensor del captopril, un inhibidor de la ECA (IECA), inyectado en el hipotálamo, es abolido si se administra en forma conjunta con un anticuerpo selectivo contra la Ang-(1-7) o con un antagonista del receptor Mas. Este resultado demuestra que el efecto hipotensor de este IECA estaría mediado por la acción de la Ang-(1-7) sobre el receptor Mas.

Costa y col.² observaron en las ratas espontáneamente hipertensas (SHR, por su sigla en inglés) que la infusión de Ang-(1-7) aumenta la expresión de la óxido nítrico sintasa (NOS) cardíaca, lo que produce un descenso progresivo de la presión arterial a partir de los 30 minutos de su administración, efec-

to no observado con la administración de Ang-(1-7) en las ratas normotensas (Wistar Kyoto).

Efecto hipertensor central de la Ang III

En las SHR, Gao y col.³ observaron que la administración intravenosa de un IECA (enalapril) o de un inhibidor de la endopeptidasa A (RB150) produce el mismo efecto hipotensor. Sin embargo, la administración conjunta de ambos inhibidores (enalapril + RB150) genera una inhibición dual, con mayor descenso de la presión arterial, con lo que se demuestra el efecto presor de la Ang III a nivel central. Con ello también se verifica que el efecto presor que ejerce la Ang II a nivel central resulta de la generación de Ang III, ya que al inhibir la degradación de la Ang II para generar Ang III con el inhibidor de la endopeptidasa A, el efecto presor no se observaba.

Efecto antiinflamatorio

En el modelo experimental de isquemia cerebral inducido por la obstrucción de la arteria cerebral media y la infusión de endotelina-1 intraventriculocerebral en ratas (OACM-ET-1/IVC), Regehardt y col.⁴ demostraron la existencia de activación microglial ipsilateral, una respuesta inflamatoria clásica, puesto que dentro de las 24 horas incrementa los niveles de la NOS inducible y otras citoquinas proinflamatorias. La infusión de Ang-(1-7) en este modelo de isquemia cerebral inhibe la respuesta de la microglía (puesto de manifiesto por un descenso de la NOS inducible, las interleuquinas 1alfa y 6 y el factor de necrosis tumoral-alfa), reduciendo un 50% el tamaño del infarto de la sustancia gris.

Efecto angiogénico

Es sabido que el cerebro con mayor densidad capilar tolera mejor el daño isquémico. Las terapéuticas que estimulan la angiogénesis impiden la reducción de flujo, mantienen el aporte de oxígeno y, como consecuencia, el tamaño del infarto es menor.

En el modelo de rata con isquemia cerebral (OACM-ET-1/IVC), Jiang y col.⁵ demostraron que la infusión de Ang-(1-7) aumenta la densidad capilar (angiogénesis) en las áreas bregmáticas de la corteza cerebral ipsilateral a la infusión, en comparación con la corteza contralateral, inhibiendo el efecto isquémico de la endotelina-1. La Ang-(1-7), al actuar sobre el receptor Mas, estimula la expresión de la NOS endotelial y del factor de crecimiento de células endoteliales, lo que aumenta su proliferación y, por ende, produce un efecto angiogénico. La mayor densidad capilar provoca la mejora del flujo de la circulación cerebral y disminuye el tamaño del infarto así como el déficit neurológico.

Efecto protector sobre la permeabilidad de la BHE

La BHE separa la sangre del líquido extracelular y del SNC. Está formada por células endoteliales con alta resistividad eléctrica y uniones estrechas (zónula *occludens*) que no existen en los capilares del resto del cuerpo, lo que permite el transporte a través de ellas, tanto pasivo como activo. Además de las células endoteliales, la BHE es una unidad compuesta por una membrana basal, pericitos, neuronas, astrocitos y microglía, que generan una barrera compleja en su estructura y altamente selectiva. Los astrocitos son el sostén bioquímico de la BHE y numerosas proteínas (claudina, ocludina, cingulina, actina, ZO1, ZO2, ZO3) intervienen en el sellado endotelial. La HTA produce un daño precoz de la BHE y su permeabilidad alterada es causa de la depuración anormal de muchas sustancias y proteínas, como la proteína beta-amiloide (base neuropatológica de la enfermedad de Alzheimer). En un modelo de lesión por isquemia/reperfusión en ratas, Wu y col.⁶ demostraron que la infusión de Ang-(1-7) disminuye la permeabilidad de la BHE luego del daño isquémico y el edema cerebral al incrementar la expresión de las proteínas involucradas en el sellado de la BHE (ZO-1; zónula *occludens-1* y claudina 5).

Efecto protector sobre oligodendrocitos y neuronas

Los oligodendrocitos, en forma conjunta con los astrocitos y la microglía, forman la neuroglía. Estos tienen como función en el SNC lo que las células de Schwann en el sistema nervioso periférico: la síntesis de mielina. El daño isquémico de la neuroglía compromete la función de los oligodendrocitos y desmieliniza los axones neuronales, lo que produce desconexión o desaferentización de estructuras cortico-corticales y cortico-subcorticales. Las hiperintensidades (leucoaraiosis), periventriculares o profundas, vistas en los estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro, son la expresión clínica de la desmielinización cerebral.

En el modelo de daño cerebral inducido por la toxina Shiga 2 (toxina de *Escherichia coli* responsable del síndrome urémico-hemolítico), Gironacci y col.⁷ demostraron que la inyección conjunta de dicha toxina con Ang-(1-7) en el hipotálamo anterior de ratas Wistar preserva la integridad neuronal y evita la desmielinización axonal causada por la toxina al ejercer un efecto protector sobre los oligodendrocitos.

Efecto protector sobre la función cognitiva

Los efectos protectores de la Ang-(1-7) sobre las estructuras cerebrales resultan en beneficios sobre

la función cognitiva. Xie y col.,⁸ en un modelo de hipoperfusión cerebral crónica debido a la ligadura parcial permanente de ambas arterias carótidas, estudiaron los efectos de la Ang-(1-7) sobre la función cognitiva, utilizando el test de Morris (laberinto de agua). Éste consiste en una pileta redonda de 1 m de diámetro, con agua a temperatura constante y una plataforma oculta bajo la superficie del agua, la cual la rata deberá encontrar nadando y treparse a ella. El experimento se divide en dos etapas: en la primera el animal debe nadar para encontrar en forma espontánea la plataforma o, si no lo logra, enseñarle. Esta etapa evalúa el aprendizaje. La segunda etapa mide la memoria espacial, evaluando el tiempo que la rata demora en encontrar la plataforma. Los autores demostraron que la inyección de Ang-(1-7) preserva la función cognitiva de las ratas sometidas a isquemia cerebral crónica, las cuales muestran mejor desempeño en el test de Morris; la respuesta es dependiente de la dosis. En la anatomía patológica, los cerebros de las ratas que habían recibido Ang-(1-7) mostraron menos edema, menos desorganización neuronal y menos vacuolización de los núcleos celulares. Sobre esta base, se postuló la hipótesis de que la protección neuronal y la mejoría cognitiva se deben al aumento de los niveles de óxido nítrico (NO) a nivel del hipocampo.

Investigación clínica. Estudios longitudinales, aleatorizados y controlados

Transferir los datos resultantes de la investigación básica sobre el SRA y la función cognitiva a la práctica clínica podría limitarse a dos preguntas: ¿Puede la inhibición o el bloqueo del SRA proteger el cerebro de la daño vascular y preservar la función cognitiva? ¿Qué diferencia existe entre los inhibidores o bloqueantes del SRA de acción central? Los estudios clínicos observacionales, longitudinales o aleatorizados y controlados pueden dar algunas respuestas.

Hasta el presente, sólo dos ensayos aleatorizados y controlados —el *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur)⁹ y el *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS)¹⁰— han demostrado que el tratamiento activo de la HTA disminuye la incidencia de demencia utilizando nitrendipina más enalapril/hidroclorotiazida en el primer caso y perindopril más indapamida en el segundo. En ambos casos se emplearon inhibidores del SRA, antagonistas cálcicos y diuréticos. En el Syst-Eur se redujo la incidencia de demencia en un 55%, mientras que en el PROGRESS disminuyó un 45% el riesgo de deterioro cognitivo y un 34% el riesgo de

demencia, sólo en pacientes hipertensos con accidente cerebrovascular (ACV) previo. Si bien los resultados cognitivos son visibles, los autores los atribuyen más a la prevención del ACV que a un efecto directo sobre la cognición.

Los restantes estudios, dados sus tiempos de seguimiento cortos sumados a objetivos cognitivos secundarios o no incluidos dentro del diseño inicial o al uso de herramientas diagnósticas disímiles, no alcanzaron resultados con significación estadística. Sin embargo, no por ello debemos desestimar sus resultados, más aún si existe una base experimental que los respalda. En tal sentido, un reanálisis del *Study on Cognition and Prognosis in Elderly* (SCOPE),¹¹ publicado en 2003, demostró que la declinación cognitiva fue menor en un subgrupo de pacientes con función cognitiva basal disminuida (*Mini-Mental* basal entre 24 y 28) que recibían candesartán (antagonista del receptor de angiotensina [ARA]), en comparación con el grupo control.

El estudio *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial* (PROFESS)¹² observó una reducción en la declinación cognitiva del 11% en el grupo tratado con telmisartán, aunque sin alcanzar significación estadística.

Los estudios *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* (TRASCEND) y *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET),¹³ utilizando telmisartán en el primero y telmisartán o la combinación telmisartán/ramipril en el segundo, demostraron que, en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, existía una relación directa entre los niveles de glucemia y un criterio de valoración combinado de fragilidad, demencia y deterioro cognitivo (*odds ratio*: 1.09 por cada 18.02 mg/dl glucosa).

Los resultados del *Hypertension in Very Elderly Trial* (HYVET-COG),¹⁴ utilizando perindopril, no alcanzó significación estadística para demostrar que el tratamiento antihipertensivo reduce la incidencia de demencia, a pesar de que tal disminución fue del 13%. No obstante, cuando los resultados fueron incluidos en un metanálisis en forma conjunta con los estudios Syst-Eur, SHEP y PROGRESS los resultados fueron estadísticamente significativos para el tratamiento antihipertensivo (*hazard ratio*: 0.87; 0.76-1).

Otro aspecto interesante para considerar es la capacidad, debida a su liposolubilidad, de algunos inhibidores o bloqueantes del SRA para cruzar la BHE (Tabla 1). Estas sustancias podrían ejercer un efecto favorable mediante otros mecanismos neuroprotectores distintos de la acción hipotensora (antiinflamatorios, angiogénicos o ambos). En un reciente estudio conducido por Wharton y col.¹⁵ so-

bre 784 pacientes hipertensos con diagnóstico de deterioro cognitivo, se concluyó que el uso de ARA que cruzan la BHE confería mayor protección cognitiva. La conversión de deterioro cognitivo a demencia fue menor en quienes empleaban ARA, en comparación con otros antihipertensivos (33% vs. 40.2%; $p = 0.04$). Por su parte, al comparar ARA de acción central con aquellos que no atraviesan la BHE, el resultado mostró una tendencia que no alcanzó significación estadística (30.7% vs. 40%; $p = 0.06$).

Comparando 3 grupos (pacientes con HTA tratados con ARA, enfermos con HTA tratados con otros antihipertensivos y sujetos normotensos), Ho y Nation¹⁶ observaron que el rendimiento cognitivo (memoria y función ejecutiva) fue peor en los sujetos hipertensos en tratamiento con otros antihipertensivos y no difirió entre normotensos y pacientes con HTA tratados con ARA. Tal diferencia se mantuvo durante los 3 años de seguimiento; además, los individuos hipertensos tratados con ARA que cruzan la BHE mostraron menor incremento en el volumen de las lesiones de la sustancia blanca y más eficientes en preservar la función cognitiva.

Coincidente con los datos anteriores, Sink y col.¹⁷, en el contexto del *Cardiovascular Health Study Cognition Sub-study*, compararon la exposición acumulada del uso de IECA de acción central con otros agentes antihipertensivos sobre la función cognitiva, en pacientes hipertensos, luego de 6 años de seguimiento; observaron que los IECA de acción central se asociaban con un 65% menos de declinación cognitiva por año, mientras que los IECA de acción no central se correlacionaban con mayor incidencia de demencia (*hazard ratio*: 1.20; 1-1.43/año de exposición). En concordancia con estos resultados, Gao y col.¹⁸ demostraron en un estudio observacional que los IECA de acción central (en especial el perin-

Tabla 1. Bloqueantes e inhibidores del SRA de acción central.

Antagonistas del receptor AT1 de la Ang II (ARA)	
Acción central	Antagonistas
Candesartán	Losartán
lbersartán	Olmesartán
Telmisartán	
Valsartán	
Eprosartán	
IECA	
Captopril	Enalapril
Lisinopril	Benazepril
Perindopril	Quinapril
Ramipril	Moexipril
Trandolapril	Antagonistas

dopril) reducen en un 25% el ritmo de declinación cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada y, por ende, su progresión.

En el estudio AVEC, a doble ciego y aleatorizado, Hajjar y col.¹⁹ compararon candesartán, lisinopril e hidroclorotiazida (tres grupos), y observaron que el candesartán es superior en preservar la función ejecutiva en pacientes hipertensos luego de 12 meses de seguimiento.

Los mismos autores evaluaron el impacto de los ARA sobre la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer (estadios de Braak-Braak) en 890 autopsias de pacientes con esta afección e HTA provenientes de 29 centros de EE.UU. (*National Alzheimer Coordinating Center database*);²⁰ verificaron que los pacientes tratados en vida con ARA mostraban menos depósitos de amiloide cerebral (estadios 0-I de Braak-Braak) que aquellos tratados con otros antihipertensivos.

Finalmente, en una base de datos anidada sobre más de 800 000 pacientes mayores de 65 años, en su mayoría varones con enfermedad cardiovascular, pertenecientes a la *Veterans Administration Database*, Li y col.²¹ comprobaron que la incidencia y progresión de la enfermedad de Alzheimer fueron más bajas en el grupo que recibió ARA que en aquellos que recibían IECA, y más aún en los sujetos que recibían otros fármacos cardiovasculares (55% y 70% de reducción, respectivamente).

Conclusiones

Conforme avanza el conocimiento en las investigaciones básicas aumenta la complejidad del SRA.

El descubrimiento de nuevas angiotensinas, resultado de la proteólisis del sistema, permite comprender mejor los mecanismos de acción de ciertos fármacos. La sobreactivación del SRA estaría involucrada en la fisiopatología del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer; por su parte, la utilización de drogas que modulan la respuesta del SRA (inhibidores o bloqueantes) parece ser superior a otras como estrategia en preservar la función cognitiva. La propiedad de los fármacos de cruzar la BHE y actuar sobre el SRA cerebral mejoraría la función cognitiva por mecanismos distintos e independientes del descenso de la presión arterial.

Si bien no es factible aún realizar recomendaciones, los ARA podrían ofrecer ventajas en cuanto a otros antihipertensivos con respecto al riesgo de deterioro cognitivo o demencia.

En conclusión, la medicina traslacional permite transferir el conocimiento básico a la práctica clínica, entendiendo que muchas veces es necesario aceptar los datos parciales que la investigación científica aporta y asumir la información como inferible, dado que la demora en alcanzar la certeza científica de los hechos podría disminuir el impacto de aplicarlos y convertir las situaciones estudiadas en hechos irreversibles.

Bibliografía

- Hocht C, Gironacci M, Mayer MA, et al. Involvement of angiotensin-(1-7) in the hypothalamic hypotensive effect of captopril in sinoaortic denervated rats *Regulatory Peptides* 146:58-66, 2008.
- Costa MA, López Verrilli MA, Gómez KA, et al. Angiotensin-(1-7) upregulates cardiac nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299(4):H1205-11, 2010.
- Gao J, Marc Y, Iturrioz X, et al. A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. *Clinical Science (London)* 127:135-148, 2014.
- Regenhardt RW, Desland F, Mecca AP, et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke. *Neuropharmacology* 71:154-163, 2013.
- Jiang T, Yu JT, Zhu XC, et al. Angiotensin-(1-7) induced cerebral ischemia tolerance by promoting brain angiogenesis in a Mas/eNOS-dependent pathway. *Br J Pharmacol* 171(18):4222-4232, 2014.
- Wu J, Zhao D, Wu S, et al. Ang-(1-7) exerts protective role in blood-brain barrier damage by the balance TIMP/MMP-9. *Eur J Pharm* 748:30-36, 2015.
- Goldstein J, Carden TR, Pérez MJ, Gironacci M, et al. Angiotensin-(1-7) protect from damage induced by shiga toxin 2-producing enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 311(6):R1173-R1185, 2016.
- Xie W, Zhu D, Ji L, et al. Angiotensin-(1-7) improve cognitive function in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 1573:44-53, 2014.
- Forette F, Seux ML, Staessen J, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Int Med* 162:2046-2052, 2002.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001.
- Trenkwalder P. The study on Cognition and Prognosis in the elderly (SCOPE)-recent analyses. *J Hypertens Suppl* 24:S107-114, 2006.
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 7:875-884, 2008.

13. Cukierman-Yaffe T, Anderson C, Teo K, et al. Dysglycemia and cognitive Dysfunction and Ill health in people with high CV risk: results from the ONTARGET/TRANSCEND Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2682-2689, 2015.
14. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 7:683-689, 2008.
15. Wharton W, Goldstein Fc, Zhao L, et al. Modulation of renin-angiotensin system may slow conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 63:1749-1756, 2015.
16. Ho JK, Nation DA. Memory is preserved in older adults taking AT1 receptor blockers. *Alzheimer's Research & Therapy* 9:33, 2017.
17. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 169:1195-1202, 2009.
18. O'Caomh R, Healy L, Gao Y, et al. Effects of centrally acting angiotensin converting enzyme inhibitors on functional decline in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 40:595-603, 2014.
19. Hajjar I, Hart M, Chen YL, et al. Effects on anti-hypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Int Med* 172(5):442-444, 2012.
20. Hajjar I Brown L, Mack WJ, et al. Impact of Angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol* 69(12):1632-1638, 2012.
21. Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 340;b5465, 2010.

El silenciamiento génico del receptor del factor de crecimiento epidérmico cancela la segunda fase de fuerza posterior al estiramiento del miocardio

Autores: María Soledad Brea, Dr. Néstor Gustavo Pérez
 Institución: Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani", Facultad de Ciencias Médicas de La Plata, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina



Brea y Pérez describen para SIIC su artículo *Epidermal growth factor receptor silencing blunts the slow force response to myocardial stretch*. Brea MS, Díaz RG, Escudero DS, Caldiz CI, Portiansky EL, Morgan PE, Pérez, editado en *Journal of American Heart Association* 5(10), Oct 2016. pii:e004017, 2016. La colección en papel de *Journal of the American Heart Association* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2017. Indizada por Index Medicus, MedLine, PubMed y **SIIC Data Bases**.

El corazón tiene una capacidad intrínseca de adaptar su estado contráctil a cambios súbitos en las condiciones hemodinámicas. El estímulo clave para disparar esta respuesta es el estiramiento de su pared. Cuando el músculo cardíaco es estirado se produce un aumento de la fuerza contráctil en dos fases. La primera ocurre inmediatamente después del estiramiento, corresponde al conocido mecanismo de Frank-Starling y es debida a un aumento de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos. La segunda fase es de aparición más gradual, se estabiliza aproximadamente a los 10 minutos, es debida al aumento de Ca^{2+} citosólico y se la conoce como segunda fase de fuerza (SFR, por su sigla en inglés). En trabajos previos hemos demostrado que la SFR es consecuencia de un complejo mecanismo auto-crino/paracrino desencadenado por el estiramiento, en el que se destaca la liberación por parte del cardiomiocito de un potente agente prohipertrofiante como la angiotensina II (AngII), el cual genera un aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la consecuente activación del intercambiador Na^+/H^+ (NHE1). El ingreso de Na^+ producto de la activación de este último provoca que el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) funcione en su modo inverso e ingrese Ca^{2+} al cardiomiocito, aumentando así la fuerza de contracción.¹

La hipertrofia y la insuficiencia cardíaca, dos de los problemas de salud más importantes en so-

ciudades occidentales, son disparadas, entre otras cosas, por señales intracelulares que ocurren por estiramiento crónico de la pared miocárdica. Muchos tratamientos farmacológicos que previenen la hipertrofia cardíaca son también eficaces para cancelar la SFR,² lo cual hace pensar que estudiando en detalle la ruta de señalización de la SFR podríamos estar sentando bases para comprender cuáles son los desencadenantes de hipertrofia cardíaca y, eventualmente, proponer nuevas terapias para su prevención. En el presente trabajo de investigación se demostró la participación específica del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en la cascada de señalización que conduce a la SFR.

El EGFR (o ErbB1) pertenece a una familia de receptores de tirosina quinasa de 4 miembros, todos presentes en el corazón adulto a excepción del ErbB3. La activación de estos receptores se inicia por su unión con ligandos extracelulares, lo que provoca la formación de dímeros. El EGFR y el ErbB4 comparten la unión a un ligando llamado HB-EGF, que está descrito que se libera como consecuencia de la activación del receptor AT1 de AngII.³ Un trabajo efectuado en 2010 por nuestro grupo de investigación mostró que el EGFR es necesario para la aparición de SFR en el miocardio de gato.⁴ La clave de este hallazgo fue la cancelación de la SFR luego de bloquear farmacológicamente al EGFR con AG1478. Sin embargo, a la dosis usada

en el trabajo (1 $\mu\text{mol/l}$), este fármaco puede inhibir también al ErbB4, presente en el corazón y estimulado también por HB-EGF. En este contexto y pensando en una inhibición específica del receptor que nos permita determinar con precisión su participación en el mencionado mecanismo, diseñamos un RNA de interferencia (RNAi) contra el EGFR y lo clonamos en un vector lentiviral. En primera instancia logramos mostrar la efectividad del RNAi para disminuir la expresión del receptor en un sistema *in vitro* mediante transfección de células HEK 293T. Luego se produjeron partículas lentivirales que contenían el RNAi y se inyectaron directamente en la pared anterolateral del ventrículo izquierdo de ratas Wistar macho, con el objetivo de lograr un silenciamiento no sólo específico de secuencia sino también específico de sitio (sólo localizado en el corazón). Este procedimiento permitió disminuir la proteína en aproximadamente 60%, sin afectar la expresión de las otras isoformas presentes en el miocardio, y provocó la cancelación de la SFR en el grupo tratado con el virus silenciador en comparación con el tratado con virus control. Se demostró también que la activación del EGFR es necesaria

para que se produzca la activación del NHE1 por Ang II, dado que el aumento de la actividad de éste en el grupo control se canceló en el grupo con el receptor silenciado. Por último, con el fin de evaluar el efecto de la pérdida de EGFR sobre la producción de ROS se evaluó la generación de anión superóxido en ambos grupos, encontrándose que el grupo silenciado no mostraba aumento de estrés oxidativo frente a estímulos como Ang II o el ligando específico del EGFR, el EGF.

En su conjunto, los experimentos presentados en este trabajo nos permitieron demostrar la participación específica del EGFR en la cascada de señalización disparada por el estiramiento miocárdico, y ubicar su activación previa a la generación de ROS necesarias para la activación del NHE1. El próximo objetivo del grupo será probar la participación del EGFR en el surgimiento de hipertrofia cardíaca, lo cual reforzaría la idea de que la SFR y la mencionada afección comparten una ruta similar de señalización, en la que el estiramiento de la pared es el responsable tanto de la adaptación contráctil inmediata como del crecimiento anómalo del miocardio si el estímulo mecánico se sostiene en el tiempo.

Bibliografía

1. Cingolani HE, et al. The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304(2):175-182, 2013.
2. Cingolani HE, et al. Role of autocrine/paracrine mechanisms in response to myocardial strain. *Pflügers Arch* 462(1):29-38, 2011.
3. Asakura M, et al. Cardiac hypertrophy is inhibited by antagonism of ADAM12 processing of HB-EGF: metalloproteinase inhibitors as a new therapy. *Nat Med* 8(1):35-40, 2002.
4. Villa-Abrille MC, et al. The Anrep effect requires transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Physiol* 588(9):1579-1590, 2010.

La hipertensión arterial nocturna se asocia con marcadores de insulinoresistencia en pacientes con presión arterial de consultorio normal o levemente incrementada

Autor: Dr. Rodolfo Nicolás Stavile, Especialista en Clínica Médica
Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín, La Plata, Argentina



Stavile describe para SIIC su artículo *Nocturnal but not Diurnal Hypertension Is Associated to Insulin Resistance Markers in Subjects with Normal or Mildly Elevated Office Blood Pressure*. Salazar MR, Espeche WG, Stavile RN, Disalvo L, Tournier A, Leiva Sisniegues BC, Varea A, Leiva Sisniegues CE, March CE, Carbajal HA, editado en *American Journal of Hypertension* Jun 2017, doi: 10.1093/ajh/hpx096.

La colección en papel de *American Journal of Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2017. Indizada por Index Medicus, MEDLINE, PubMed y **SIIC Data Bases**.

La presión arterial (PA) se asocia con mayor riesgo cardiovascular, desde valores tan bajos como 115/75 mm Hg.¹ En consecuencia, una proporción sustancial de la carga de enfermedad relacionada con la PA es atribuible a los individuos sin hipertensión arterial (HTA); sin embargo, los mecanismos que condicionan este riesgo no han sido completamente dilucidados.

La disponibilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) ha demostrado que la HTA encubierta es un fenómeno frecuente y que la PA ambulatoria tiene mejor correlación que la del consultorio con las lesiones en los órganos blanco, en especial la PA durante el período de descanso nocturno.² La ausencia de descenso nocturno de la PA (patrón *non-dipper*) es lo que, clásicamente, se ha asociado con mayor riesgo y peor pronóstico cardiovascular. Si bien es cierto que la HTA nocturna es frecuente en el patrón *non-dipper*, no siempre se relacionan ambas circunstancias, por lo que su significado clínico y su pronóstico pueden no ser los mismos:^{3,4} mientras que un patrón de sueño *non-dipper* refleja un mecanismo inadecuado de la regulación de la PA, la PA nocturna representa los niveles mínimos de PA que los sujetos necesitan para una adecuada perfusión de los órganos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la HTA nocturna y la insulinoresistencia comparten mecanismos comunes, como un tono del sistema nervio-

so simpático inadecuadamente elevado, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estado inflamatorio crónico y alteraciones del mecanismo de regulación renal del sodio,⁵ por lo que podrían estar relacionadas.

Algunos estudios han evaluado la relación entre la PA y la insulinoresistencia como variable dicotómica, obteniendo resultados contradictorios.^{6,7} Dado la importancia clínica de la PA nocturna como predictor de morbimortalidad cardiovascular,⁸ el objetivo de nuestro estudio fue evaluar las relaciones entre los marcadores de resistencia a la insulina en presencia o no de HTA nocturna, y en presencia o no de HTA diurna.

Para ello, se evaluaron 105 pacientes derivados a la Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas del Hospital San Martín de La Plata, para la realización de una MAPA, sin diabetes, HTA previa, tratamiento antihipertensivo o enfermedad cardiovascular u otras comorbilidades. Los indicadores de resistencia a la insulina (insulina plasmática, HOMA-IR [*homeostasis model assessment of insulinresistance*] y relación triglicéridos/colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [TG/HDLc) fueron comparados sobre la base de la presencia o no de HTA nocturna y a la presencia o no de HTA diurna, en forma separada. Dado el solapamiento entre algunos de los pacientes con HTA nocturna y HTA diurna, se compararon directamente los individuos

con HTA nocturna aislada y HTA diurna aislada. No hubo diferencias significativas en los niveles de insulina plasmática, el HOMA-IR y la relación TG/HDLc entre los individuos con HTA diurna o sin ésta. Por el contrario, los individuos con HTA nocturna eran más resistentes a la insulina, independientemente de si fueron evaluados utilizando insulina plasmática, HOMA-IR o la relación TG/HDLc. Las concentraciones de insulina en este grupo siguieron siendo significativamente más altas después del ajuste por sexo, edad e indicadores de obesidad (índice de masa corporal, circunferencia de cintura y cuello), y marginalmente para HOMA-IR.

Los individuos con HTA nocturna aislada, en comparación con aquellos con HTA diurna aislada, tuvie-

ron niveles significativamente más altos de insulínemia ($p = 0.015$), HOMA-IR ($p = 0.010$) y TG/HDLc ($p = 0.038$), y estas diferencias permanecieron significativas después del ajuste por sexo, edad e indicadores de obesidad ($p = 0.033$, $p = 0.013$, $p = 0.015$, respectivamente).

La HTA nocturna, pero no la diurna, se relacionó con mayores niveles de los 3 marcadores de insulínorresistencia, en adultos normotensos e hipertensos leves sin tratamiento, y es parcialmente independiente de la obesidad. Por ello, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la HTA nocturna es una manifestación temprana de la HTA relacionada con la resistencia a la insulina en los adultos.

Bibliografía

- 1 Lewington S, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903-1913, 2002.
- 2 Pierdomenico SD, Pannarale G, Rabbia F, Lapenna D, Licitra R, Zito M, et al. Prognostic relevance of masked hypertension in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 21:879-883, 2008.
- 3 Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Nocturnal blood pressure in untreated essential hypertensives. *Blood Press* 20:335-341, 2011.
- 4 Redon J, Lurbe E. Nocturnal blood pressure versus nondipping pattern, what do they mean? *Hypertension* 51:41-42, 2008.
- 5 Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity, insulin resistance, and nocturnal systolic blood pressure. *Hypertension* 51:620-621, 2008.
- 6 Bianchi S, Bigazzi R, Nenci R, Campese VM. Hyperinsulinemia, circadian variation of blood pressure and end-organ damage in hypertension. *J Nephrol* 10:325-333, 1997.
- 7 Costa CH, Batista MC, Moises VA, Kohlmann NB, Ribeiro AB, Zanella MT. Serum insulin levels, 24-hour blood pressure profile, and left ventricular mass in non-obese hypertensive patients. *Hypertension* 26:1085-1088, 1995.
- 8 Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 51:55-61.2008.

Mediciones nocturnas de la presión arterial mediante monitorización domiciliaria: un nuevo horizonte en el enfoque de la hipertensión arterial

Autora: Jessica Barochiner, Médica

Institución: Sección Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de Buenos Aires, Miembro titular de la SAHA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

En las últimas décadas, la presión arterial (PA) nocturna ha ganado terreno como un importante predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular, y es superior a la PA de consultorio, la PA ambulatoria diurna y la PA domiciliaria. Sin embargo, hasta hace muy poco tiempo, sólo podía evaluarse mediante la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), y éste es uno de los principales argumentos esgrimidos para posicionar a la MAPA como un método superior. En la última década han comenzado a surgir equipos de monitorización domiciliaria de la PA (MDPA), de bajo costo en comparación con la MAPA, que permiten la medición automática de la PA durante el sueño.

Un reciente metanálisis publicado en *Journal of Hypertension* comparó las mediciones nocturnas de PA por MDPA y por MAPA, evaluando su correlación con distintos índices de daño de órgano blanco (DOB) subclínico. El análisis incluyó 6 estudios, con 1404 sujetos que tenían un promedio de edad de 59.6 años, 49% varones, 77% hipertensos y 17% con diabetes tipo 2. Respecto de los distintos índices de DOB estudiados, no se encontraron diferencias en los coeficientes de correlación DOB-MDPA y DOB-MAPA para el índice de masa ventricular izquierda, el espesor íntima-media carotídeo y el índice tobillo-brazo. En cuanto a la velocidad de onda de pulso, se encontró una correlación levemente mayor con MAPA que con MDPA ($r = 0.57$ y 0.50 , respectivamente, $p = 0.03$) y, por el contrario, en el caso de la excreción urinaria de albúmina, la correlación fue superior con MDPA que con MAPA ($r = 0.39$ y 0.30 , respectivamente, $p < 0.01$). Las

principales conclusiones de los autores son que ambas técnicas de medición mostraron valores similares y una fuerte correlación entre sí, y que brindan asociaciones comparables con los índices de DOB subclínico.

Cabe destacar que el protocolo de mediciones nocturnas por MDPA utilizado en los diferentes estudios no fue el mismo, puesto que varió entre 2 y 14 noches de mediciones, lo que pudo haber influido en los resultados, y señala la clara necesidad de establecer un esquema óptimo de mediciones nocturnas por MDPA. Es interesante resaltar que los dos estudios que informaron un considerable acuerdo entre la MAPA y la MDPA para la detección de sujetos *non dippers*, utilizaron un protocolo de mediciones nocturnas por MDPA de 3 noches, lo cual parece factible en la práctica clínica.

Finalmente, partiendo de la base de un valor similar de ambos métodos en la asociación con DOB, se torna crucial la cuestión de la preferencia de los pacientes. Tres de los trabajos incluidos la evaluaron, e informaron que los participantes encontraron más cómodo el uso de la MDPA que de la MAPA.

En conclusión, dado que la MDPA es un método de bajo costo, ampliamente disponible y muy bien aceptado por los pacientes, superior a la PA de consultorio y similar a la MAPA en lo que respecta al pronóstico cardiovascular, resulta muy atractivo para el abordaje de la hipertensión arterial el surgimiento de dispositivos con la posibilidad de realizar mediciones nocturnas. Queda por definir el protocolo óptimo de mediciones y su valor en la predicción de eventos.

Comentario realizado por la **Dra. Jessica Barochiner** sobre la base del artículo *Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis*, de los autores Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS, integrantes de Hypertension Center STRIDE-7, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Third Department of Medicine, Sotiria Hospital, Atenas, Grecia.

El artículo original fue editado por *Journal of Hypertension* 35(3):442-452, Mar 2017.

Bibliografía recomendada

- 1 Asayama K, Thijs L, Brguljan-Hitij J, Niiranen TJ, Hozawa A, Boggia J, et al.; International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) investigators. Risk stratification by self-measured home blood pressure across categories of conventional blood pressure: a participant-level meta-analysis. *PLoS Med* 11(1):e1001591, Ene 2014.
- 2 Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 30(7):1289-1299, Jul 2012.
- 3 Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 28(10):2036-2045, 2010.
- 4 Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 35(3):442-452, 2017.

¿Pueden los valores normativos de presión arterial auscultatoria ser utilizados para la evaluación de la presión oscilométrica en niños?

Autora: Dra. Adriana Iturzaeta
 Institución: Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde,
 Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La medición de la presión arterial (PA) es esencial en los niños para evaluar el pronóstico cardiovascular. Tradicionalmente, se ha utilizado el método auscultatorio para la medición de este parámetro, mientras que para su evaluación se emplean los valores de referencia auscultatorios (VRA) según la *Fourth Task Force* (4TF). Recientemente, el uso del método oscilométrico automatizado se ha vuelto frecuente en el ámbito clínico y epidemiológico. Los dispositivos oscilométricos pueden sobreestimar o subestimar las lecturas auscultatorias de la PA en aproximadamente 3 a 5 mm Hg, lo que puede ser potencialmente importante para la población pediátrica. Muchos pediatras aplican los VRA 4TF (basados en la primera lectura de PA) para la PA medida por método oscilométrico. Este enfoque puede identificar niños hipertensos incorrectamente. Existen valores de referencia oscilométricos (VRO) para dispositivos oscilométricos de PA para diversas poblaciones, como la *German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescent* (KiGGS).

El objetivo de este estudio fue analizar si los VRA tradicionales, según el 4TF, pueden ser aplicados a la PA obtenida por dispositivos oscilométricos.

Los autores realizaron un análisis retrospectivo de la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD) ob-

tenida por el método oscilométrico en consultorio (Omron M4-1 equivalente al Omron 705IT) y de la PA media (PAM), la PAS y la PAD de 24 horas, tanto diurna como nocturna, por monitorización ambulatoria de la PA (Spacelabs 90217) en 229 niños (116 varones), con una media de edad de 15.31 años.

Los valores de PAS y PAD de consultorio se convirtieron en puntajes Z utilizando los valores de referencia según el 4TF y la KiGGS. Esta última, por la prueba de Bland-Altman, permitió identificar más niños con hipertensión diastólica, en comparación con los valores de referencia según el 4TF. Los puntajes Z de ambos valores de referencia para la hipertensión ambulatoria fueron igualmente predictivos.

En conclusión, los VRA y los VRO son intercambiables para la PAS pero no para la PAD. Por lo tanto, se recomendaría la utilización de VRO para dispositivos oscilométricos y VRA para dispositivos auscultatorios.

También, los autores apoyan la recomendación pediátrica de que si los valores de PA oscilométricos en consultorio son elevados deben ser reevaluados con el método auscultatorio para confirmar o descartar hipertensión arterial.

Como consideración final, estos datos alientan el desarrollo de VRO locales.

Comentario realizado por la **Dra. Adriana Iturzaeta** sobre la base del artículo *Can auscultatory blood pressure normative values be used for evaluation of oscillometric blood pressure in children?*, de los autores Šuláková, Šuláková, Strnadel, Pavlíček, Obermannová, Feber, integrantes de Department of Pediatrics, University Hospital Ostrava and Medical Faculty University of Ostrava, Ostrava, República Checa y Children Hospital of Eastern Ontario Ottawa and University of Ottawa, Ottawa, Canadá. El artículo original fue editado por *Journal of Clinical Hypertension* 19:381-387, 2017.

Acoplamiento ventrículo arterial: ¿el regreso?

Autor: Dr. Daniel Olano, Especialista en Cardiología
 Institución: Unidad Cardiometabólica, Hospital San Martín, La Plata, Argentina

El estudio del ventrículo izquierdo y la circulación arterial como un sistema acoplado es un viejo “tema candente” desde hace 50 años, que está de vuelta en el centro de atención, usualmente utilizado más por ingenieros que por médicos. Una fuente de energía y la carga unida a ella se consideran “idealmente acopladas” cuando se transfiere un máximo de energía desde la fuente hacia la carga, con pérdidas mínimas en fricción y calor. En el caso del sistema cardiovascular, esto significa que la mayor parte de la energía producida por el ventrículo izquierdo (VI) se convierte en flujo directo y presión arterial media para mantener la perfusión sistémica de los órganos, con gasto mínimo de energía para superar fuerzas viscoelásticas y fenómenos relacionados con el flujo pulsátil de la eyección del VI. Para obtener información sobre la eficiencia de la energía con su transferencia del VI a la circulación sistémica, el grupo de Suga y Sagawa utilizó la relación presión/volumen para describir las propiedades mecánicas del VI y de las arterias (Figura 1). La recta que contiene la presión sistólica final es llamada elastancia de fin de sístole (Ees, por su sigla en inglés) del VI, y la pendiente expresa su estado contráctil. A su vez, la recta que va desde el volumen diastólico final y contiene a la presión de fin de sístole es la elastancia aórtica (Ea). La intersección entre estas dos rectas (Ea/Ees) es el punto de acoplamiento ventriculoarterial (AC), y su valor

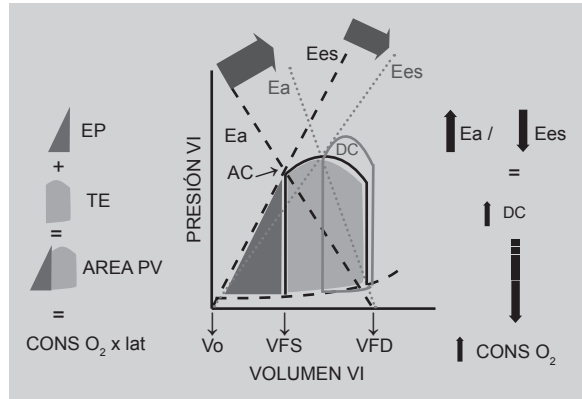


Figura 1. Propiedades mecánicas del ventrículo izquierdo y de las arterias. Ea, elastancia aórtica; Ees, elastancia de fin de sístole; VI, ventrículo izquierdo; AC, acoplamiento ventriculoarterial; DC, desacoplamiento ventriculoarterial.

límite es de 1.3 por ecocardiografía. Varía ante los cambios de las pendientes de elastancias y permite deducir que el gasto energético cardíaco es eficiente ante la carga arterial impuesta; un valor mayor de 1.3 genera desacoplamiento ventriculoarterial (DC) e ineficiencia del gasto energético. La aplicación de este concepto a la hipertensión arterial implica un desafío terapéutico; si se trata la hipertensión arterial cuidando la eficiencia energética cardiovascular, se podría mejorar el pronóstico de los pacientes hipertensos.

Comentario realizado por el **Dr. Daniel Olano** sobre la base del artículo *Ventriculo-arterial coupling: the comeback?*, de los autores Cholley B, Le Gall, integrantes de Anesthesia and Intensive Care Department, Georges Pompidou European Hospital, AP-HP, París, Francia. El artículo original fue editado por *Journal of Thoracic Diseases* 8(9):2287-2228, Sep 2016.



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

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
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

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).