

## Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez" XXI Reunión Científica

Nuevamente se presentan en esta sección para su publicación los artículos seleccionados al Premio "Dr. Luis Moledo", que se otorgaron luego de su presentación oral, realizada el 20 de octubre de 2000 durante la realización de la XXI Reunión Científica del Consejo de Hipertensión, que se llevó a cabo en la ciudad de Mar del Plata entre el 19 y el 21 de octubre de 2000. Es un privilegio que los resúmenes se presenten en la Revista Argentina de Cardiología, dada su difusión en nuestro país y en el exterior. Posteriormente será publicada por este mismo medio la versión completa de los trabajos que recibieron el galardón. Fue merecedor del premio al mejor trabajo de investigación básica en hipertensión el del doctor Miatello y colaboradores, en tanto que el premio al mejor trabajo de investigación clínica fue otorgado al realizado por la doctora Brandani y colaboradores. Aprovechamos este espacio para comunicar a todos los que están interesados en la hipertensión arterial, tanto básicos como clínicos, que se acerquen a las actividades que promueve este Consejo que será dirigido el año próximo por el doctor Enrique Marcó. La cantidad de trabajos que se presentan anualmente demuestra un incremento en el interés que despierta el tema, y la Reunión Anual que permite la discusión y el intercambio productivo de ideas, junto con la instauración del Premio Braun Menéndez a los mejores trabajos presentados durante el Congreso Argentino de Cardiología y con el Subsidio Fasciolo a la Investigación Básica constituyen los puntos más salientes de nuestra actividad, que deseamos se extienda en convocatoria y proyectos.

**Dr. Felipe Ramos**  
DIRECTOR

### RESUMENES

#### **Receptores de glutamato de tipo metabotrópico (mGluRs) en la médula espinal: posible participación en la regulación de la presión arterial (PA)**

*S. M. Celch, M. C. García*

ININFA (CONICET) - Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Buenos Aires

Los mGluRs, caracterizados por estar asociados con proteínas G, se clasifican en los grupos I, II y III. Se analizaron los efectos cardiovasculares producidos por la activación de cada uno de los grupos de mGluRs en la médula espinal de ratas Wistar hembras anestesiadas con pentobarbital. Se colocó un catéter en la arteria femoral para el registro de la PA y otro a nivel T12-L1 para la administración intratecal (IT) de drogas. El agonista I/II trans-ACPD produjo un efecto presor dosis-dependiente (300 nmol:  $19,6 \pm 2,2$  mm Hg;  $n = 7$ ), mientras que el SS-ACPD, un agonista I/II con cierta selectividad por el grupo II de mGluRs, produjo un efecto hipotensor en dosis bajas (150 nmol:  $-15,0 \pm 4,1$  mm Hg;  $n = 7$ ) y un efecto presor en una dosis mayor (300 nmol:  $21,9 \pm 5,7$  mm Hg;  $n = 6$ ). Un agonista específico del grupo II, DCG-IV, produjo sólo hipotensión (1,5 nmol:  $-15,5 \pm 3,3$  mm Hg;  $n = 7$ ). El efecto presor de los

agonistas I/II fue bloqueado por antagonistas selectivos de los grupos I (CGP) y II (MCCG). El MCCG también bloqueó la hipotensión causada por SS-ACPD y por DCG-IV. El L-AP4, un agonista selectivo del grupo III, produjo un aumento de la PA. La respuesta a L-AP4 (300 nmol:  $13,8 \pm 3,6$ ;  $n = 8$ ) fue bloqueada por un antagonista del grupo III, el MAP4. Se sugiere que los mGluRs de los grupos I y III mediarían efectos excitatorios sobre la actividad preganglionar simpática relacionada con el control de la PA, mientras que el grupo II induciría efectos inhibitorios y excitatorios. Los efectos excitatorios mediados por el grupo II se producirían sólo cuando se activan conjuntamente los mGluRs de los grupos I y II.

#### **El efecto hipotensor de la inhibición *antisense* del sistema de la TRH en las SHR no involucra a las hormonas tiroideas: participación de la angiotensina II (AII)**

*S. I. García, A. L. Alvarez, P. I. Porto, V. M. A. Garfunkel, S. Finkielman, C. J. Pirola*

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari (UBA)

Las SHR presentan una hiperactividad presináptica y postsináptica del sistema de la TRH central. Anteriormente

te estudiamos el efecto del bloqueo de este sistema mediante la inyección intracerebroventricular de oligonucleótidos *antisense* (AS) dirigidos contra el precursor de la TRH y observamos que el tratamiento AS disminuye el contenido de TRH diencefálica y la PA sólo en las SHR. Por el contrario, no se observaron cambios en las WKY y los *oligosense* no tuvieron ningún efecto, demostrando la especificidad del tratamiento AS. Para evaluar la posible participación del eje tiroideo en este fenómeno se cuantificaron TSH (RIA), T3 y T4 (ECLIA). El tratamiento AS revirtió los niveles normalmente elevados de TSH en las SHR respecto de las WKY (TSH: WKYc:  $1,5 \pm 0,2$  versus WKYas:  $1,7 \pm 0,3$ ; SHRc:  $4,5 \pm 0,3$  versus SHRas:  $1,5 \pm 0,3$ ,  $p < 0,03$ , ANOVA,  $n = 6$ ), mientras que no tuvo efecto sobre los niveles de T3 ni de T4, que presentaron valores comparables entre ambas cepas (T4: WKY:  $5 \pm 0,4$  versus SHR:  $5,3 \pm 0,5$  y T3: WKY:  $1,3 \pm 0,4$  versus SHR:  $1,1 \pm 0,2$ ). Dado que el sistema de la AII participa activamente en el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión en este modelo, se cuantificó el contenido de AII diencefálica (RIA, pg/mg prot) en estos grupos de animales. Encontramos que el tratamiento AS contra TRH disminuye ( $p < 0,03$ , ANOVA,  $n = 8$ ) el contenido de AII normalmente elevado en las SHR (AII: WKYc:  $8,7 \pm 1,8$  versus WKYas:  $9,5 \pm 2$ ; SHRc:  $32,5 \pm 6,0$  versus SHRas:  $11,5 \pm 2,6$ ).

La TRH participa en la hipertensión de las SHR independientemente del sistema tiroideo. La disminución de AII sugiere que existe una regulación del sistema de la TRH sobre la AII en las SHR nunca descrita antes.

### Influencia del óxido nítrico y del endotelio en la contractilidad del lecho mesentérico de rata. Papel de los eicosanoides

Horacio A. Peredo

Instituto de Investigaciones Farmacológicas, CONICET

En trabajos anteriores se había observado que la prostaglandina (PG)  $F_2\alpha$ , así como un metabolito aún no identificado de la lipooxigenasa estarían involucrados en el efecto contráctil de la noradrenalina (NA) sobre el lecho mesentérico de rata aislado y perfundido. En el presente trabajo se estudió el papel del endotelio y del óxido nítrico (NO) en estos fenómenos. En lechos desendotelizados por perfusión con saponina, se observó un incremento significativo en las respuestas contráctiles a la NA, el que fue revertido por indometacina (IND)  $10 \mu\text{M}$ , un inhibidor de la ciclooxigenasa, pero no por un inhibidor de la lipooxigenasa, el ácido nordihidroguaiarético (ANDG)  $1 \mu\text{M}$ . Este resultado sugiere que el metabolito de lipooxigenasa se originaría en el endotelio, mientras que la  $\text{PGF}_2\alpha$  provendría probablemente del músculo liso vascular. Por otra parte, la inhibición de la síntesis del NO con L-NAME  $400 \mu\text{M}$  también incrementó las respuestas a la NA, efecto que, al igual que el observado con la remoción del endotelio, fue revertido por la IND y no por el ANDG. Un dador de

NO, el nitroprusiato de sodio (NPS)  $1 \mu\text{M}$  redujo la respuesta contráctil a la NA en lechos intactos, mientras que en preparaciones desendotelizadas o tratadas con L-NAME revirtió el incremento en las respuestas observado en esas condiciones. Cabe destacar que los efectos del NPS y los de la IND no fueron aditivos. En cuanto a la producción de prostanoideos, el aumento en la liberación de  $\text{PGF}_2\alpha$  provocado por la NA  $10 \mu\text{M}$  se incrementó aun más en presencia de L-NAME. Por otra parte, en presencia de NPS, la NA no fue capaz de incrementar la  $\text{PGF}_2\alpha$ . La desendotelización redujo la producción basal de prostaciclina, mientras que en esas condiciones la NA incrementó la producción de  $\text{PGF}_2\alpha$  de un modo similar al observado en lechos intactos.

Se concluye que en el sistema en estudio, el NO endotelial, además de su conocida acción vasodilatadora, podría ejercer una acción de inhibición tónica sobre la producción de un prostanoide vasoconstrictor estimulada por la noradrenalina.

### Papel de los canales de potasio en los efectos del factor natriurético auricular (ANF) sobre la liberación neuronal de noradrenalina (NA)

C. Kadarian, M. Rodríguez-Fermepín, L. Bianciotti, M. Vatta, B. Fernández

Cátedras de Fisiología y Fisiopatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA)

En trabajos previos demostramos que el ANF disminuye la liberación neuronal de NA en el hipotálamo de rata. Observamos además que este péptido inhibe la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y en consecuencia la exocitosis disminuye. Estos resultados nos permitieron concluir que el bloqueo de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  serían parcialmente responsables del efecto inhibitorio del ANF sobre la liberación de NA. Otro posible mecanismo es que el factor auricular se comporte como un abridor de canales de  $\text{K}^+$  hiperpolarizando la membrana y disminuyendo la exocitosis del neurotransmisor. Con el objeto de demostrar esta hipótesis, en el presente trabajo estudiamos los efectos de diferentes bloqueantes de los canales de  $\text{K}^+$  sobre la liberación neuronal de NA en presencia de ANF  $10 \text{ nM}$ . Los experimentos se realizaron en hipotálamo de ratas Sprague Dawley (250-300 g). La liberación de NA se determinó según Vatta y colaboradores (Regul Pept 1996; 65: 175).

Los resultados muestran que los tres bloqueantes de los canales de  $\text{K}^+$  utilizados: glibeclamida, dendrotoxina e iberotoxina (bloqueantes de canales de  $\text{K}^+$  ATP sensitivos, voltaje sensitivos y activados por  $\text{Ca}^{2+}$ , respectivamente) presentan efectos *per se* incrementando la liberación de la NA. Por su parte, cuando el ANF es agregado a los medios que contienen estos bloqueantes se observa que en todos los casos el factor auricular disminuye parcialmente la liberación incrementada por estos bloqueantes.

Estos resultados sugieren que es probable que los ca-

nales de K<sup>+</sup> tengan un papel parcial en los efectos del ANF sobre la liberación de NA.

### Efecto del losartán en la proliferación de células de músculo liso aórtico en un modelo de síndrome X

R. M. Miatello, M. C. Cruzado, C. M. Castro, E. S. González, N. R. Risler

Laboratorio de Cultivo de Células, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Con el fin de examinar la participación de la angiotensina II (Ang II) en el desarrollo de alteraciones cardiovasculares asociadas con el síndrome X, se estudió el efecto de la administración crónica de losartán (L) sobre la proliferación en cultivo primario de células de músculo liso vascular de aortas (cMLV) provenientes de ratas con un modelo experimental de síndrome X obtenido por sobrecarga dietaria de fructosa (FFR).

Ratas Wistar de 30 días fueron divididas en 4 grupos (n = 10 en todos los grupos): 1: Control; 2: Control + L (20 mg/kg 4 últimas semanas); 3: FFR (fructosa 10% P/V en agua de bebida 8 semanas) y 4: FFR (ídem 3) + L (ídem 2). Se controlaron la presión arterial sistólica (PAS), los parámetros bioquímicos y la tolerancia a la sobrecarga de glucosa (TSG). Las cMLV se obtuvieron por digestión enzimática de aorta torácica. Se realizaron cultivos primarios para cada arteria en forma independiente. Se estimó la respuesta proliferativa al suero fetal bovino (sfb) al 10% en relación con el mismo grupo no estimulado (sfb 0,1%), por incorporación de [<sup>3</sup>H]-timidina (IT) (24 horas) y recuento celular (RC) en cámara de Neubauer (48 horas). Los datos (media ± SEM) se contrastaron por ANOVA y posprueba de Newman-Keuls (\*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; \* versus C; • versus FFR).

Resultados	C	C + L	FFR	FFR + L
PAS (mm Hg)	114 ± 2	103 ± 3	131 ± 2**	105 ± 3**
TSG (mmol/L 90 min)	880 ± 64	912 ± 36	1.293 ± 31**	1.102 ± 53**
IT (% sfb 10/sfb 0,1)	562 ± 34	137 ± 32**	720 ± 39*	105 ± 45**
RC (% sfb 10/sfb 0,1)	206 ± 5	168 ± 12	355 ± 28**	170 ± 24**

En asociación con los signos de esta patología, las cMLV cultivadas de FFR presentaron una respuesta proliferativa mayor, que fue bloqueada por la administración de losartán. Los datos sugieren la participación de la Ang II en el desarrollo de esta respuesta y confirman la utilidad del antagonista AT1 en la terapéutica de la lesión vascular asociada con diabetes e hipertensión.

### Efecto de la angiotensina sobre la actividad de la óxido nítrico sintasa inducible en células de músculo liso vascular de ratas espontáneamente hipertensas

M. Cruzado, C. Castro, N. Risler, M. Rüttler, R. Miatello  
Laboratorio de Cultivo Celular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

El objetivo del estudio fue el de evaluar el efecto de la angiotensina (AII) sobre la actividad de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en células cultivadas de músculo liso vascular (cMLV) aórticas de ratas espontáneamente hipertensas (SHR, n = 6) en estadio de hipertensión (HT) establecida (12 semanas; PA: 183 ± 3 mm Hg), y sus respectivos controles (n = 6) normotensos (PA: 114 ± 3 mm Hg; p < 0,001). Hemos comunicado previamente la existencia de cambios en esta variable en el estadio precoz del ascenso de la presión arterial (4 semanas).

En cultivos de cMLV obtenidas de aorta torácica por digestión enzimática, entre pasajes 4 a 8, se indujo la expresión de iNOS con LPS 10 µg/ml en el medio de cultivo, MEM F-12 con suero fetal bovino (SFB) al 0,1% por 24 horas. Durante el mismo período las cMLV se estimularon con AII (10<sup>-7</sup> mol/L), dejando grupos controles sin AII. Se determinó la concentración de nitritos (Griess - µmol/µgprot) en el medio de cultivo y la actividad de iNOS (Bredt) en el lisado de células por conversión de [<sup>3</sup>H]-L-arginina en [<sup>3</sup>H]-citrulina (dpm/µgprot/min). Los datos (medias ± SEM; 6 fosas en cada grupo) se contrastaron por ANOVA y posprueba de Neuman-Keuls.

La concentración basal de nitritos en el medio de cultivo fue menor en cMLV de SHR: 174 ± 10 que en los controles: 628 ± 56 (p < 0,001). Un patrón semejante se observó en iNOS basal: 357 ± 60 versus 537 ± 27 (p < 0,01). La presencia de AII en el medio disminuyó la concentración de nitritos (260 ± 32, p < 0,001) y la actividad de iNOS (152 ± 13, p < 0,001) sólo en el grupo control, sin cambios significativos en las cMLV de SHR.

Los cambios en la actividad basal de la iNOS en cMLV, así como la influencia de AII sobre este parámetro, observados ya en la etapa precoz del desarrollo de la HT, se mantienen en la etapa avanzada. La variación en la biodisponibilidad de óxido nítrico podría participar en la génesis de las alteraciones vasculares asociadas con esta patología.

### Cambios en las propiedades viscoelásticas de la pared arterial en hipertensos esenciales tratados con ramipril o nifedipina

L. Brandani<sup>1,2</sup>, S. Graf<sup>1</sup>, R. Armentano<sup>1</sup>, A. Ramírez<sup>1,2</sup>, F. Pessana<sup>1</sup>, H. Baglivo<sup>2</sup>, R. Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Favaloro, <sup>2</sup>Sección Hipertensión Arterial, ICYCC, Fundación Favaloro, Buenos Aires

En hipertensión arterial existen alteraciones precoces de la viscosidad parietal (η) de la arteria carótida y la ve-

locidad de la onda del pulso (VOP) carotídeo-femoral asociadas con un riesgo cardiovascular mayor. El objetivo de este estudio fue el de evaluar los efectos del tratamiento (3 meses) con ramipril (5-10 mg/día; n = 15) o nifedipina OROS (30-60 mg/día; n = 10) sobre la función arterial en 25 pacientes con hipertensión arterial esencial leve o moderada. En cada uno de ellos se midió, antes del tratamiento y después de él, el diámetro de la arteria carotídea común (procesamiento digital de imágenes ecográficas modo B) y la presión carotídea (tonometría). La medición de  $\eta$  se realizó mediante un modelo viscoelástico construido a partir de la relación presión-diámetro arterial que expresa la función del músculo liso vascular. La VOP se calculó como el cociente entre la distancia carotídeo-femoral y el desfase temporal de las dos señales de presión registradas simultáneamente (transductores mecanográficos). Ambas drogas redujeron la presión arterial en forma similar (ramipril pre:  $155 \pm 11/92 \pm 13$ ; post  $130 \pm 10/76 \pm 15$  mm Hg;  $p < 0,05$ ; nifedipina pre:  $163 \pm 13/94 \pm 13$ ; post:  $134 \pm 13/83 \pm 8$  mm Hg;  $p < 0,05$ ). El ramipril también disminuyó  $\eta$  (pre:  $5,38 \pm 3,20$ ; post:  $3,45 \pm 1,69$  mm Hg seg/mm;  $p < 0,05$ ), mientras que no cambió con la nifedipina (pre:  $4,87 \pm 2,33$ ; post:  $3,07 \pm 1,38$  mm Hg seg/mm; ns). La VOP se redujo en forma significativa con el ramipril (pre:  $11,7 \pm 2,3$ ; post:  $10,1 \pm 2,3$  m/seg;  $p < 0,05$ ), mientras que con la nifedipina no hubo cambios (pre:  $10,8 \pm 1,6$ ; post:  $10,5 \pm 1,4$  m/seg; ns).

En conclusión, a igual descenso de la presión arterial, solamente el IECA produjo una mejoría de la VOP en asociación con la reducción de la viscosidad parietal. Ello sugiere un mayor efecto de este compuesto sobre la relajación del músculo liso carotídeo.

#### Monitoreo ambulatorio y genes en adolescentes con hipertensión de guardapolvo blanco

B. Grunfeld, R. Simsolo, M. Bonanno, P. Porto, M. Romo, S. García, C. Pirola

Hospital de Niños R. Gutiérrez e Instituto A. Lanari, Buenos Aires

El objetivo del presente trabajo fue el de evaluar el comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en consultorio por MAPA de adolescentes con hipertensión de guardapolvo blanco (GB) en comparación con el de un grupo control (C) y un grupo de hipertensos (H). Se evaluó además la presencia de polimorfismos asociados con hipertensión esencial en esta población. Se estudiaron 44 adolescentes GB edad media  $13,5 \pm 2$  años (r: 7 a 18); 19 M, BMI:  $26,7 \pm 6,3$ ; 50 C apareados por sexo, edad, talla y peso ( $13,5 \pm 2$  años, 21 M, BMI  $25,5 \pm 5$ ) y 54 H edad media  $12,7$  años (r: 5 a 18), 5 M: BMI  $23 \pm 5$ . En un subgrupo de 36 C, 15 GB y 19 H, se estudiaron las variantes M235T y T174M del gen del angiotensinógeno y el gen de la ECA (polimorfismo I/D), por PCR y RFLP o ASO. **Resultados:** en el consultorio los GB difieren de H sólo por su

frecuencia cardíaca más elevada ( $91 \pm 13$  versus  $83 \pm 11$ ,  $p = 0,002$ ). Por MAPA los GB son similares a los C ( $p = NS$ ). La prevalencia de homocigotas TT para la variante M235T del angiotensinógeno fue significativamente mayor en GB que en C (prueba exacta de Fisher  $p < 0,05$ ; OR 5,25; 95% IC: 1,43-19,2). No hubo asociaciones con los otros genotipos estudiados.

En conclusión, el 45% de los pacientes que consultan por hipertensión en la infancia y la adolescencia son hipertensos de GB. La frecuencia cardíaca en el consultorio podría identificar a los GB. El polimorfismo TT de la variante M235T del angiotensinógeno estaría vinculado a la hipertensión de guardapolvo blanco, en forma similar a lo hallado en hipertensos esenciales.

#### Resultados del tratamiento antihipertensivo en un consultorio especializado

A. S. Villamil<sup>1,2</sup>, P. D. Rodríguez<sup>1,2</sup>, S. Kuznicki<sup>1,2</sup>, V. F. Contreras<sup>1,2</sup>, J. Zilberman<sup>2</sup>, P. Reisin<sup>2</sup>, Téc. R. Boisselier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección Hipertensión Arterial, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires y <sup>2</sup>Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires

**Objetivo:** Evaluar en un consultorio especializado el grado de control (PA < 140/90 mm Hg) logrado y sus posibles determinantes.

**Métodos:** Se incluyeron 515 pacientes ( $59 \pm 12$  años, 243 mujeres) con al menos 6 controles en los últimos 2 años. La PA de cada visita se calculó por el promedio de 3 mediciones, y la PA final lograda como el promedio de las 3 últimas visitas. **Estadística:** análisis univariado y multivariado, pruebas de la t de Student, de Wilcoxon, de chi cuadrado y ANOVA.

**Resultados:** La PA inicial fue  $161 \pm 20/96 \pm 13$  mm Hg, y la final  $139 \pm 12/82 \pm 10$  mm Hg ( $p < 0,01$ ). El control de la PA diastólica (< 90 mm Hg) se logró en el 82,1% (n = 423), y el de la PA sistólica (< 140 mm Hg) en el 54,5% (n = 281). En el 51% (n = 263) se logró normotensión sistodiastólica (< 140/90 mm Hg). El control de la PA fue menor en los mayores de 65 años (n = 190) que en los menores (n = 325): 40,0% versus 57,5% ( $p < 0,001$ ). Se utilizaron: 1) diuréticos 53,4%, 2) IECA 46,4%, 3) calcioantagonistas 35,9%, 4) betabloqueantes 34,4%, 5) antagonistas AT-1 23,5%, y 6) alfabloqueantes 2,5%. Se necesitaron dos o más drogas en el 67,9% (n = 350) de los pacientes. Menor edad, asistencia médica privada, menor PA sistólica, diastólica y de la presión de pulso inicial, fueron predictores de buen control de la PA en el análisis univariado ( $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en el grado de normotensión alcanzado por los diferentes médicos del equipo.

**Conclusiones:** En pacientes adherentes asistidos en unidades especializadas en hipertensión arterial y bajo tratamiento regular, el control logrado de la PA es similar al obtenido en estudios internacionales. Además de una terapia guiada por especialistas con elevado empleo de com-

binaciones farmacológicas, el nivel socioeconómico se relaciona con la PA obtenida. Los pacientes mayores de 65 años tuvieron un grado menor de control de su PA.

### La reabsorción proximal de sodio está asociada con la variante 235T del gen del angiotensinógeno en hijos de hipertensos esenciales

R. Simsolo, B. Grunfeld, P. Porto, M. Romo, L. Rabinovich, M. Bonanno, S. García, C. Pirola  
Hospital de Niños R. Gutiérrez e Instituto A. Lanari, Buenos Aires

El sistema renina-angiotensina (SRA) participa en la homeostasis del agua y el sodio y en la regulación de la presión arterial. Variantes moleculares de los genes que forman parte del sistema se consideran factores de riesgo de hipertensión. Anteriormente comunicamos un aumento de la reabsorción renal proximal de sodio evaluado por *clearance* de litio (CLi) en hijos de hipertensos esenciales (HH). El objetivo del presente trabajo fue el de buscar asociaciones entre las variantes polimórficas de genes del SRA y el CLi como fenotipo cuantitativo. Se genotipificaron 52 HH para el angiotensinógeno (variantes M235T y T174M), el gen de la ECA (polimorfismo I/D) y el gen del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (A1166C) por PCR y RFLP o ASO. Los HH se dividieron de acuerdo con el CLi ( $p < 0,000$ ): disminuido CLiD:  $12,5 \pm 0,4$  ml/min ( $n = 23$ ,  $12,9 \pm 0,5$  años, 15 varones) y normal CLiN:  $25,5 \pm 2,2$  ml/min ( $n = 29$ ,  $14,3 \pm 0,3$  años, 16 varones). Se analizaron los efectos de los polimorfismos en el CLi por regresión logística, luego de ajustar por BMI y *clearance* de creatinina. Se obtuvo un OR de 3,8 ( $p < 0,008$ ) para el M235T (95% IC 1,4 a 10,3). No hubo asociaciones con los otros genotipos. En conclusión, la variante M235T del angiotensinógeno estará relacionada con la reabsorción proximal de sodio en hijos de hipertensos.

### En hipertensión esencial (HE), la interacción no alélica es más importante que la contribución de genes individuales

P. Porto, S. I. García, G. Dieuzeide, V. A. M. Garfunkel, F. Leonardi, A. Perusco, R. Spataro, C. González, C. J. Pirola  
CAIDEM (Chacabuco) e IDIM A. Lanari, Buenos Aires

Recientemente hemos mostrado que en diferentes muestras de población argentina, los genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, receptor de la TRH (TRHR) y metilentetrahidrofolatorreductasa (MTHFR), estarían asociados con HE. En este trabajo evaluamos si la interacción no alélica (entre genes diferentes) es más importante que la contribución de genes aislados a la base genética de la HE. Se partió de una muestra de 938 estudiantes secundarios de Chacabuco a los que se les efectuó

una encuesta, toma de presión arterial (PA) y se realizaron medidas antropométricas. Se seleccionaron 220 con PAS > percentilo 80 y PAS < percentilo 20 a los cuales se les midió la PA en dos ocasiones y se les extrajo sangre para análisis clínicos y genotipificación. De los 175 que completaron el estudio, 54 fueron hipertensos (HT) y presentaron mayor ( $p < 0,02$ ) BMI ( $24,7 \pm 4,9$  versus  $21,6 \pm 3,4$ ), e insulinemia ( $15,3 \pm 9,5$  versus  $11,3 \pm 4,8$ ). La frecuencia de genotipos (PCR más RFLP o ASO), que se encuentran en el equilibrio de Hardy-Weinberg, de ECA, angiotensinógeno (Ao), receptor AT1, aldosterona sintetasa, TRHR y MTHFR no difirió entre los HT y los normotensos (NT). El puntaje Z de la PAS es mayor ( $p < 0,03$ ) en los portadores del alelo D de la ECA (HT, ID + DD:  $2,97 \pm 1,21$  versus II:  $2,24 \pm 0,63$  y NT, ID + DD:  $-0,16 \pm 1,02$  versus II:  $-0,43 \pm 1,17$ ) y del alelo 235T del Ao (HT, MT + TT:  $2,80 \pm 1,16$  versus MM:  $2,47 \pm 0,89$  y NT, MT + TT:  $-0,06 \pm 1,05$  versus MM:  $-0,69 \pm 0,95$ ). Mediante análisis de ligamiento (prueba de Fisher con  $p < 0,05$ ) se encontró una frecuencia de desequilibrio entre los loci tomados de a 2, 3, 4, 5 o 6 que fue 3 veces mayor en el grupo HT que en el NT. Como la distancia entre estos loci es muy grande, sin estar relacionada con un ligamiento físico, la interacción entre ellos sería más importante que los genes individuales en la herencia de la susceptibilidad a la afección.

### Efecto de la L-arginina (L-Arg) sobre la presión arterial y órganos blanco en pacientes hipertensos

G. Hernández, M. Costa, J. Blanco, L. González Bosc, W. Lozada, S. Rubachin, E. Marcó, M. Marín, O. Burrieza, A. Balaszczuk, C. Arranz, J. Altamirano  
Policlínica Bancaria, FFyB, UBA, PROSIVAD-IQUIMEFA, CONICET

Se estudió el efecto de la L-Arg como suplemento dietario, sobre la respuesta vasodilatadora a la isquemia en la arteria humeral y la masa y la función diastólica ventricular izquierda en 21 paciente hipertensos esenciales recientemente diagnosticados ( $49 \pm 6$  años) y sin tratamiento farmacológico. Luego de tres meses de tratamiento higiénico-dietario, se efectuaron los siguientes estudios: 1) Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA de 24 horas). 2) Ecografía de alta resolución con medición del diámetro arterial basal y posclampeo de la arteria humeral (20 mm Hg por encima de la PA sistólica durante 12 minutos) a 1, 2 y 3 minutos). 3) Medición de diámetros, espesores parietales y función diastólica del ventrículo izquierdo a través del análisis del flujo transmitral. 4) Análisis completo de sangre y orina. 5) GMPc plasmático. 6) Nitritos y nitratos (NOx) en plasma y orina. Los pacientes fueron aleatorizados doble ciego y divididos en: placebo (P) ( $n = 9$ ) y L-Arg (A) ( $n = 12$ ) (6 g/día en dos tomas, durante 120 días). No hubo diferencias entre los grupos y entre pretratamiento y postratamiento en: edad, peso, sodio urinario, NOx, fibrinógeno, micaralbuminu-

ria, insulinemia, MAPA, índice de masa en  $\text{g}/\text{m}^2$ , relación E/A, tiempo de desaceleración y relajación isovolumétrica. Porcentaje de aumento del diámetro arterial posisquemia con respecto al basal: **1 min:** P: pre =  $3,28 \pm 0,99$ , post =  $2,29 \pm 0,55$ ; A: pre =  $4,22 \pm 1,53$ , post =  $16,16 \pm 6,51^*\#$ ; **2 min:** P: pre =  $5,3 \pm 3,97$ , post =  $6,11 \pm 2,43$ ; A: pre =  $11,0 \pm 1,95$ , post =  $22,78 \pm 4,28^*\#$ ; **3 min:** P: pre =  $5,12 \pm 3,74$ , post =  $7,361 \pm 2,09$ ; A: pre =  $11,64 \pm 2,13$ , post =  $19,47$

$\pm 2,12^*\#$  (\*versus A pre, #versus P post,  $p < 0,001$ ). Porcentajes de variación de índice de masa: P:  $112 \pm 12$  versus A:  $91 \pm 9$ ,  $p < 0,0003$  y relación E/A = P:  $85 \pm 27$  versus A:  $118 \pm 41$ ,  $p < 0,05$ . El GMPc aumentó en el grupo A. La L-Arg por vía oral, a través del óxido nítrico, mejoraría la vasodilatación posisquémica, la relación E/A del flujograma mitral y disminuiría la masa ventricular izquierda en pacientes hipertensos esenciales.