

Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

Vol. 2 N° 2, 2013

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículos de revisión

La ética del conocimiento científico

Documento de consenso SAHA-CACI

Desnervación simpática renal para el tratamiento
de la hipertensión arterial resistente

Comentado por sus autores

Predictores de hipertensión arterial enmascarada en pacientes hipertensos en tratamiento: una asociación interesante con la hipertensión ortostática

Actividad renal del péptido natriurético atrial en ratas espontáneamente hipertensas: el papel del óxido nítrico como mediador clave

Consideraciones sobre trabajos recomendados

¿Una nueva forma de medir la presión arterial?

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con una dieta mediterránea

La hipertensión de guardapolvo blanco es más riesgosa que la prehipertensión

La pesquisa funcional permite identificar miARN que inducen regeneración cardíaca





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. Martín Salazar

Dirección Ejecutiva
Dra. Cristina Arranz
Dra. Mariela Gironacci

Consejo Editorial
Daniel Piskorz
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. Felipe Inserra
Presidente
Dr. Daniel Piskorz
Presidente Anterior
Dr. Fernando Filippini
Vicepresidente 1°
Dra. María Peral de Bruno
Vicepresidente 2°
Dra. Judith Zilberman
Secretaria
Dr. Gustavo Blanco
Pro-Secretario
Dr. Marcos Marín
Tesorero
Dr. Roberto Ingaramo
Pro-Tesorero

Vocales
Dr. Mario Bendersky
Dr. Dennis Bueno
Dra. María de los Ángeles
Costa
Dra. Paula Cuffaro
Dra. Mariela Gironacci
Dr. Claudio Majul
Dr. Diego Nannini
Dr. Marcelo Orías
Dr. José Aníbal Pizzorno
Dr. Nicolás Renna
Dr. Pablo Rodríguez
Dr. Martín Salazar

La ética del conocimiento científico

Autores: Dr. Ignacio Piskorz, Dr. Daniel Piskorz
Institución: Centro de Investigaciones Cardiovasculares,
Sanatorio Británico SA, Rosario, Argentina

Ética de la investigación

La realidad física, el mundo y la naturaleza tienen un orden racional, una lógica que es natural, es decir, que no es dada por el hombre, lo que la hace diferente de los artificios contruados por él. Esa racionalidad natural del mundo físico puede ser reconocida por la inteligencia humana, se ofrece a su conocimiento y le permite formarse una idea acerca de él. Cuando el concepto que se ha formado se corresponde con la realidad, alcanza un conocimiento que es verdadero, para luego llegar a ciertas conclusiones sobre diferentes paradojas que se le presenten, siguiendo parámetros de acuerdo con sus convicciones, para llevar a cabo la bioética en toda su dimensión.

Una vía para entrar en relación con la realidad es la experiencia, un contacto directo por medio, principalmente, de la percepción sensorial. El hombre observa la naturaleza y adquiere una serie de datos, información, que se le ofrece de forma inmediata y directa; otros datos los obtiene con la ayuda de instrumentos que amplifican el alcance de sus sentidos. Puede, además, experimentar, provocar situaciones nuevas en relación con los procesos naturales y, al observar las respuestas que le da la naturaleza consigue otra información, más allá de la lograda por la mera observación. La metodología de las ciencias experimentales permite alcanzar una explicación de la realidad o, más precisamente, de algunos aspectos de la realidad. Con la información así obtenida se construyen teorías que deberán ser contrastadas, sometiéndolas al control de la experimentación. Las teorías no son un reflejo directo de la realidad, son más bien un entramado abstracto, una red de modelos, una construcción inventada. Asimismo, la experimentación es, además de fuente de información, la forma de constatar la validez de los conocimientos. La verdad científica es, por tanto, la correspondencia entre las realidades naturales y las teorías científicas que explican cómo son.

Las ciencias experimentales permiten alcanzar un conocimiento fiable de un ámbito concreto de la realidad física, y por ello, como todo conocimiento, son propiamente un bien del hombre y una parte integrante de la cultura. La ciencia tiene valor, es un bien humano, con independencia de que sus hallazgos conlleven o no directamente a aplicaciones técnicas. El sentido propio de la ciencia no está ligado al poder y la capacidad de dominio que de forma inherente engendran los conocimientos científicos. Sin embargo, no siempre se presentan las ciencias, los conocimientos científicos teóricos, de igual manera para quienes presentan una cierta dificultad para admitir o para respetar la verdad científica. Como veremos después, algunos niegan la posibilidad de alcanzar ciertas verdades, denostando que éstas son las que llevarían al avance médico a nivel mundial, reduciendo la incertidumbre y aumentando los conocimientos científicos, conjeturando que no prosperarían, sin posibilidad alguna de establecer con seguridad si hay o no conexión entre una teoría y la realidad teorizada. Por otra parte, otros reducen su significado exclusivamente a la utilidad de la aplicación de sus hallazgos; incluso hay quienes sostienen que la verdad científica es convencional, mero acuerdo entre científicos, mientras que otros, por el contrario, atribuyen a la ciencia la consideración de único saber riguroso.

Si las teorías científicas son construcciones y no el reflejo directo de la realidad, ¿podemos afirmar que con la metodología científica alcanzamos verdades? ¿Cómo podemos estar seguros de que un modelo concuerda con la realidad? Es ésta una cuestión fundamental y la respuesta afirmativa a esas preguntas abrió ya una fuerte polémica. Precisamente, cuando se inicia este método, en el momento en que Galileo, intentando probar la hipótesis de que la Tierra gira alrededor del sol, construye un telescopio para ver los astros y adopta en ese momento el nuevo modo de razonar: la verdad se alcanza al contrastar las hipótesis con la experimentación.

La pregunta acerca de qué verdad alcanzamos con la ciencia, qué fiabilidad tiene la metodología científica, es en definitiva una pregunta ética. Hay que señalar que no sólo existe una ética de las costumbres, sino también una ética del conocimiento. La ética del conocimiento consiste en una captación objetiva de la situación en que se encuentra uno mismo en orden a la verdad. Se requiere, por tanto, una reflexión ética acerca de los alcances y límites, acerca del significado de la metodología propia de las ciencias experimentales.

Un primer aspecto para tener en cuenta, cuando se trata de valorar desde el punto de vista deontológico el cultivo de las ciencias, es que no se puede hacer ciencia si no es a base de selección de datos, de abstraer de la realidad una serie de aspectos. No hay que hacer científico si no se simplifica la realidad, porque no es posible establecer un sistema general de todo el universo que plasme la estructura de la realidad entera; los modelos, la búsqueda de una representación, suponen siempre simplificar. No hay un paralelismo estricto con la realidad que agote todos sus aspectos y la tenga en cuenta en su totalidad. Esta simplificación significa que muchas variables no pueden ser tomadas en consideración, es decir, que el mundo físico trasciende siempre al modelo, y el conocimiento científico no agota la realidad. Por tanto, sería falto de ética extrapolar los conocimientos científicos con el fin de explicar aspectos de la realidad que caen fuera del ámbito de la experimentación. Significaría reducir la realidad por la pretensión de que aquello que es necesario para explicar un fenómeno físico, es suficiente para hacerlo.

Si la realidad física trasciende al modelo, las ciencias pueden progresar, y deben para ello abandonar modelos, eliminar ciertos planteamientos y probar otros. Es decir, los modelos son modificables. La idea de un estatuto definitivo de la ciencia es absurda. Las teorías científicas tienen, por este motivo, un carácter provisional. Una teoría, un modelo es una aproximación a la realidad, que resulta suficiente mientras explica o representa los fenómenos conocidos o los aspectos elegidos de la realidad; pero cuando se amplía el recinto de la realidad que se estudia y que se intenta captar con el modelo, éste se tiene necesariamente que complicar. El progreso de la ciencia puede desarrollarse en este sentido de ampliación, haciendo más complejos los modelos, con lo cual se captan nuevos aspectos, y puede también el progreso producirse en el sentido de la simplificación, de la sencillez, de la eliminación de lo que es superfluo, para conseguir el menor número de postulados, que por su carácter más general, abarquen el mayor campo posible. En cual-

quier caso, carecería de ética que un modelo, una teoría, se impusiera como irrevocable, con carácter de dogma cerrado a su modificación ante nuevos hallazgos. La ética del conocimiento científico exige la pregunta acerca de si los postulados manejados están suficientemente bien establecidos, o si por el contrario, significan sólo un punto de partida, una mera hipótesis o incluso si deberían ser rechazados.

Ética del ejercicio profesional

La bioética tiene que ver con el punto de contacto entre la ética y la tecnología médica moderna en lo que afecta el control de la vida humana. Los avances tecnológicos médicos se pueden clasificar en tres categorías: los que permiten la curación de enfermedades a un costo moderado, los que facilitan y hacen posible la prevención de enfermedades y la promoción de la salud con poco dispendio económico, y los que permiten mantener la salud y una calidad de vida aceptable, pero que para su implementación exitosa necesitan de considerables recursos tanto en la esfera material como en lo humano. Frente a la sociedad, los avances tecnológicos de este último tipo son los que crean problemas, ya que son los factores económicos los que decidirán a la larga si el surgimiento y dominio de una nueva tecnología debe o no tener una debida repercusión inmediata en la comunidad, ya sea por facilitar, limitar o finalmente rechazar su uso. Esto implica, en su esencia, una racionalización en la utilización de los recursos de salud. El hecho de que una técnica esté disponible no conlleva necesariamente la posibilidad de que pueda ser utilizada, sobre todo, si los recursos son escasos y obligan a un empleo limitado de ésta, como ocurre, por ejemplo, con los trasplantes de órganos únicos (corazón e hígado), cuya extraordinaria difusión puede sobrepasar los marcos de los presupuestos monetarios destinados a la asistencia médica y dificultar con ello el desarrollo de otros programas de interés mucho más general. En definitiva, los representantes de la sociedad deben preocuparse, y al mismo tiempo exigir, que la introducción y puesta en explotación de las nuevas tecnologías se acompañen siempre desde un principio de una correcta evaluación de su aplicación y de los beneficios que con ella se obtendrán.

Sin lugar a dudas, en los últimos años se han cristalizado grandes y viejos anhelos de la práctica médica, de la Medicina como ciencia que es, en lo fundamental gracias al desarrollo de los conocimientos en el campo de la electrónica y su aplicación, por medio de dispositivos ingeniosos capaces de contribuir o hacer posible diagnósticos de certeza con extrema rapidez, o intervenir terapéuticamente de manera decisiva en el restablecimiento o curación del enfermo.

Hoy, más que ayer, somos testigos excepcionales del renovado despuntar de nuevas proezas, de vastas conquistas y aportaciones que muchas veces nacen separadas unas de otras tan sólo por una diferencia de días. Nuevos medicamentos, ingeniosos procedimientos de alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico, significativos adelantos en la llamada imagenología intervencionista, con aplicaciones terapéuticas asombrosas y grandes innovaciones revolucionarias en el campo de la cirugía. Todo ello tiene como objetivo, en definitiva, llevarnos a una medicina más precisa, a salvar exitosamente aquella utopía de los médicos de las épocas ancestrales: el acceso a una medicina científica a nuestro alcance para poder disponer de ella en el ejercicio médico, como una ciencia exacta. En este sentido, los resultados han sido realmente benéficos, si bien, en su aplicación individual no siempre del todo favorables. Al respecto resulta interesante la reflexión hecha por Trousseau en el siglo XIX, quien les pedía a sus ayudantes en la cátedra que no se olvidaran que la medicina era también arte, y contra lo cual ha atentado, de manera evidente, el crecimiento y desarrollo en proporción casi geométrica de la medicina de nuestro tiempo. Esto le ha restado poder a aquel acto mágico de la medicina de antaño, cuando el médico ciertamente cambiaba el panorama del sufrimiento tan sólo con colocar su mano sobre el hombro del enfermo. En otras palabras, el desarrollo tecnológico actual en el campo de la medicina ha afectado, y amenaza con hacerlo cada vez con más fuerza, esa necesaria corriente magnética que, cuando se establecen en forma fructífera, conocemos como relación médico-paciente.

Una medicina con un mayor grado de desarrollo en su tecnología de aplicación es desde luego más precisa, pero también resulta mucho más costosa, y se la observa asimismo incidir todos los días negativamente en el binomio del que cura con el que padece, como si atentara con la aplicación en la práctica del principio bioético de la justicia.

La práctica actual de la medicina enfrenta continuamente al facultativo con dilemas o problemas de tipo ético, relacionados con los adelantos obtenidos en el campo tecnológico, ya sean estos de carácter diagnóstico o terapéutico. Al mismo tiempo, muchas decisiones que debe tomar son conflictivas con una conducta de respeto a las esperanzas y los deseos del enfermo, debido a que en muchas directivas de los políticos, de acuerdo con la meta de salud para todos en el año 2000, se favorecen más las inversiones para la sociedad en su conjunto que para el individuo aislado. Puede tratarse tanto de terapéuticas brillantes como los trasplantes, como de diagnósticos obtenidos por medio de costosas

metodologías como son las técnicas de imágenes. A pesar de las indudables bondades tecnológicas de tales procedimientos, su elevado costo encarece sustancialmente los servicios médicos, limitando de manera considerable el número de individuos que pueden tener acceso a ellos, aunque realmente los necesiten para un diagnóstico preciso y de rigor. Esto va en detrimento de la aplicación consecuente de los principios bioéticos de autonomía, justicia y beneficencia, con repercusiones adversas sobre la calidad de la medicina primaria, comunitaria o de familia, incluso de la secundaria y de la terciaria.

En los últimos tiempos se ha observado una tendencia, no despreciable, al abuso en el empleo de los medios tecnológicos en la práctica médica, lo cual ha dado lugar a un número elevado de protestas dirigido contra los médicos y al mal empleo hecho por ellos de pruebas diagnósticas sustentadas sobre una tecnología sofisticada. La conclusión inevitable de lo referido es que muchos facultativos ignoran realmente la utilidad de las pruebas que indican en comparación con otras parecidas, ya sea en relación con su posible valor en diferentes situaciones clínicas o bien con respecto al costo real de tales pruebas.

Las causas del empleo abusivo de la tecnología avanzada en la práctica biomédica de hoy están representadas por el hecho de que muchas de tales tecnologías pueden irrumpir en el mercado sin haber sido sometidas con anterioridad a un estudio cuidadoso, tanto en lo referente a los riesgos que conlleva su utilización como a los beneficios que brindan, y la real superioridad de éstas sobre otros procedimientos ya consolidados por su empleo anterior.

Consideraciones finales

Se ha realizado un esbozo del surgimiento y desarrollo de la bioética como instrumento para discernir entre lo bueno y lo malo, entre lo que puede ser aplicado a un individuo sano para que no enferme o a uno enfermo para que cure, que no denigre o menoscabe, en lo más mínimo, alguno de los aspectos propios o inherentes a su condición humana. Se han analizado los principios sobre los cuales se sustenta la bioética y, finalmente, se ha hecho un análisis de la importancia del desarrollo tecnológico en su proyección en el campo de la biomedicina, resaltándose la posibilidad de la vulneración de los principios bioéticos como consecuencia de su aplicación, con el detrimento de los beneficios que se pretenden alcanzar en los sujetos implicados que ello conlleva.

Existe un estado de emergencia internacional por la necesidad de normas adecuadas en el contexto de una ética biomédica, que en su práctica social

avanzada borre, de una vez y para siempre, la desconfianza actual frente al indetenible progreso científico-técnico cuando éste está dirigido específicamente al estudio, el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación del ser humano, en sus dimensiones psicológicas, biológicas y sociales.

Aristóteles, hace 24 siglos, fue partidario de una concepción heterónoma del hombre, en la que el motor externo no era más Dios sino la naturaleza, preconizando un desarrollo prudente y armonioso del ser humano hacia el bien. El fundador de la ética la consideró como una rama específica de la filosofía, que tenía por objeto el estudio de los hábitos o costumbres de los hombres, que no debe ser confundida con la palabra moral, que si bien en su aplicación equivale también a hábitos o costumbres, tiene una significación más restringida, ya que por moral puede entenderse cualquier conjunto de reglas, valores, prohibiciones y tabúes procedentes desde afuera del hombre, que le son inculcados o impuestos por la política, las costumbres sociales, la religión o las ideologías; mientras que lo ético siempre implica una reflexión teórica sobre cualquier moral, una revisión racional y crítica sobre la validez de la conducta humana o, lo que es lo mismo, la ética deviene una justificación racional de la moral.

Desde sus fuentes originarias la bioética médica ha servido, y en su esencia arde bien en alto, para discernir entre las dicotomías. Así pensó el médico griego Hipócrates de Cos cuando consideró lo bueno identificado o reflejado en el orden natural y lo malo en su desorden; aunque ya Protágoras, como sofista griego del siglo V a. C., había propuesto la necesidad de procurar alcanzar y mantener en la práctica un acuerdo entre las llamadas por él normas de acción y el hombre, y que tal acuerdo fuera la medida de todas las cosas.

Si bien Aristóteles puede ser considerado el padre de la ética, no fue otro que I. Kant, un filósofo del siglo XVIII, quien llegó a la formulación de los principios que están actualmente vigentes en relación con ésta. Kant propuso una concepción autónoma por parte del hombre, moviéndose en su tiempo y

espacio existencial, enraizada o fijada en la razón humana y libre de cualquier influencia metafísica.

En la actualidad, los adelantos tecnológicos y el advenimiento de una sociedad pluralista que hace hincapié en la prevalencia de la autonomía del paciente instruido, integran en su conjunto una situación que resulta del todo compleja y constantemente cambiante, que exige a su vez que la responsabilidad de la salud, en nuestro caso particular, deba ser compartida por el médico y el paciente, fundamentándose ésta en el conocimiento, el respeto mutuo y la imprescindible combinación de la pericia y de la ética, y en cuyo contexto general ocupan un sitio de particular importancia la beneficencia y la justicia.

El progreso de la humanidad, que tiene como sujeto protagónico al hombre, no está realmente reñido con la ética que ha de definir y conducir las relaciones sociales de todo tipo entre ellos. Los avances de la ciencia plantean cada día, ciertamente, nuevos problemas éticos: las investigaciones y manipulaciones genéticas, la fertilización in vitro, las investigaciones que se realizan con fetos, las innovaciones tecnológicas, o lo que es igual, tantas esperanzas como peligros ante los cuales todos aquellos que desarrollan sus actividades científico-investigativas y de prestación de servicios deben encontrar, por necesidad, el estrecho camino entre las ventajas enormes que se perfilan para la humanidad y los abusos o las desviaciones posibles que ello puede conllevar.

El objetivo de este trabajo es contribuir a la comprensión de la importancia que realmente tiene la aplicación consecuente de los principios bioéticos en el trabajo integrado entre el enfermo y el personal técnico facultativo que lo atiende, específicamente en el campo de la salud.

Cuando en una sociedad se respetan y aplican los principios bioéticos, el ser humano logra alcanzar un grado más alto de humanización, donde no puede influir corriente alguna del mundo exterior en desarrollo, porque siempre se remitirá a la conciencia y a la dignidad interior de sus principios que, en muchas ocasiones, serán las respuestas a las diferentes circunstancias en que se vea sumergido.

Bibliografía recomendada

1. Alfonso Sánchez I, Báez RM, Tillán Gómez S, Alvero Pérez Y. Reflexiones: Información, Salud y Tecnología. *Revista Internacional CMA-AMECA* 1(1):5-8, 1991.
2. Alleyne GAO. Información en salud para todos. En: Laerte Packer A, Castro Elaine de Biblioteca Virtual en Salud. San Pablo: OPS/OMS; 1998. Pp. 17-34.
3. Arcila-Herrera H, González Franco MF, Montero Cervantes L. La ética: herramienta del quehacer diario de la medicina. *Rev Biomed* 6(3):167-171, 1995.
4. Ashley JSA, Pasker P, Beresford JC. How much clinical investigation? *Lancet* 1:890-892, 1972.
5. Batistiole JV. Protocolo de Bochum para la práctica de ética médica. Bochum, Zentrum fur Medizinische Ethik; 1988.
6. Black D. The paradox of medical care. *JR Coll Physicans Lond* 13:57-65, 1979.
7. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Washington (DC): OPS/OMS; 1996.
8. Churchill LR. Rationing Health Care in America: perceptions and principles of justice. Notre Dame, Indiana: University of Notre Dame Press; 1987.
9. Cuer P. Iniciación a la bioética. La salud y los derechos humanos: aspectos éticos y morales. Washington (DC): OPS/OMS; 1999.
10. Epstein D, Vernaci RL. La telemedicina se incorpora a la aldea global. *Perspectivas de Salud* 3:11, 1998.
11. Farrar J. Gastroenterology and the impact of the rise of technology in the United States. *Ital J Gastroenterol* 21:49-52, 1989.
12. Ferguson SB, Wright DF. Nuevo Diccionario de Teología. El Paso, EU: Casa Bautista de Publicaciones; 1992: Bioética. Pp. 146-148.
13. Gracia D. Introducción. La Bioética Médica. *Bol Of Sanit Panam* 108(5-6):374-378, 1990.
14. Guarner V. Nuevas tecnologías y nuevos daños iatrogénicos. *Gaceta Médica de México* 131(5-6):533-551, 1995.
15. Jennet B. High technology medicine. Benefits and Burdens. Oxford: Oxford University Press; 1986. Pp. 53-74.
16. Jinich H, Pérez Tamayo R, Sepúlveda B, Guarner V. La verdad y el error en Medicina. *Gaceta Médica de México* 120:133-142, 1984.
17. Kessler DA, Pape SM, Sundwall DN. The federal regulation of medical devices. *N Engl J Med* 317:357-365, 1987.
18. Licea de Arenas J. Medios y mensajes de la ciencia. La revista científica. *Revista Ciencias de la Información* 25:2, 1994.
19. Mainetti JM. Protocolo para la práctica ético médica. Bochum, Zentrum fur Medizinische Ethik; 1988.
20. Pellegrino ED. Toward a reconstruction of medical morality: the primacy of the act of profession and the fact of illness. *Journal of Medicine and Philosophy* 4(1):32-56, 1979.
21. Pellegrino ED. La relación entre la autonomía y la integridad en la ética médica. *Bol Of Sanit Panam* 108(5-6):379-389, 1990.
22. Peña J. La ética en la investigación en los seres humanos. *Ciencia y Desarrollo* 21:46-51, 1978.
23. Perry S. Technology assessment. Continuing uncertainty. *N Engl J Med* 314:240-243, 1986.
24. Sass HM. La Bioética: fundamentos filosóficos y aplicación. *Bol Of Sanit Panam* 108(5-6):391-398, 1990.
25. Scholle Connor S, Fuenzalida-Puelma HL. Bioética: presentación de un número especial. *Bol Of Sanit Panam* 108(5-6):369-373, 1990.
26. Soberón G, Tarasco M, Kuthy J. Ética e investigación en seres humanos. *Perspectivas culturales diferentes: América Latina. Medicina y Ética* 1:29-37, 1992.
27. Valdés Menéndez R. Visión de la informatización de la sociedad cubana. *Revista Giga* 3:5, 1997.
28. Vilardell F. Problemas éticos de la tecnología médica. *Bol of Sanit Panam* 108(5-6):399-404, 1990.
29. Woolhandler S, Himmelstein DU, Labar B, Lang S. Transplanted technology: third world options and first world science. *N Engl J Med* 317:504-516, 1987.

Agradecimientos

A nuestra familia y amigos que nos apoyan día a día en todas las actividades que realizamos en nuestras vidas y que forman parte del desarrollo del presente documento. A todos los hombres, mujeres, ancianos y niños que fueron víctimas de atrocidades realizadas a lo largo de la historia de la humanidad y que inspiraron este texto. A todas aquellas personas que realizaron actos de lucha y de no discriminación de etnias y posición económica, frente a diferentes hechos de antirracismo y destrucción de los Derechos Humanos y de la Salud. A Van Rensselaer Potter por su libro *Bioethics: The science of survival* publicado en el año 1970, principal inspirador de este trabajo.

Desnervación simpática renal para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

Autores: Dr. Claudio Cigalini, Dr. Juan Manuel Telayna, Dr. Alberto Sampaolesi, Dr. Roberto Ingaramo, Dra. Carol Kotliar, Dr. Alfredo Wassermann

Institución: Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI); Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad de elevada prevalencia que afecta a 1 de cada 3 adultos, y aproximadamente 1 000 millones de personas a lo largo del mundo la padecen. Se estima que para 2025 este número ascenderá a 1 600 millones. En la Argentina no existen estudios poblacionales aleatorizados de alcance nacional que hayan investigado la prevalencia de hipertensión arterial con mediciones directas de la presión arterial (PA). El estudio CARMELA ha comunicado en la Ciudad de Buenos Aires una prevalencia del 29% entre los 25 y los 64 años de edad, más alta que en otras ciudades latinoamericanas, mientras que en el resto del país se han informado datos que oscilan entre 29% y 36%.^{1,2}

Se considera que la HTA es el factor de riesgo individual de mayor contribución a nivel mundial sobre la mortalidad, mediante el incremento de la incidencia de accidente cerebrovascular, eventos cardíacos e insuficiencia renal. Se ha demostrado que pequeños incrementos de la PA sistólica (PAS) de sólo 2 mm Hg se asociaron con aumentos significativos del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM),³ e incrementos de 20/10 mm Hg sobre el valor normal de la PA duplica la mortalidad a 10 años.⁴

HTA resistente

Sólo la mitad de los hipertensos tratados se encuentran controlados según los objetivos establecidos de PA. Se considera que un paciente es resistente o refractario cuando la PA se mantiene por arriba de las metas ($\geq 140/90$ mm Hg) a pesar de la adecuada adhesión a un tratamiento que incluya un estilo de vida saludable y una combinación de 3 fár-

macos antihipertensivos en dosis plenas toleradas, con diferentes mecanismos de acción, incluido un diurético. En EE.UU. también se incluye en esta categoría a pacientes hipertensos que requieren 4 fármacos antihipertensivos para el control de su PA.^{1,4,5}

La prevalencia de HTA resistente varía entre 5% en la práctica general y 20% en centros de derivación cardiológica. Se estima que su prevalencia alcanza a 30 millones de hipertensos en EE.UU. y a 1 millón en la Argentina.^{1,6}

Bases fisiopatológicas de la intervención sobre el sistema nervioso simpático renal

El sistema simpático renal está implicado en la patogénesis de la HTA por medio de la secreción de renina y el aumento de su actividad plasmática, lo que conduce a la retención de sodio y agua.^{7,8}

Los nervios eferentes renales acompañan a la arteria renal en el hilio y en todas sus ramificaciones y llega a casi todas las áreas renales, incluidos los vasos, los túbulos y los complejos yuxtaglomerulares, donde intervienen activamente en la regulación del tono vascular, la reabsorción de sodio y la secreción de renina, respectivamente. La activación de estos nervios aumenta la producción de noradrenalina en los terminales nerviosos lo que provoca, además, que los receptores $\beta 1$ adrenérgicos aumenten la secreción de renina, lo que da como resultado un aumento de la vasoconstricción renal, con disminución del flujo e incremento de la reabsorción de agua y sodio.⁹ Los terminales nerviosos aferentes se encuentran también en cada estructura renal y en la pelvis. Los mecanorreceptores transmiten información acerca de la presión hidrostática a nivel de la pelvis, la presión arterial y la presión venosa.

Los quimiorreceptores detectan cambios a nivel del intersticio renal y fundamentalmente son activados por la isquemia. Estas vías aferentes transmiten sus estímulos a los centros simpáticos del sistema nervioso central y asumen un papel muy importante en la regulación del sistema nervioso simpático cuyo impacto es sistémico y no sólo local, fundamental en varias formas de HTA, especialmente en la HTA resistente, y se encuentra íntimamente relacionado con alteraciones metabólicas y compromiso de órganos blanco cardiovasculares.

La accesibilidad anatómica de la red neuronal simpática localizada en un 90% a 2.5 mm del *lumen* en la adventicia de los vasos renales, el 70% de ellas a 1.5 mm del *ostium*, y su especial sensibilidad a la radiofrecuencia favorecen la utilización de los dispositivos por vía endovascular.

Los mecanismos por los cuales la desnervación simpática renal reduciría la PA son complejos pero podrían considerarse los siguientes:¹⁰⁻¹²

- Reducción de las señales eferentes y aferentes simpáticas renales.
- Reducción de la respuesta de noradrenalina a estímulos renoaferentes.
- Natriuresis (progresiva disminución del contenido de Na).
- Incremento del flujo sanguíneo renal.
- Reducción de la actividad de renina plasmática.
- Disminución de la actividad simpática sistémica con reseteo de la regulación de la PA central.
- Regresión del tono vasoconstrictor y del remodelado vascular.¹¹

Evidencias clínicas acerca de la desnervación simpática renal

La desnervación renal no es un procedimiento nuevo. La simpacitectoria quirúrgica como intervención a cielo abierto fue utilizada para el abordaje de pacientes con HTA maligna.¹³ Existen informes que demostraron beneficio y en estudios clínicos se ha descrito mejora de los niveles de PA¹⁴ y de la función renal, disminución de la tasa de eventos cardíacos y cerebrovasculares y de la masa ventricular izquierda.

Sin embargo, las dificultades relacionadas con el riesgo de una cirugía a cielo abierto, la complejidad (incluida la sección de los nervios esplácnicos) y la mala tolerancia del método hicieron que se perdiera el interés por continuar con su desarrollo.

La actual desnervación simpática renal (DSR) presenta una serie de mejoras significativas y ventajas sobre la simpacitectoria radical que se realizaba antiguamente. La ablación simpática renal se logra introduciendo un catéter de ablación por radiofre-

cuencia en forma selectiva en ambas arterias renales. Es un procedimiento localizado, mínimamente invasivo y sin efectos secundarios sistémicos. En el primer estudio presentado por Sobotka y cols.¹⁷ que incluyó 50 pacientes con HTA resistente, sólo se produjeron dos efectos adversos (una disección de la arteria renal y un pseudoaneurisma en la arteria femoral), ambas complicaciones relacionadas con la técnica percutánea y no con la ablación por radiofrecuencia, y no se comprobaron, hasta después de dos años de seguimiento, complicaciones en las arterias renales como la aparición de estenosis.

Hace muy poco tiempo se presentó un segundo estudio, el Simplicity HTN-2.¹⁸ Esta investigación multicéntrica, prospectiva y aleatorizada se realizó con el objetivo principal de evaluar los cambios en la PAS de consultorio a los 6 meses de efectuado el procedimiento, en comparación con un grupo control al que no se le realizó la desnervación simpática. En el grupo con DSR, la PAS/PA diastólica (PAD) disminuyó en 32/12 mm Hg, respectivamente, mientras que en el grupo control no se comunicaron cambios significativos con respecto al valor basal (0/1 mm Hg). A los 6 meses se mantuvo una diferencia significativa entre los grupos (reducción de 33/11 mm Hg, PAS/PAD, en los tratados con DSR). En el 84% de los pacientes sometidos a DSR se constató un descenso de al menos 10 mm Hg en la PAS, mientras que este objetivo se alcanzó solo en el 35% del grupo control. En el subgrupo de pacientes desnervados que fueron evaluados con monitorización ambulatoria de la PA de 24 h, la caída del promedio diario de la PA fue de 11/7 mm Hg, mientras que no se observó reducción en el grupo que sólo tuvo tratamiento médico. No se verificaron modificaciones significativas en la función renal medida por creatinemia, cistatinemia C, estimación del filtrado glomerular y albuminuria en el período inmediato o en el seguimiento.

No se produjeron complicaciones graves relacionadas con el procedimiento o con el dispositivo y la aparición de eventos adversos no difirió entre los grupos.

Indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones

Presencia de HTA resistente al tratamiento en individuos sin criterios de exclusión.

Contraindicaciones

No sería un candidato para realizarse el procedimiento todo paciente que, ante la presencia de HTA resistente, presente alguno de los siguientes criterios:

- Edad < 18 años.
- Embarazo.

- HTA secundaria, seudoresistencia o HTA secundaria a efectos presores externos.
- Intervenciones previas sobre las arterias renales (stent o angioplastia previa).
- Estenosis en alguna de las arterias renales > 30%.
- Presencia de múltiples arterias renales principales, aneurisma de arteria renal o aórtico.
- Arterias renales de menos de 4 mm de diámetro o menores de 20 mm de extensión. Estos criterios aplican para el dispositivo utilizado en los estudios Simplicity I y II.
- Displasia fibromuscular de arterias renales.
- Enfermedad renal crónica con índice de filtrado glomerular < 45 ml/min/1.73 m².
- Antecedente de IAM, angina de pecho inestable o accidente cerebrovascular en los seis meses anteriores.
- Incremento del riesgo de sangrado (diátesis hemorrágica, trombocitopenia, anemia grave).
- Diabetes tipo 1 (debido a que no existen datos hasta la fecha acerca de la eficacia en esta situación).

Evaluación de nuevas indicaciones

Se mencionan solamente con el objetivo de la presente actualización y guía ya que se hallan en revisión nuevas indicaciones del procedimiento que incluyen a la apnea de sueño, la diabetes de tipo 2 y la insulinoresistencia y la insuficiencia cardíaca.

Metodología de estudio y selección de pacientes

Todo paciente supuestamente portador de una HTA resistente deberá cumplir el siguiente protocolo de selección. Se recomienda que éste sea efectuado por un especialista o un centro especializado en HTA.

Criterios de selección

Verificar que el paciente es portador de una HTA resistente, para lo cual se recomienda:

- a. Examen clínico completo que tienda a verificar los valores de PA y pesquisar sobre posibles síntomas/signos sugestivos de HTA secundaria.
- b. PA en consultorio ≥ 140 o 90 mm Hg (medida según Normas de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial).¹ Se aclara que la información de los estudios Simplicity proviene del tratamiento de pacientes con PAS > 160 mm Hg o > 150 mm Hg en sujetos diabéticos.
- c. MAPA 24 h que confirme la resistencia al tratamiento (promedio diurno $\geq 135/85$ mm Hg).
- d. Descartar HTA secundaria.

- e. Verificar adhesión al tratamiento.
- f. Descartar otras causas de seudoresistencia.
- g. Verificar tratamiento antihipertensivo adecuado (dosis-combinaciones).

Estudios a solicitar

Una vez verificado y descartado lo anterior, se procederá a solicitar:

a. *Laboratorio basal*: hematocrito, recuento leucocitario, glucemia en ayunas, creatinina sérica, filtrado glomerular estimado (formula MDRD), uricemia, ionograma, orina completa, cociente albumina/creatinina en orina.

b. *Evaluación anatómica de las arterias renales* (angiotomografía, angiorrsonancia, arteriografía). Su objetivo es estudiar la anatomía de las arterias renales para identificar las alteraciones que podrían contraindicar la técnica.

Técnica

- a. La intervención debe ser realizada en una sala de intervenciones endovasculares con monitoreo ecocardiográfico y hemodinámico con todos los elementos para el manejo de emergencias cardiovasculares.
- b. El procedimiento se realiza por vía percutánea a través de un acceso femoral a nivel de la ingle con la técnica de punción habitual para procedimientos endovasculares, con un introductor de 6 F.
- c. Premedicación con ansiolíticos (ansiólisis: midazolam más fentanilo) minutos antes de la primera ablación. Se recomienda la asistencia de un anestesiólogo ya que es un procedimiento que provoca dolor abdominal o lumbar que puede asociarse con reacciones vagales como náuseas, vómitos, hipotensión y bradicardia.
- d. Oxigenación con control de saturación durante el procedimiento.
- e. Anticoagulación: heparina con tiempo de coagulación activado > 250 segundos.
- f. Vasodilatación a través del catéter guía antes de comenzar la ablación en cada arteria (nitroglicerina 200 gamas).
- g. Puede existir más de una arteria renal por riñón y puede realizarse la ablación en múltiples arterias pero se recomienda no realizar el procedimiento en vasos de menos de 4 mm de diámetro.
- h. La punta del catéter de desnervación se dirige mediante un control manual proximal, lo cual permite una aplicación circunferencial a nivel de las arterias renales. Se recomiendan de 4 a 6 ablaciones en forma espiralada desde

la bifurcación distal de la arteria renal y evitar el *ostium*. Se sugiere realizar aplicaciones de energía de radiofrecuencia en un margen > 0.5 mm entre los sitios con una duración de 2 minutos cada una.

- i. Se controla la impedancia (indicador del contacto tisular) para asegurar el buen contacto con la pared arterial (300 a 350 Ω). La cantidad de energía es regulada por medio de sensores de temperatura, ubicados a nivel de la punta del catéter, con el fin de evitar lesión por sobrecalentamiento y daño endotelial. Si bien el sistema es similar al utilizado en el tratamiento de las arritmias, la energía utilizada para la ablación simpática renal es significativamente menor (5 a 8 Watts frente a 30 a 55 W).
- j. Terminado el procedimiento debe realizarse una nueva arteriografía renal para documentar la integridad de ésta y descartar daños inducidos por el catéter de ablación o el catéter guía. El introductor arterial es removido de forma convencional y se logra hemostasia por compresión manual o por algún dispositivo de cierre percutáneo.

Otros sistemas de DSR

Existen otras técnicas en uso y en evaluación para la DSR. Debemos esperar soportes científicos adecuados para determinar la factibilidad y seguridad en el uso de cada uno de ellas.

Ablación por radiofrecuencia:

- a) St. Jude EnligHTN: Catéter de multiablación (4 a 8 electrodos).
- b) Vessix V2: Balón con electrodos de oro y termistores montados en el exterior.
- c) OneShot System™: Balón con electrodo helicoidal con orificios de enfriamiento.

Ablación por ultrasonido:

- a) Catéter PARADISE (ReCor Medical): Balón con transductor cilíndrico (25 a 30 W).
- b) Cardiosonic TIVUS system: catéter ultrasónico de alta intensidad.
- c) Kona technology: ultrasonido externo de baja intensidad focalizada.

Ablaciones farmacológicas:

- a) Catéter de microinfusión Bullfrog: Balón con microagujas (inyección de guanetidina).
- b) Balón con orificios de infusión de vincristina.

Seguimiento

Los pacientes seleccionados para esta intervención requieren una observación en internación durante 24 horas posprocedimiento en un área de cuidados coronarios o cuidados intensivos.

Se enumeran a continuación las recomendaciones para su evaluación durante el seguimiento.

Seguimiento intrahospitalario y a los 7 días

- a. Control de signos vitales.
- b. Control de función renal (creatinina, ácido úrico, ionograma).
- c. Revisión de tratamiento antihipertensivo.
- d. Control habitual de acceso vascular.

Seguimiento a los 30, 90, 180 y 360 días del alta

- a. Control de la PA por los métodos habituales.
- b. Laboratorio para valoración de función renal.
- c. MAPA 30, 90, 180 y 365 días.
- d. Verificar las modificaciones en el requerimiento de la cantidad y dosis de fármacos antihipertensivos.
- e. Estudios de imágenes (resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada multicorte) a los 180 días. Si es anormal se repite 60 días después.

Limitaciones

La DSR ha demostrado ser una técnica segura y eficaz para el tratamiento de la HTA resistente. Esta técnica reduce en forma significativa las cifras de PA, sin mayores efectos adversos hasta el momento. Sin embargo, existe una serie de situaciones que merece ser analizada:

- a. No existe un criterio estricto de éxito del procedimiento mediante el cual se pueda afirmar que la DSR ha sido suficiente. Contar con estos datos podría facilitar la comprensión de la tasa de respondedores y no respondedores, por ejemplo, además de mejorar la comprensión de la respuesta fisiopatológica a la intervención.
- b. En algunas experiencias se ha registrado estenosis arterial renal en el seguimiento. En los seguimientos de los estudios Symplicity no se han informado estos problemas.
- c. El número actual de pacientes sometidos al procedimiento en el marco de un estudio clínico aleatorizado y publicado es aún reducido.
- d. El seguimiento a largo plazo se ha llevado a cabo en un número limitado de pacientes.
- e. No se ha evaluado correctamente la presencia de HTA de consultorio como tampoco la adhesión al tratamiento antes de efectuado éste.

Bibliografía

1. Ingaramo R, Alfie J, Bellido C, Bendersky M, Carbajal H, Colonna L, y cols. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial.
2. Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M, y cols. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens* 28:24-34, 2010.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42(6): 1206-1252, 2003.
5. Calhoun D, Jones D, Textor S, Goff D, Murphy T, Toto R, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 117:510-526, 2008.
6. Kaplan N, Sica D. Resistant Hypertension. *Hypertension Primer*. Fourth Edition. Chapter C 106:348-350, 2008.
7. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 19:2063-2070, 2001.
8. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiological Reviews* 77(1):75-197, 1997.
9. Kopp UC, DiBona GF. The neural control of renal function in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Seldin G, Giebisch G, Eds., Raven Press, New York, NY, USA, 3rd edition; 2006. Pp. 981-1006.
10. Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 70(5):735-749, 1992.
11. Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension. *The American Journal of Medicine* 4(5):744-759, 1948.
12. Papademetriou V, Doulas M, Tsioufis K. Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Difficult-to-Control or Resistant Hypertension. *Int J Hypertension*. Volume 2011 (2011), Article ID 196518, 8 pages doi:10.4061/2011/196518
13. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet* 373(9671):1275-1281, 2009.
14. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* 376(9756):1903-1909, 2010.

Conflictos de intereses

La Dra. Kotliar es asesora médica de Medtronic, SA.

Predictores de hipertensión arterial enmascarada en pacientes hipertensos en tratamiento: una asociación interesante con la hipertensión ortostática

Autor: Dr. Gabriel Waisman

Institución: Jefe de Servicio de Clínica Médica, Jefe de Sección Hipertensión Arterial, Hospital Italiano; Ex presidente de la SAHA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Gabriel D. Waisman describe para SIIC su artículo **Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension**. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS, Alfie J, Rada MA, Morales MS, Galarza GR, Waisman GD, editado en *American Journal of Hypertension* doi: 10.1093/ajh/hpt036. Publicado en línea: 12 de marzo de 2013. La colección en papel de *American Journal of Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2013. Indizada por EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE, Scopus y *SIIC Data Bases*.

En este estudio, la hipertensión arterial enmascarada (HTE) detectada por monitorización domiciliar de la presión arterial (MDPA) fue un fenómeno frecuente entre los pacientes hipertensos en tratamiento con presión arterial (PA) de consultorio aparentemente bien controlada y se asoció con edad avanzada, antecedentes de enfermedad vascular periférica (EVP), niveles más elevados de presión arterial sistólica (PAS) e hipertensión arterial ortostática (HOT), mientras que el consumo moderado de alcohol demostró ser un factor de protección.

La prevalencia de HTE encontrada fue coincidente con algunos estudios que evaluaron una población similar^{1,2} y menor que en otros.³

En cuanto a los predictores de HTE, la edad ha sido evaluada en varios estudios con resultados contradictorios: en el *PAMELA Study*⁴ por ejemplo, la prevalencia de HTE disminuyó de manera constante entre los 25 y 74 años de edad; el *AGATE Study*⁵ mostró diferencias en la prevalencia entre los quintiles de distribución de la edad, mientras que en el *SHEAF* y en el *Finn Home Study*^{1,6} la edad avanzada fue un determinante independiente de la HTE.

Algunos estudios han encontrado una asociación entre HTE e índice de masa corporal, consumo

de tabaco,^{6,7} diabetes mellitus, sexo masculino,^{6,8} mientras que otros, incluido este estudio, han fracasado en encontrar tal asociación.

Se ha demostrado que el incremento de la PAS en el consultorio se asociada con la HTE.^{6,9,10} En el *Finn Home Study*⁶ y en el *SHEAF*,¹ la probabilidad de HTE aumentó en relación con la PAS medida en el consultorio, mientras que en un estudio compuesto por 1 488 pacientes hipertensos¹¹ una PAS < 125 mm Hg tuvo un valor predictivo negativo para la HTE (riesgo relativo [RR] = 0.84, intervalo de confianza [IC] 95% = 0.75 a 0.94). Varios estudios utilizaron un esfigmomanómetro de mercurio para medir la PA de consultorio^{1,6,9} con sesgo del observador elevado y un dispositivo oscilométrico automático para la medición de la PA en la casa, lo cual puede haber generado datos conflictivos para la comparación.

Aproximadamente el 80% de los pacientes que sufren de EVP tienen hipertensión arterial (HTA), y el control de factores de riesgo es menor en los pacientes con EVP que en aquellos con enfermedad coronaria o cerebrovascular.¹² Las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes vasculares hace hincapié en la importancia de examinar y tratar la HTA.¹³ Sin embargo, los métodos que se deben uti-

lizar para medir la PA no han sido bien establecidos. Este estudio mostró que la EVP fue un predictor de HTE, lo que significa que el uso de mediciones de PA en el consultorio para determinar el control de la HTA en estos pacientes puede subestimar el riesgo cardiovascular. Una posible explicación para esto es que en esta población de edad avanzada, la EVP puede ser la consecuencia tardía de los factores de riesgo clásicos asociados con HTE, como el tabaquismo.

Uno de los hallazgos más trascendentes de este estudio es que la detección de HOT en el consultorio puede ayudar a identificar a los sujetos en situación de riesgo de HTE. Algunos individuos hipertensos tienen hiperreactividad adrenérgica al estrés ortostático, lo que lleva a un aumento de la resistencia vascular y de la PA¹⁴ que posiblemente explican los hallazgos, aunque la falta de las mediciones hematólogicas de la actividad del sistema nervioso simpático constituye una limitación en este estudio.

Se utilizó la definición de HOT del *Cardia Study*.¹⁵ En el estudio HARVEST¹⁶ las personas con exagerada respuesta ortostática en el consultorio tuvieron mayor PA en las mediciones de la PA ambulatoria.

La medición de pie en el consultorio es una herramienta fácil de aplicar y es útil para suponer HTE en hipertensos aparentemente bien controlados.

Como resumen, los resultados sugieren que la HTE es un cuadro frecuente en pacientes hipertensos bajo tratamiento con PA bien controlada en el consultorio y el MDPA es muy aconsejable para detectar este fenómeno. Ciertos parámetros clínicos como la edad avanzada, los antecedentes de EVP y una PAS ligeramente elevada pueden ayudar a aumentar la presunción de HTE. Además, la medición en posición de pie de la PA es una maniobra simple y la elevación de la PAS puede constituir un nuevo predictor de HTE que debe evaluarse de forma sistemática.

Bibliografía

1. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of masked hypertension detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 291:1342-1349, 2004.
2. Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Inoue R, Oikawa T, Komai R, Murai K, Horikawa T, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: from the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit* 10:311-316, 2005.
3. Sakaguchi K, Horimatsu T, Kishi A, Ohnishi Y, Koike T, Fujisawa T, Maeda M. Isolated home hypertension in the morning is associated with target organ damage in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 12:225-231, 2005.
4. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 13:1377-1390, 1995.
5. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 69:406-411, 2006.
6. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Mattila AK, Jula AM. Determinants of masked hypertension in the general population: the Finn Home study. *J Hypertens* 29:1880-1888, 2011.
7. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TJ, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 131:564-572, 1999.
8. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 19:651-654, 2004.
9. Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Oikawa T, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. *J Hypertens* 23:1653-1660, 2005.
10. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, Genes N, Vaisse B, Chatellier G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 24:2365-2370, 2006.
11. Ungar A, Pepe G, Monami M, Lambertucci L, Torrini M, Baldasseroni S, Tarantini F, Marchionni N, Masotti G. Isolated ambulatory hypertension is common in outpatients referred to a hypertension centre. *J Hum Hypertens* 18:897-903, 2004.
12. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, Goto S, Rother J, Steg PG, Hirsch AT. REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis* 204:e86-e92, 2009.
13. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 24:1601-1610, 2003.
14. Buddineni JP, Chauhan L, Ahsan ST, Whaley-Connell A. An emerging role for understanding orthostatic hypertension in the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* 1:113-122, 2011.
15. Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR Jr, Bild DE, Kiefe CI, Hulley SB. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA study. *Mayo Clin Proc* 78:951-958, 2003.
16. Vriz O, Soon G, Lu H, Weder AB, Canali C, Palatini P. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension?: an insight from the HARVEST study. *Am J Hypertens* 10:546-551, 1997.

Actividad renal del péptido natriurético atrial en ratas espontáneamente hipertensas: el papel del óxido nítrico como mediador clave

Autor: Dra. María de los Ángeles Costa

Institución: Bioquímica, Profesora Adjunta, Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Investigadora Adjunta, IQUIMEFA-CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

María de los Ángeles Costa describe para SIIC su artículo **Renal actions of atrial natriuretic peptide in spontaneously hypertensive rats: the role of nitric oxide as a key mediator**. Elesgaray R, Caniffi C, Savignano L, Romero M, Mac Laughlin M, Arranz C, Costa MA, editado en *American Journal of Physiology Renal Physiology* 302:F1385-F1394, 2012. La colección en papel de *American Journal of Physiology Renal Physiology*, ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2013. Indizada por PubMed, BIOSIS Previews y **SIIC Data Bases**.

La presión arterial está influenciada por varios factores vasoactivos que participan en el control de la función renal, cuyo desequilibrio es clave en la aparición de la hipertensión arterial. Entre estos factores se encuentran el óxido nítrico (NO) y el péptido natriurético atrial (ANP), importantes por sus efectos hipotensor, diurético y natriurético. En consecuencia, alteraciones en estos dos sistemas podrían estar implicadas en la aparición y el mantenimiento de la hipertensión arterial.

En estudios anteriores hemos demostrado que el ANP ejerce sus efectos cardiovasculares, al menos en parte, por medio de la activación de la NO sintasa (NOS).

Las ratas espontáneamente hipertensas (REH) constituyen un modelo genético de hipertensión que muestra disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo, predominio de factores vasoconstrictores y disminución de la biodisponibilidad de NO. Por otra parte, las REH muestran altos niveles plasmáticos de ANP y una expresión aumentada del receptor NPR-A, asociada con un aumento en la producción de GMPc. Estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado que la respuesta de la NOS cardiovascular al ANP está disminuida

en REH. Dados estos antecedentes y la existencia de un vínculo entre el NO y el ANP y el papel del riñón en la regulación de la presión arterial, suponemos que las alteraciones en la interacción entre ambos sistemas están involucradas en la aparición y el mantenimiento de niveles altos de presión arterial en este modelo experimental de hipertensión. Teniendo en cuenta esta hipótesis, en el presente estudio nos propusimos investigar los efectos del ANP sobre el sistema del NO en REH mediante el estudio de los cambios en la actividad y la expresión de la NOS renal en respuesta a la infusión de péptido. También fueron estudiadas las vías de señalización implicadas en la interacción entre el ANP y la NOS e identificados los receptores de los péptidos natriuréticos y las isoformas de la NOS involucradas.

Métodos

Estudios in vivo

Se infundieron REH y controles normotensos Wistar Kyoto (WKY) con solución salina (0.05 ml/min) o ANP (0.2 µg/Kg.min). Se midió la actividad de la NOS en médula y corteza renales y se evaluó la expresión de las diferentes isoformas de la enzima (iNOS, eNOS, nNOS).

Estudios in vitro

Se determinó la actividad de la NOS renal inducida por el ANP en presencia de: inhibidores de la iNOS y de la nNOS, bloqueantes de los receptores natriuréticos NPR-A/B e inhibidores de la proteína Gi y de la calmodulina.

Resultados

La actividad renal de la NOS fue mayor en REH que en WKY. El ANP aumentó la actividad de la enzima en ambos grupos, pero dicha activación fue menor en REH que en WKY. El péptido no afectó la expresión de las isoformas de la NOS. La actividad de la enzima inducida por el ANP no fue modificada por los inhibidores de la iNOS y de la nNOS. Tanto el bloqueo de los receptores NPR-A/B como la inhibición de la calmodulina, de la proteína Gi, o de ambas redujeron la estimulación de la NOS inducida por el ANP en el riñón.

Conclusiones

Nuestros resultados han demostrado que los efectos renales del ANP están mediados, al menos en parte, por su interacción con el sistema NO. La isoforma de la NOS involucrada es la endotelial y su activación está mediada por la interacción del ANP con los receptores NPR-A o C. La respuesta disminuida del sistema del NO al ANP en animales hipertensos podría participar en el mantenimiento de los niveles altos de presión arterial en este modelo de hipertensión.

El ANP aún no ha encontrado un papel en los tratamientos farmacológicos de la hipertensión arterial y enfermedades asociadas. Explicar los mecanismos moleculares en modelos de hipertensión arterial y su relación con otros sistemas de regulación, como el sistema de NO contribuirá al surgimiento de nuevas estrategias terapéuticas.

¿Una nueva forma de medir la presión arterial?

Autor: Dr. Walter Espeche

Institución: Médico, Jefe de Sala del Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario Gral. San Martín, La Plata, Argentina

Tradicionalmente, la presión arterial (PA) fue medida manualmente en el consultorio; sin embargo, varias décadas atrás y como consecuencia de la evolución natural de la sociedad y los progresos de la ciencia, han comenzado a implementarse las mediciones de PA fuera del consultorio, ya sea con monitoreo de la PA domiciliario o ambulatorio, a partir de lo cual se describieron dos nuevas categorías de PA: hipertensión arterial (HTA) de guardapolvo blanco e HTA enmascarada.

Recordemos que cuando nos referimos a la medición de la PA en consultorio existen dos posibilidades de realizarla: mediante el método tradicional, lo cual implica la intervención de un médico que realiza la toma en forma manual, o con la ayuda de aparatología automática validada internacionalmente. Estas mediciones pueden llevarse a cabo tanto por un médico, un enfermero o el propio paciente. Sin embargo, pese a que dichos métodos para medir la PA tienen características diferentes, los valores de corte para definir HTA son iguales.

El trabajo de Myers es una revisión de estudios previos en los cuales se ha demostrado que las mediciones de la PA en el consultorio realizadas por métodos automáticos presentan valores de PA sistólica (PAS) y PA diastólica (PAD) 10/5 mm Hg, respectivamente, menores que las mediciones de PA en consultorio mediante las técnicas tradicionales.

En el año 2000, uno de los primeros estudios realizado por Marks demostró que mediciones de PA en el consultorio realizadas por el propio paciente utilizando aparatos automáticos tienen buena correlación con las mediciones ambulatorias diurnas. Vale aclarar que tanto en dicho estudio como en trabajos posteriores efectuados con características y resultados similares se llevaron a cabo 5 mediciones separadas por intervalos de 2 minutos.

Posteriormente, el estudio de Beckett y Godwin demostró en una población general de alrededor de 500 individuos una correlación similar entre las mediciones automáticas de consultorio con las ambulatorias diurnas (PAS, $r = 0.57$; PAD, $r = 0.61$).

Por lo anteriormente mencionado se puede inferir que la utilización de estas nuevas estrategias de mediciones de la PA en el consultorio disminuiría el efecto de alarma-ansiedad que produce el solo hecho de que alguien esté observando al individuo mientras se realiza la medición de PA.

A manera de conclusión, hacemos referencia a que las mediciones de PA automáticas en el consultorio tienen la ventaja de disminuir el efecto del guardapolvo blanco, en comparación con las mediciones manuales en el mismo ámbito.

Comentario realizado por el **Dr. Walter Espeche** sobre la base del artículo *Automated office blood pressure*, de los autores Myers MG, Godwin M, integrantes de la Division of Cardiology, Schulich Heart Centre, Toronto, Ontario, Canadá.

El artículo original fue editado por *Canadian Journal of Cardiology* 28(3):341-6, 2012.

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con una dieta mediterránea

Autor: Dr. Carlos E. March

Institución: Médico, Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario Interzonal General San Martín; Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

Según el ensayo clínico español¹ que aquí se comenta, la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos reduce los eventos cardiovasculares respecto a una dieta hipograsa. Se distribuyeron aleatoriamente 7 447 sujetos de entre 55 y 80 años, sin enfermedad cardiovascular, de alto riesgo, a una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen (1 litro por semana), a una dieta mediterránea suplementada con 30 g diarios de frutos secos (15 g de nueces, 7.5 g de avellanas y 7.5 g de almendras) o a una dieta pobre en grasas (grupo control). Un nutricionista asesoró a los participantes acerca de los alimentos aconsejados y desaconsejados, sin indicarse una dieta específica, restricción calórica, ni promoción de actividad física. El estudio fue interrumpido a los 4.8 años al observarse una reducción del riesgo relativo del 30% del criterio principal combinado –infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte de causa cardiovascular– en los grupos de dieta mediterránea. La reducción del riesgo absoluto fue de 3 eventos cardiovasculares por cada 1 000 personas-año. Hubo una tendencia a la reducción en cada uno de los componentes de la variable principal, aunque sólo el riesgo de ictus alcanzó significación estadística, probablemente por la interrupción temprana de la investigación. La única diferencia entre las tres ramas fue el porcentaje aportado por los diferentes subtipos de grasa, por lo que el aceite de oliva y las frutas secas constituirían los responsables principales de los beneficios observados en los individuos que siguieron la dieta mediterránea. La incidencia de eventos muy baja, 11.2 por cada 1 000 personas por año en el grupo control, se debió probablemente a que a estos sujetos sólo se les recomendó reducir el consumo de grasa y la mayoría de ellos siguieron una dieta similar a la mediterránea. Alrededor de un 50% de los participantes eran obesos, porcentaje que no aumentó en los grupos que consumieron aceite de oliva o frutos secos, lo que fue atribuido a la mayor saciedad brindada por las grasas vegetales.

Este trabajo, con la limitación de no poder generalizar los beneficios a cualquier población –los participantes vivían en un país del Mediterráneo y eran de alto riesgo–, en consonancia con trabajos observacionales y ensayos pequeños que describieron el beneficio cardiovascular de la dieta mediterránea y el consumo de grasas vegetales,²⁻⁶ nos brinda la primera evidencia sólida respecto de la disminución de los eventos cardiovasculares. Esta reducción es de una magnitud comparable a la obtenida con fármacos de eficacia probada y prescripción indiscutible, tales como estatinas y antihipertensivos.^{7,8}

Comentario realizado por el **Dr. Carlos E. March** sobre la base del artículo *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*, de los autores Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al., integrantes del Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Madrid, España. El artículo original fue editado por *New England Journal of Medicine* 368:1279-1290, 2013.

Bibliografía

1. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 368:1279-1290, 2012.
2. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 145: 1-11, 2006.
3. Eposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292:1440-1446, 2004.
4. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nuñez-Córdoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 336: 1348-1351, 2008.
5. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition-intervention-randomized trial. *Diabetes Care* 34:14-19, 2011.
6. de Lorgeril M, Salen P, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99:779-785, 1999.
7. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 1, Art. No. CD004816, 2013.
8. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338:b1665, 2009.

La hipertensión de guardapolvo blanco es más riesgosa que la prehipertensión

Autor: Dr. Pedro Forcada

Institución: Médico, Jefe del Laboratorio Vascular No Invasivo, Centro de Hipertensión, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

El artículo de Sung SH y col.¹ plantea una comparación entre dos situaciones extremadamente frecuentes en los comienzos de la hipertensión arterial: la hipertensión limítrofe y la hipertensión de guardapolvo blanco (HTGPB).

En estas dos situaciones la definición del tratamiento se basa en la presencia de lesión de órgano blanco y varios estudios han mostrado que ambas muestran un riesgo cardiovascular mayor que el de pacientes normotensos, pero inferior al de los que presentan hipertensión arterial sostenida.

Sin embargo, desde el punto de vista clínico es evidente que se trata de situaciones completamente diferentes y probablemente tienen distintos sustratos fisiopatológicos.

En este estudio, los investigadores analizaron un grupo de 1 257 pacientes, seleccionados entre 2 230 individuos que concurren a realizarse un control de salud que incluía control de presión, variables indicativas de síndrome metabólico e indicadores de lesión de órgano blanco, como ser hipertrofia ventricular, y parámetros indicadores del estado de la estructura y la función vascular (espesor íntima-media [EIM], velocidad de onda de pulso [VOP] carótido-femoral y ondas de reflexión y aumentación aórticas) y la función renal (filtrado glomerular).

Los pacientes debían contar con datos de un estudio de monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) y no presentar enfermedad cardiovascular o recibir medicación cardiovascular. Los participantes fueron divididos según los hallazgos de la PA en consultorio y del MAPA en normotensos (n = 250 [20%], PA < 120/80 mm Hg, MAPA < 135/85 mm Hg), prehipertensos (n = 318 [25%], PA > 120/80 mm Hg y < 140/90 mm Hg, MAPA < 135/85 mm Hg), con HTGPB (n = 153 [12%], PA > 140/90 mm Hg y MAPA < 135/85 mm Hg) e hipertensos sostenidos (n = 536 [43%], MAPA > 135/85 mm Hg).

Los pacientes fueron seguidos desde 1993 a diciembre de 2007 utilizando el registro de defunciones nacional para las provincias chinas de Pu-Li y de Kinmen, en Taiwán, con la clasificación de los eventos según los códigos de ICD 9, correspondientes al rango de enfermedad cardiovascular (390 a 459).

Es importante destacar entre los investigadores al Dr. Edward Lakatta, director del Laboratorio de Ciencia Cardiovascular del Instituto Nacional del Envejecimiento de los EE.UU. (Programa de Investigación Intramural de Baltimore, MD), un experto con larga trayectoria en investigación del envejecimiento, en particular a nivel cardiovascular.

Respecto al estudio, tanto el tratamiento de la muestra de pacientes como el análisis estadístico sistemático y escalonado son prolijos y permiten equilibrar grupos muy diferentes en sus características basales para analizar parámetros que podrían ser afectados por éstas.

Los investigadores distinguen entre el efecto de guardapolvo blanco (la cantidad de milímetros de mercurio de diferencia entre el consultorio y el MAPA) y analizan los factores relacionados con él y la división de los sujetos de acuerdo con el comportamiento de su presión en ambas situaciones, denominada HTGPB.

Una primera observación de esta cohorte muestra que los pacientes con HTGPB eran mayores, tenían mayor masa corporal y mayor alteración de los parámetros indicadores de lesión de órgano blanco cardíaco, renal y vascular.

Desde el punto de vista de la rigidez vascular (VOP, ondas de aumentación y onda aórtica retrógrada), incluso los pacientes con HTGPB eran indistinguibles de aquellos con hipertensión sostenida.

Al aplicar el modelo de regresión logística progresiva múltiple (*stepwise logistic regression*), los parámetros que mejor se correlacionaron con el efecto de guardapolvo blanco fueron la edad, el sexo masculino, los niveles de glucosa, el índice de masa del ventrículo izquierdo, la variabilidad de la frecuencia de

24 horas, la VOP y la onda central aórtica retrógrada. En particular, este último parámetro representaba un 90% del modelo para explicar el efecto de guardapolvo blanco.

Cuando se estudió a los pacientes según fueran hipertensos limítrofes, con HTGPB o sostenida, el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, tomando a los normotensos como riesgo proporcional = 1, era similar y el más alto para la HTGPB y la hipertensión sostenida.

Al separar a los pacientes con HTGPB según el valor de la onda central retrógrada en aquellos con un valor menor de 17 mm Hg y otros con un valor mayor que este límite, los primeros no se diferenciaban de los prehipertensos, mientras que los segundos eran indistinguibles en cuanto al riesgo cardiovascular de los hipertensos sostenidos.

Los autores concluyen que el fenómeno de la onda retrógrada aórtica sería un indicador de envejecimiento vascular acelerado y esto sería más común en los pacientes con HTGPB.

Al revisar el trabajo se pueden extraer varias reflexiones: a) es la primera vez que se demuestra que el riesgo de la HTGPB supera el de la hipertensión limítrofe. Esto coincide con una publicación reciente de Mancia y cols. con los mismos hallazgos en el estudio PAMELA;² b) se identifica un indicador de rigidez arterial que está asociado con el aumento del riesgo cardiovascular en la HTGPB; c) este hallazgo explicaría el aumento de la morbimortalidad en el grupo de HTGPB con rigidez arterial casi al nivel de los pacientes hipertensos sostenidos y de dos a tres veces más que en los pacientes normotensos.

Comentario realizado por el **Dr. Pedro Forcada** sobre la base del artículo *White coat hypertension is more risky than prehypertension: important role of arterial wave reflections*, de los autores Sung SH, Cheng HM, Wang KL, Yu WC, Chuang SY, Ting CT, Lakatta EG, Yin FCP, Chou P, Chen CH, integrantes de la Division of Health Services and Preventive Medicine, Institute of Population Health Sciences, School of Medicine, University of Dundee, Escocia, Reino Unido.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 61:1364-1353, 2013.

Bibliografía

1. Sung SH, Cheng HM, Wang KL, Yu WC, Chuang SY, Ting CT, Lakatta EG, Yin FCP, Chou P, Chen CH. White Coat Hypertension Is More Risky Than Prehypertension: Important Role of Arterial Wave Reflections. *Hypertension* 61:1364-1353, 2013.
2. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, Grassi G. Long-Term Prognostic Value of White Coat Hypertension: An Insight From Diagnostic Use of Both Ambulatory and Home Blood Pressure Measurements. *Hypertension* 62:168-174, 2013.

La pesquisa funcional permite identificar miARN que inducen regeneración cardíaca

Autor: Dr. Ernesto Alejandro Aiello

Institución: Biólogo, Investigador Independiente de CONICET, Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP-CONICET, La Plata, Argentina

El corazón de los mamíferos tiene una capacidad de regeneración escasa, debido a que la habilidad de proliferación de los cardiomiocitos desaparece tempranamente luego del nacimiento. Es conocido entonces que el corazón aumenta de tamaño a expensas de la hipertrofia de los miocitos existentes. Como consecuencia de la mínima renovación de los cardiomiocitos durante la vida adulta, es muy limitada la reparación del daño cardíaco mediante la regeneración miocárdica. En este estudio, Mauro Giacca y cols. realizaron una pesquisa de una biblioteca de microARN (miARN) humanos, de acuerdo con su habilidad para inducir proliferación de cardiomiocitos, con el objetivo de identificar potenciales herramientas terapéuticas.

Los miARNA son moléculas de ARN de doble cadena de unos 20 o 30 nucleótidos, unidas por una horquilla o bucle (*loop*). En los últimos años se ha demostrado que estas estructuras son moduladoras postranscripcionales fisiológicas de la expresión génica, ya que interfieren con la traducción de los ARN mensajeros (ARNm). Los miARNA se separan en cadenas simples y una de ellas oficia como secuencia complementaria de los ARNm, lo que lleva a la destrucción de estos. De este modo actúan como represores de la expresión de ciertos genes, efecto que además puede conducir a la estimulación de la expresión de otros genes.

En este trabajo de la Universidad de Trieste, Italia, los autores estudiaron miARN que se encuentran presentes en los cardiomiocitos durante el crecimiento posnatal. Cuarenta de estos miARN incrementaron la síntesis de ADN y la citocinesis (división celular) en cardiomiocitos de ratón. Es decir, lograron inducir con estos miARN proliferación celular de miocitos adultos. Luego emplearon los dos miARN más potentes, hsa-miR-590 y hsa-miR-199a, para evaluar la potencial regeneración cardíaca en el infarto de miocardio inducido en ratones *in vivo*. Tal cual lo postularon, el tratamiento con estos dos miARN condujo a la recuperación estable y casi completa de la función cardíaca de los corazones infartados. Los miARN identificados prometen entonces representar las herramientas más selectivas y eficientes conocidas hasta el momento para combatir las enfermedades cardíacas que conllevan la pérdida de cardiomiocitos viables.

Comentario realizado por el **Dr. Ernesto Aiello** sobre la base del artículo *Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration*, de los autores Eulalio A, Mano M, Dal Ferro M, Zentilin L, Sinagra G, Zacchigna S, Giacca M, integrantes del Molecular Medicine Laboratory, International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Trieste, Italia.

El artículo original fue editado por *Nature* 492:376-384, 2012.