

Palabras clave

Pared vascular, inflamación, angiotensina, matriz extracelular.

Abreviaturas utilizadas

AP-1: proteína de activación – 1
AT1-R: receptor de angiotensina II de tipo 1
AT2-R: receptor de angiotensina II de tipo 2
CAM: moléculas de adhesión celular
CE: células endoteliales
CMLV: células musculares lisas vasculares
COX: ciclo-oxigenasa
EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico
ERK1/2: cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2
FAK: cinasa de adhesión focal
FFHR: ratas hipertensas alimentadas con fructosa
HTA: hipertensión arterial
ICAM-1: molécula de adhesión intercelular – 1
IGFR: factor de crecimiento insulínico de tipo 1
IL: interleucinas
IL-1 β : interleukina-1 beta
JAK2: Janus kinasa 2
Ki-ras2A: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
L/M: relación lumen/media
MKP-1: fosfatasa de la proteína-cinasa activada por mitógenos de tipo 1
MMP: metaloproteínasa de matriz extracelular
MR: receptor mineralocorticoideo
NF- κ B: factor nuclear Kappa B
PCR: proteína C reactiva
PI3K: Fosfoinositol 3-cinasa
ROS: especies reactivas del oxígeno
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular – 1

Síntesis Inicial

El estrechamiento aterosclerótico de la luz arterial no es simplemente el resultado de la ampliación de lesiones ateroscleróticas. Las arterias, en lugar de realizar un remodelado estrechando la luz arterial, realizan una serie de cambios, como el aumento del diámetro exterior, para permitir la preservación del flujo arterial.

Esta capacidad de adaptación es fundamental en la mayoría de las enfermedades arteriales. Enfermedades como la hipertensión arterial pueden considerarse como fracasos de la pared arterial para mantener un tamaño de luz adecuado como para permitir el flujo normal de sangre.

Recientemente se ha sugerido que la incapacidad de los vasos de remodelar de manera correcta es una forma de "insuficiencia vascular", similar a la insuficiencia cardíaca para el corazón.

INTRODUCCIÓN

La pared vascular es un órgano activo, compuesto por elementos que interactúan para formar un complejo autocrino-paracrino, capaz de detectar cambios en su entorno e integrarlos a señales de comunicación intercelular, e influir en su estructura y función. El remodelado vascular es un proceso activo de alteración estructural que involucra cambios en al menos cuatro procesos celulares: crecimiento, muerte, migración y producción-degradación de matriz extracelular. Depende de una interacción dinámica entre factores de crecimiento local, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos. Es un proceso activo que ocurre en respuesta a cambios de larga data en las condiciones hemodinámicas, pero, posteriormente, puede contribuir a la fisiopatología de las enfermedades vasculares y trastornos circulatorios.

CLASIFICACIÓN

La consideración de cambios morfológicos se ha modificado en el tiempo. Gibbons¹ ha propuesto una clasificación basada en la respuesta al incremento de la presión arterial. Estos cambios se visualizan predominantemente en la relación L/M del vaso, modifican la proporción del ancho de la pared por aumento en la masa muscular (fig. 60-1-A) o la reorganización de los elementos celulares y no celulares (fig. 60-1-B). Estos cambios aumentan la reactividad vascular, lo que potencia la resistencia periférica. Otra forma implica cambios principalmente en las dimensiones de la luz (fig. 60-1-C-D). En este caso, la restructuración de los componentes activos celulares y no celulares resulta en cambios importantes en las dimensiones de la luz vascular, con cambios relativamente pequeños en el espesor de la pared. Los ejemplos clínicos de este tipo de remodelado incluyen la dilatación vascular asociada con el flujo de sangre constantemente alto (fig. 60-1-D) (por ej., fístula arteriovenosa) o pérdida en la celularidad y proteólisis de la matriz extracelular, que resulta en la formación de un aneurisma. Por el contrario, una reducción de la masa vascular y del calibre resulta de una reducción a largo plazo en el flujo de sangre (fig. 60-1-C). De hecho, la rarefacción de la microcirculación (pérdida de la zona capilar) es otra forma de remodelado vascular que promueve la hipertensión y el tejido isquémico. La arquitectura de la pared vascular se encuentra también muy alterada en respuesta a la lesión vascular (fig. 60-1-E-F). Se forma una neointima como parte de una respuesta reparadora a la lesión que implica trombosis, migración y proliferación de las CMLV, producción de la matriz e infiltración de células inflamatorias.

La HTA se asocia con cambios estructurales en los vasos de resistencia, de manera que la luz se reduce y la relación de espesor de la pared (o grosor de la media) con el diámetro de la luz es mayor. Este modo de cambio estructural se denomina "remodelado".²

Los cambios estructurales en los vasos de resistencia se describen como un proceso de reordenamiento, a efectos de la comprensión de la patogénesis de la enfermedad y su enfo-

que terapéutico. Sin embargo, se ha discutido que el término "remodelado" no es ideal, ya que se utiliza con frecuencia para describir cualquier cambio en la estructura de los vasos o el miocardio. Para soslayar esta dificultad, algunos autores hacen cuatro propuestas.³

En primer lugar, el término "remodelado" debe limitarse a situaciones en las que hay un cambio en la luz de un vaso relajado, medido bajo una presión intravascular estándar, donde los cambios en las características del material de la pared no toman en cuenta el cambio en la luz vascular.

En segundo lugar, el proceso de cambio de la pared sin cambios en la cantidad o características de los materiales se denomina "remodelado eutrófico". Este proceso puede distinguirse de las situaciones que implican un aumento en la cantidad de material, clasificado como "remodelado hipertrófico" y los que implican una reducción en la cantidad de material, llamado "remodelado hipotrófico".

En tercer lugar, los cambios que implican una disminución de diámetro de la luz deberían calificarse como "remodelado interno" y los que implican un aumento de diámetro de la luz debería calificarse como "remodelado externo".

En cuarto lugar, el proceso de remodelado debería cuantificarse. El término "índice de remodelado" hace referencia a la variación de luz atribuible al remodelado eutrófico, en función de los cambios de la sección de área de pared.

Esta terminología permite una descripción precisa. Así, en los vasos de resistencia de los pacientes hipertensos esenciales, en donde la relación L/M aumenta y disminuye la luz sin cambio en la cantidad de material, el cambio se denomina "remodelado eutrófico interior". En las arteriolas aferentes renales, donde se disminuye diámetro de la luz, con una disminución en la cantidad de material, el cambio se denomina "remodelado hipotrófico interior".

Cambios crónicos en las fuerzas hemodinámicas producen alteraciones estructurales en la pared vascular. Además, los cambios hemodinámicos no son los únicos mecanismos de producción de remodelado vascular. La respuesta inflamatoria y los cambios en los componentes de la matriz han sido sugeridos como mediadores importantes en este proceso de adaptación vascular.⁴

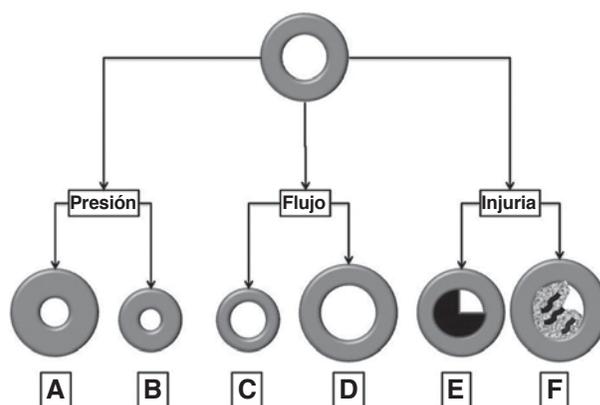


Figura 60-1

La figura 60-2 representa esquemáticamente la adaptación de estos cambios en diferentes patologías, incluyendo alteraciones estructurales de la capa íntima que contribuyen al remodelado de toda la pared vascular. Así, el remodelado hacia afuera durante la aterosclerosis compensa el crecimiento de la placa y pospone la progresión de la limitación del flujo sanguíneo en la estenosis, mientras que en la reestenosis la hiperplasia intimal provoca un estrechamiento manifiesto de la luz.

En síntesis, el remodelado de la pared vascular es el resultado de cambios en los componentes celulares y no celulares, dependiendo del proceso patológico que provoque los cambios. Cambios en el crecimiento y migración de las CMLV, la disfunción endotelial, el proceso inflamatorio, la síntesis o degradación de los componentes de la matriz extracelular pueden encontrarse presentes en este proceso.

FISIOPATOLOGÍA

1- Hipótesis inflamatoria y disfunción endotelial

La visión tradicional de la aterosclerosis como una enfermedad por almacenamiento de lípidos se desmorona frente a la creciente evidencia de que la inflamación participa en todas sus etapas, desde la lesión inicial hasta el estadio final de complicaciones trombóticas. El simple estrechamiento de la luz arterial no es necesariamente presagio de un infarto de miocardio, así como el tratamiento de los vasos sanguíneos estrechados no prolonga la vida. Aunque procedimientos invasivos seguirán siendo necesarios en algunos casos, comprendemos que el tratamiento médico y la modificación del estilo de vida (alimentación y actividad física) producen beneficios que pueden ser consecuencia de reducciones en los procesos inflamatorios.⁵

Normalmente, las CE impiden la adhesión de los leucocitos. Sin embargo, los factores desencadenantes de la aterosclerosis pueden iniciar la expresión de moléculas de adhesión

en las CE, lo que permite la adhesión de leucocitos a la pared arterial. Una pieza clave en esta interacción es VCAM-1. Es probable que los lípidos oxidados puedan inducir su expresión a partir de la vía iniciada por NF- κ B, como también IL-1 β y TNF- α .⁶

Esta concepción de enfermedad inflamatoria vascular permite un nuevo enfoque para su estratificación de riesgo y tratamiento. El aumento de los niveles de CAM es predictivo de eventos cardíacos, como factor de riesgo independiente, en hombres con enfermedad coronaria previa o sin ella.⁵ En nuestra experiencia pudimos demostrar en un modelo experimental de síndrome metabólico, generado a partir de ratas hipertensas que reciben una dieta rica en fructosa, la presencia a nivel endotelial y de la capa media de NF- κ B y de su producto postranscripcional VCAM-1.

Las quimoquinas son citocinas de bajo peso molecular encargadas de mediar la maduración, diferenciación y migración de células involucradas en la respuesta inflamatoria. Además de este rol en la infiltración leucocitaria de la pared del vaso, podrían estimular la producción de ROS y de otras citocinas. La proteína quimiotáctica de monocitos-1 es una quimoquina que regula la migración e infiltración de monocitos y macrófagos en el sitio de inflamación. Se sobrepresa en presencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente en lesiones ateroscleróticas. Induce activación diferencial de NF- κ B y de AP-1, que conduce a la liberación de IL-6 y a la proliferación de CMLV.⁸

Las citocinas son proteínas solubles que constituyen una compleja red de señalización crítica en la regulación de la respuesta inflamatoria innata y adaptativa. Modula la respuesta inflamatoria por su influencia en el crecimiento, desarrollo y activación de los leucocitos y otras células inflamatorias. TNF- α es un mediador clave en la inflamación sistémica, con un rol significativo en la vía inflamatoria Th1. La actividad de TNF- α es variada e incluye la producción de IL, expresión de CAM, activación y migración celular, activación de MMP, actividad de COX y promoción del estado procoagulante. TNF- α es detectado en células endoteliales y de músculo liso en todos los estadios de la formación de la placa de ateroma.⁹

Existen más de 30 miembros de la familia de las IL. Se subdividen por estructura similar u homología en el receptor. La transformación desde la homeostasis vascular hasta un estado inflamatorio es influenciado por un desbalance entre la actividad proinflamatoria y antiinflamatoria de IL. La función de IL-1 incluye estimulación de CAM, quimoquinas, factores de crecimiento, factor tisular y otras citocinas. Los niveles del antagonista del receptor IL-1Ra aumentan significativamente en angina inestable comparados con aquellos de la angina estable. Niveles disminuidos de IL-1Ra luego de la colocación de un stent coronario pueden estar vinculados a menor asociación con isquemia recurrente.¹⁰ La IL-6 es una citocina multifuncional con un rol central en la inflamación. Niveles elevados de IL-6 incrementan el riesgo de IAM y la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria.¹¹

IL-10 presenta propiedades pleiotrópicas e influencia sobre diferentes poblaciones celulares. Su rol más importante

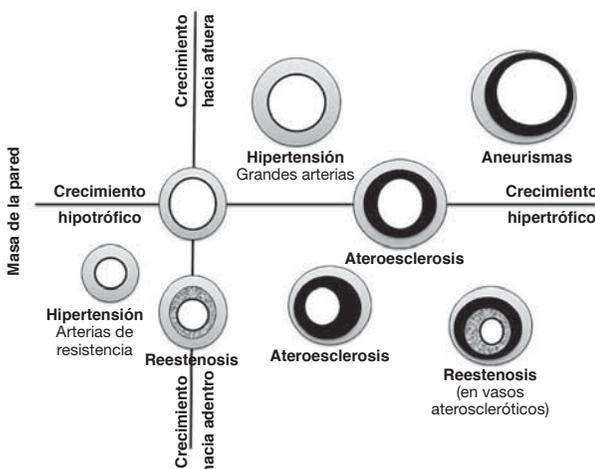


Figura 60-2. Adaptación vascular en las diferentes patologías.

en la enfermedad vascular es antiinflamatorio, como parte de la respuesta Th2. La expresión de IL-10 disminuye la expresión de citocinas inflamatorias, disminuyendo el fenotipo Th1. IL-10 también disminuye la señalización NF- κ B, a partir de la disminución en la síntesis de citocinas proinflamatorias, CAM, factores de crecimiento y quimioattractantes.¹²

La disfunción endotelial que existe en FFHR provoca un aumento en la expresión de los factores de transcripción nuclear, NF- κ B y AP-1 a nivel de la expresión nuclear de ambas y de un producto postranscripcional, VCAM-1. La expresión de NF- κ B (p65) y AP-1 (c-fos) predomina en toda la pared vascular, hecho distintivo de este modelo experimental. El aumento de la expresión de VCAM-1, como se ha expuesto en la literatura, es un marcador de inflamación vascular, permeabilidad vascular y disfunción endotelial.

En este modelo experimental se demostró el aumento de la expresión de varias citocinas. Este hallazgo demuestra que el lecho vascular del modelo FFHR presenta un microambiente proinflamatorio y proaterogénico que modifica la arquitectura vascular y favorece el remodelado. Para evaluar si este proceso inflamatorio es local y además sistémico, se estudió la expresión la PCR, sintetizada a nivel hepático en respuesta al aumento, principalmente, de la IL-6. El modelo experimental mostró un aumento muy importante de este marcador.

La importancia potencial de la inflamación de la pared vascular como un objetivo terapéutico permanece como un área aún no completamente explorada, donde los nuevos conocimientos sobre la participación de mediadores inflamatorios en el remodelado vascular son relevantes. Los datos sugieren que el estrés oxidativo y la consecuente activación de genes que participan en el proceso inflamatorio intervienen activamente en el daño de órgano blanco a nivel vascular.

2- Remodelado vascular y metaloproteinasas de matriz extracelular

Las MMP son herramientas para mantener la homeostasis de estructuras extracelulares. Su síntesis es inducida por citocinas y por interacciones célula-célula y célula-matriz. Un ejemplo de su aumento en patologías clínicas son los síndromes coronarios agudos, específicamente en la región vulnerable de la placa.¹³ La exposición a lipoproteínas de baja densidad oxidadas o TNF- α inducen la expresión de MT3-MMP, una de las MMP expresadas en la placa aterosclerótica, en macrófagos.¹⁴

Las MMP, a partir de las moléculas de señalización accesoria, pueden modular la interacción célula-célula mediante la transmisión de señales de activación y por liberación de citocinas y quimiocinas. Mediante estos efectos, las moléculas de señalización accesoria pueden propagar la respuesta inflamatoria.

3- Remodelado vascular y reactantes de fase aguda

La producción de reactantes de fase aguda es una respuesta fisiológica normal de liberación de citocinas en estados

inflamatorios agudos y crónicos. La cuantificación ultrasensible de PCR, cuando esta se encuentra por debajo de los límites de detección de los ensayos comunes, tiene un rol muy importante en la detección de inflamación vascular y predicción del riesgo cardiovascular. Existe evidencia de que la PCR participa en la aterosclerosis, principalmente en su comienzo. Estimula la producción de citocinas proinflamatorias en monocitos y macrófagos,²² media la expresión de CAM, que permite el incremento de la adhesión y migración leucocitaria. Su incremento suprime la expresión de la sintasa endotelial de óxido nítrico²³ y promueve el estado procoagulante.

Múltiples estudios han identificado que incrementos en la PCR constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica. Datos provenientes de estudios clínicos revelan que esta asociación es menos importante cuando se observan sujetos sanos y con control de marcadores inflamatorios, como la IL-6 y el fibrinógeno,^{17,18} al tiempo que otro estudio identificó a la PCR como un factor predictor de desarrollo de diabetes mellitus, independientemente de factores de riesgo establecidos. La PCR también se correlaciona con el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en mujeres con síndrome metabólico.¹⁹

4- Remodelado vascular y sistema renina-angiotensina-aldosterona

Otro pilar importante en el proceso de remodelado vascular es el SRAA.^{20,21} Para evaluar su participación se estudió la expresión de AT1R y AT2R a nivel vascular. En el modelo experimental FFHR se observó aumento de la expresión de AT1R y una disminución de la de AT2R, lo que favoreció el crecimiento, la hipertrofia vascular, la disfunción endotelial, la liberación de ROS y la inflamación vascular a partir de diferentes cascadas de señalización intracelular que favorecen la interconexión con otras vías, como la NAD(P)H oxidasa y el receptor del factor de crecimiento asociado a la insulina (IGFR).

La fig. 60-3 permite apreciar las cascadas intracelulares asociadas a AT1R. Posiblemente, en este modelo experimental, como hemos comprobado, la vía asociada al receptor IGFR y la vía asociada a la subunidad de la NAD(P)H oxidasa sean los mecanismos fisiopatológicos más importantes. Por un lado, las vías FAK, PI3K y JAK2 desencadenan estímulos que generan contracción, migración y adhesión celular a partir de promotores intranucleares que sintetizan ICAM-1 y VCAM-1. La asociación con el IGFR o EGFR amplifican las vías asociadas a la hipertrofia y el crecimiento celular por estímulos insulínrgicos y permiten la activación de colagenasas que modifican la matriz extracelular. Por último, la vía del estrés oxidativo, estimulado por angiotensina, activa moléculas inflamatorias redox-sensibles, como AP-1 y NF- κ B, que amplifican la respuesta inflamatoria a través de citocinas, quimiocinas y linfocinas para, en última instancia, provocar remodelado más inflamación vascular.

La angiotensina II es el efector principal del SRAA en la regulación homeostática del sistema cardiovascular y en la

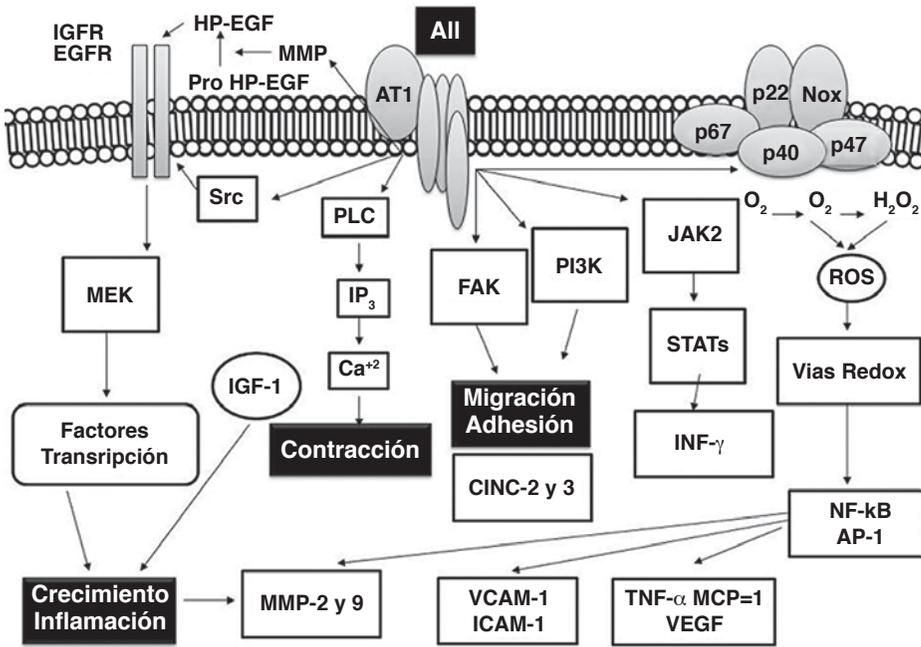


Figura 60-3. Cascadas intracelulares asociadas a AT1 R.

patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. La aldosterona interactúa con MR y provoca disfunción endotelial, facilitando la trombosis, reduciendo la complacencia vascular y causando hipertrofia vascular y cardíaca, fibrosis y remodelado patológico. Además, la aldosterona induce crecimiento y proliferación de CMLV. Una clásica acción genómica de la aldosterona, una vez unida al MR, es la traslocación de este complejo Aldo-MR hacia el núcleo, actuando sobre un promotor de la regulación postranscripcional de la expresión génica y proteica. A partir de esta vía incrementa a Ki-ras2A (*small and monomeric GTP-binding protein*), que se asocia a remodelado cardíaco posiblemente por la generación de fibrosis y proliferación celular vía ERK1/2.²² Recientemente, algunos autores han demostrado que la aldosterona interactúa con el EGFR al estimular su vía intracelular en células CHO. La transactivación de este receptor también ha sido descrita como un paso crucial en la cascada de señalización de la MAPK activada por angiotensina II. Esta vía permite un cross-talk de activación mutua que permite el desarrollo de injuria cardiovascular y subsecuente remodelado. Esta última vía es una vía “rápida” de activación diferente a la genómica en la cual se estimula la MKP-1 y Ki-ras2A y se genera proliferación y remodelado vascular, lo que explica los cambios encontrados experimentalmente.²³

Observando el rol de la aldosterona en el remodelado vascular en FFHR, vemos que la administración crónica de espironolactona, si bien no modificó las variables propias del síndrome metabólico, revirtió parcialmente el estrés oxidativo. Esto puede explicarse a partir de la relación que existe entre la aldosterona y la angiotensina II, que sensibiliza al receptor AT1R y aumenta sus efectos posreceptor.²⁴

En síntesis, abundante evidencia demuestra la participación del SRAA en la fisiopatología del remodelado vascular,

donde destacamos especialmente nuestras observaciones en este modelo experimental patológico, que muestra cambios estructurales y funcionales.

Bibliografía sugerida

- Gibbons, G.H. y Dzau, V.J. The Emerging Concept of Vascular Remodeling. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1431-1438.
- Baumbach, G.L. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 968-972.
- Heagerty, A.M.; Bund, S.J.; Korsgaard, N. y Mulvany, M.J. Small artery structure in hypertension: dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 1993, 21: 391-397.
- Pasterkamp, G.; Galis, Z.S. y de Kleijn, D.P.V. Expansive Arterial Remodeling: Location, Location, Location. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:650-657.
- Libby, P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:456S-460S.
- Nakane, H. Miller, F.J. Jr. y col., Gene Transfer of Endothelial Nitric Oxide Synthase Reduces Angiotensin II-Induced Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 2000; 35:595-601.
- Lopez Garcia, C.M. Handbook on Metabolic Syndrome: Classification, Risk Factors and Health Impact. 1 ed. *Vascular Repair by Endothelial Progenitor Cells in an Experimental Model of Metabolic Syndrome*, ed. E.R.a.C. Developments. 2012, NY: Nova Science Publishers, Inc. 450.
- Viedt, C.; Vogel, J. y col. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Induces Proliferation and Interleukin-6 Production in Human Smooth Muscle Cells by Differential Activation of Nuclear Factor- κ B and Activator Protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:914-920.
- Sack, M. Tumor necrosis factor-alpha in cardiovascular biology and the potential for anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in heart disease. *Pharmacol Ther* 2002; 94: 123-135.
- Giuseppe, P. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Journal of Cardiology* 2002; 89:372-376.

11. Hernandez-Rodriguez, J.; Segarra, M. y col. Elevated Production of Interleukin-6 Is Associated With a Lower Incidence of Disease-Related Ischemic Events in Patients With Giant-Cell Arteritis: Angiogenic Activity of Interleukin-6 as a Potential Protective Mechanism. *Circulation* 2003; 107:2428-2434.
12. de Waal Malefyt, R.; Abrams, J. y col. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174:1209-1220.
13. Galis, Z.S.; Sukhova, G.K.; Lark, M.W. y Libby, P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94:2493-2503.
14. Uzui, H.; Harpf, A. y col. Increased Expression of Membrane Type 3-Matrix Metalloproteinase in Human Atherosclerotic Plaque: Role of Activated Macrophages and Inflammatory Cytokines. *Circulation* 2002; 106:3024-3030.
15. Pasceri, V.; Willerson, J.T. y Yeh, E.T.H. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation* 2000; 102:2165-2168.
16. Venugopal, S.K.; Devaraj, S. y col. Demonstration That C-Reactive Protein Decreases eNOS Expression and Bioactivity in Human Aortic Endothelial Cells. *Circulation* 2002; 106:1439-1441.
17. Luc, G.; Bard, J.M. y col. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen as Predictors of Coronary Heart Disease: The PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1255-1261.
18. van der Meer, I.M.; de Maat, M.P. y col. The Value of C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1323-1328.
19. Freeman, D.J.; Norrie, J. y col. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Risk for the Development of Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51:1596-1600.
20. Touyz, R.M.; Endemann, D. y col. Role of AT2 Receptors in Angiotensin II-Stimulated Contraction of Small Mesenteric Arteries in Young SHR. *Hypertension* 1999; 33: 366-372.
21. Touyz, R.M.; He, G. y col. Differential activation of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 and p38 mitogen activated-protein kinase by AT1 receptors in vascular smooth muscle cells from Wistar-Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2001; 19:553-559.
22. Min, L.J.; Mogi, M. y col. Cross-talk between aldosterone and angiotensin II in vascular smooth muscle cell senescence. *Cardiovasc Res* 2007; 76:506-516.
23. Min, L.J.; Mogi, M. y col. Aldosterone and Angiotensin II Synergistically Induce Mitogenic Response in Vascular Smooth Muscle Cells. *Circ Res* 2005; 97:434-442.
24. Brown, N.J. Aldosterone and Vascular Inflammation. *Hypertension* 2008; 51:161-167.