



# II Congreso Chileno de Hipertensión Arterial

8, 9 y 10 Septiembre 2016

Organiza la Sociedad Chilena de Hipertensión



## "Conferencia Héctor Croxatto"

**Dr. Emilio Roessler.** Universidad de Chile

## Invitados Internacionales

**Dr. George Bakris.** University of Chicago

**Dr. Gabriel Waisman.** Hospital Italiano de Buenos Aires

## HOTEL PLAZA EL BOSQUE

Nueva Las Condes

Inscripciones trabajos hasta Lunes 1 de Agosto

Registro: [www.hipertension.cl/congreso-2016](http://www.hipertension.cl/congreso-2016)

Más información en [congreso@hipertension.cl](mailto:congreso@hipertension.cl)



# CONFERENCIA HECTOR CROXATTO

Dr. Emilio Roessler. Universidad de Chile. Santiago, Chile

# INVITADOS INTERNACIONALES

Dr. George Bakris. University of Chicago

Dr. Gabriel Waisman. Hospital Italiano de Buenos Aires

Patrocinadores:



Organizadores:



## Día 1. JUEVES 8 DE SEPTIEMBRE

3

<b>Módulo AM:</b>	Preside: Dr. W. Passalacqua - Vice: Dr. R Tagle	
<b>09:00 - 09:30</b>	Inauguración	
<b>09:30 - 10:00</b>	Políticas públicas nacionales y globales en hipertensión arterial	Dra. M Cristina Escobar
<b>10:00 - 10:30</b>	Participación del Cloruro de la sal en la HTA	Dr. Luis Michea
<b>10:30 - 11:00</b>	Café	
<b>11:00 - 11:30</b>	El cerebro como daño de organo blanco olvidado: HTA y ACV	Dr. Gabriel Waisman
<b>11:30 - 12:00</b>	Epigenética en HTA	Dr. Cristian Carvajal
<b>12:00 - 13:00</b>	Visita a Posters	
<b>13:00 - 14:00</b>	Simposio Almuerzo Riesgo cardiovascular y renal en Diabetes	Modera Dr. R. Jalil Dr. Felipe Pollak Dr. Fernando Lanas Dr. Eduardo Lorca

### Módulo paralelo: ATENCIÓN PRIMARIA

<b>11:00 - 11:30</b>	Visión actual de la Hipertensión en Niños en Atención Primaria	Dra Paulina Salas
<b>11:30 - 12:00</b>	Visión actual de la Hipertensión en Adultos en Atención Primaria	Dr. Walter Passalacqua
<b>12:00 - 12:30</b>	Principales aspectos de la medición de la Presión Arterial en niños y adultos	E.M. Patricia Morgado
<b>12:30 - 13:00</b>	Taller medición de la PA	Coordinadora: E.M. Patricia Morgado

### Módulo PM: Preside: Dr. Luis Michea-- Vice: Patricio Araos

<b>14:30 - 15:00</b>	Importancia de la variabilidad en el control de la presión arterial	Dr. Jorge Jalil
<b>15:00 - 15:30</b>	Actualización en mecánica cardiovascular: Manejo de la hipertensión arterial con hemodinamia no Invasiva	Dr. Gabriel Waisman
<b>15:30 - 16:00</b>	Hipertensión e insuficiencia cardíaca	Dr Marcelo Llancaqueo
<b>16:00 - 16:30</b>	Café	
<b>16:30 - 17:00</b>	Obesidad e HTA	Dra. Ada Cuevas
<b>17:30 - 18:00</b>	Hormonas suprarrenales y Síndrome Metabólico	Dr. René Baudrand
<b>18:00 - 18:30</b>	Homenaje póstumo a Dr. Ramón Rosas	Dr. Emilio Roessler
<b>19:00</b>	Reunión de Socios	

## Día 2. VIERNES 9 DE SEPTIEMBRE

<b>Módulo AM:</b>	Preside: Dr. Jorge Jalil - Vice: Dra Olga Sanchez	
<b>09:00 - 09:30</b>	Efecto a largo plazo de la dieta sobre la presión Arterial	Dr. Carlos Vio
<b>09:30 - 10:00</b>	Update de HTA asociada a Diabetes	Dr. George Bakris
<b>10:00 - 11:00</b>	Mesa Redonda: Factores de riesgo asociados a presión alta en niños y adolescentes. (incluye hijo padre hipertenso)	Modera: Dra. Aglony Dra. Edda Lagomarsino Dra. Paulina Salas
<b>11:00 - 11:30</b>	Café	
<b>11:30 - 12:00</b>	Hipertensión arterial en la Infancia desde el punto de vista del endocrinólogo	Dra. Carolina Loureiro
<b>12:30 - 13:00</b>	Visita a Posters	
<b>13:00 - 14:00</b>	Simposio Almuerzo Metas actuales en el paciente hipertenso: qué cifras de presión arterial debemos alcanzar en distintos pacientes	Modera: Dr J Jalil Dr. Hernan Prat Dr. Hernan Borja

### Módulo paralelo: ATENCIÓN PRIMARIA

<b>11:30 - 11:45</b>	HTA y Cronoterapia	Dr. Hector Diaz
<b>11:30 - 13:00</b>	Actividad práctica medición de la PA y Certificación en la correcta medición de la PA	Coordinadora: E.M. Patricia Morgado

### Módulo PM: Preside: Dr. Hernán Borja-- Vice: Dr. Hernán Prat

<b>14:30 - 15:30</b>	Sesión de casos clínicos	Dr. Rodrigo Tagle
<b>15:30 - 16:00</b>	Ejercicio e HTA	Dr. Fernando Yañez
<b>16:00 - 16:30</b>	Café	
<b>16:30 - 17:00</b>	Updates on Treatment of Resistant Hypertension	Dr. George Bakris
<b>17:30 - 18:00</b>	Trabajos seleccionados presentación oral	Dr. Luis Michea
<b>18:00 - 18:30</b>	Conferencia Héctor Croxatto: El Encanto de la Hipertensión. De la Fisiopatología a la Salud Pública y el Hombre enfermo	Dr. Emilio Roessler
<b>20:30</b>	Cena del Directorio	

## Día 3. SÁBADO 10 DE SEPTIEMBRE

<b>Módulo AM:</b>	Preside Dr. Miguel Orríols - Vice: Dra. V Velarde	
<b>8:30 - 9:30</b>	Simposio Desayuno Diuréticos en HTA	Modera: Dr. R Tagle Dr. Andres Valdivieso Dr. Hernan Borja
<b>9:30 - 10:00</b>	MAPA y diagnóstico de HTA	Dr. Joaquín Montero
<b>10:00 - 10:30</b>	Actualización en MAPA pediátrico	Dra. Marlene Aglony
<b>10:30 - 11:00</b>	Café	
<b>11:00 - 11:30</b>	HTA en paciente Nefrópata	Dr. George Bakris
<b>11:30 - 12:00</b>	Cambios gubernamentales en políticas de alimentación Saludable	Dr. Ricardo Uauy
<b>12:00 - 13:00</b>	Premiación y Cierre	

Patrocinadores:

Organizadores:



## 1) Función de NGAL y las Células Dendríticas en el Remodelamiento Cardiovascular Inducido por Aldosterona

Buonafine M<sup>1</sup>, Araos P<sup>2</sup>, Gravez B<sup>1</sup>, Pacheco R<sup>3</sup>, Michea L<sup>2</sup>, Jaisser F<sup>1</sup>, **Amador C<sup>4</sup>**, <sup>1</sup>INSERM UMRS 1138 Team 1 Université Pierre et Marie Curie. <sup>2</sup>Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <sup>3</sup>Laboratorio de Neuroinmunología Fundación Ciencia & Vida. <sup>4</sup>Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma De Chile.

**Introducción:** La activación del Receptor de Mineralocorticoides (MR) induce inflamación y fibrosis cardiovascular (CV). La Lipocalina Asociada a Gelatinasa de Neutrófilos (NGAL) es un blanco de señalización MR en tejido CV, y posee un papel crítico en la hipertensión y la fibrosis dependiente de aldosterona (Aldo). Se desconoce si la activación del MR en células inmunes es parte del mecanismo de daño CV en la hipertensión. Nuestro objetivo fue caracterizar la expresión basal de NGAL en distintos tipos de células inmunes, y estudiar si la activación del MR en células dendríticas (DCs) induce NGAL y es crucial en el remodelamiento CV.

**Métodos:** Ratones *Wild-Type* (WT) se trataron con Aldo (200µg/kg/d) y sal durante 28 días (NAS). Linfocitos T-CD4<sup>+</sup>, T-CD8<sup>+</sup>, linfocitos B, DCs y macrófagos (Mφ) se aislaron desde bazo. Ratones CD11c.DOG se utilizaron para estudiar la importancia de las DCs en el remodelamiento CV. DCs WT y NGAL-KO se incubaron con Aldo (100nM, 24hr) para estudiar la activación del MR. **Resultados:** NAS elevó la presión arterial sistólica (123mmHg vs. Control 101±6mmHg, p<0.05), e indujo hipertrofia cardiaca. Adicionalmente, NAS aumentó el reclutamiento de linfocitos T-CD8<sup>+</sup> activos, de linfocitos B y de granulocitos en nódulos linfáticos. El mRNA basal de NGAL fue mayor en DCs y Mφ, con respecto a los linfocitos. Estos niveles de NGAL aumentaron en DCs y Mφ aislados de ratones NAS (>3-veces vs. Control, p<0.05 mRNA). La ausencia de DCs en ratones CD11c.DOG previno la hipertrofia cardiaca y la fibrosis perivascular en ratones NAS, lo que correlacionó con una menor inducción del mRNA de NGAL, colágeno-1α1 y CTGF. La activación del MR en DCs indujo sobreexpresión de NGAL, TGF-1 e IL-23 (n=4, p<0.05). La ausencia de NGAL en DCs previno el aumento de TGF-1 e IL-23, ante el tratamiento con Aldo. **Conclusión:** Las DCs y NGAL tendrían un papel fundamental en la activación del sistema inmune que conduce a la fibrosis CV durante la hipertensión por Aldo.

INSERM, *Fibrotarget Network*, FONDECYT de Iniciación 11150542, FONDECYT Regular 1130550 e Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia P09/016-F.

## 2) Eliminación de Células Dendríticas aumenta la natriuresis en ratones tratados con Angiotensina II y dieta rica en sal

**Araos P<sup>1</sup>**, Hevia D<sup>1</sup>, Prado C<sup>2</sup>, Pacheco R<sup>3</sup>, Michea L<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Millennium Institute on Immunology and Immunotherapy, CEMC, ICBM, Facultad de Medicina Universidad De Chile. <sup>2</sup>Laboratory of Neuroimmunology Fundación Ciencia & Vida. <sup>3</sup>Fundación Ciencia & Vida Laboratory of Neuroimmunology.

Angiotensina II (AngII) y dieta rica en sal (HS) causan Hipertensión (HTA), inducción de los transportadores de sodio renales y disfunción endotelial. Nuestro estudios previos mostraron que la eliminación de células dendríticas (DCs) en ratones, previene el desarrollo de hipertensión en respuesta a AngII+HS. Nuestra hipótesis es que la eliminación de DCs mejora la natriuresis de ratones AngII+HS.

Ratones Wild type (WT) y transgénicos CD11c.DOG (que permiten la eliminación de las DCs mediante inyección de toxina diftérica, DT) fueron separados en 3 grupos experimentales (14d): AngII+HS (AngII=1,042 µg/Kg/min), AngII+HS+DT (DT=8ng/g) y control (vehículo). Se analizó la presión arterial (manguito en la cola y telemetría) y natriuresis. También evaluamos la natriuresis luego de la inyección de solución NaCl fisiológico (10% del peso del animal, 4h, Test salino, TS, 4d). Evaluamos la contractilidad arterial de anillos aórticos (fenilefrina, potasio y función endotelial, 14d).

La inyección de DT previno el aumento de la PAS en ratones CD11c tratados con AngII+HS en comparación a AngII+sal (WT o CD11c) o WT tratados con AngII+HS+DT. Estudios telemétricos confirmaron el aumento de la PAS de los ratones CD11c tratados con AngII+HS (PAM=144±21 mmHg; PAS=160±26 mmHg, al día14), esto, fue prevenido al eliminar las DCs (PAM=92.7±20 mmHg y PAS=104±26 mmHg). El tratamiento AngII+HS aumentó la natriuresis de 24h en comparación a ratones control (19±7.6 vs. 5.3±1.7 µEq/g de ratón); la eliminación de DCs aumenta aun más la natriuresis (30±7.9 µEq/g de ratón; n=5; P<0.05). AngII+HS aumentó la natriuresis post-TS en animales WT y CD11c día 4. Sin embargo la eliminación de DCs, en ratones CD11c, incrementa en un 27% la natriuresis (P<0.05). El tratamiento AngII+HS causó disfunción endotelial en todos los grupos experimentales.

Los resultados sugieren que la eliminación de DCs previene el desarrollo de HTA por AngII+HS ya que mejora la natriuresis.

FONDECYT1130550, IMII P09-016-F, BECA CONICYT 21130482

Patrocinadores:



Organizadores:



### 3) Comparación entre distintos puntos de corte de parámetros de monitoreo ambulatorio de presión arterial en pacientes pediátricos de Santiago.

**Peredo M S<sup>1</sup>**, Carrillo D<sup>1</sup>, Bofill L<sup>2</sup>, Vogel A<sup>1</sup>, Nardiello A<sup>1</sup>, Andrade D<sup>3</sup>, <sup>1</sup>Nefrología Infantil, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>2</sup>Becado de Nefrología Infantil, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>3</sup>Laboratorio de Cardiología, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile.

Se realizó un estudio analítico transversal con el objetivo de evaluar distintos puntos de corte de normalidad para informe de monitoreo de presión arterial (MAPA). Recomendaciones internacionales consideran el uso de límites de presión arterial normal diferenciando el día y la noche según tablas de Wühl, pero no hay trabajos que evalúen aplicabilidad en pacientes pediátricos chilenos. Con este fin se utilizaron datos de pacientes que se tomaron MAPA en la Red de Salud UC Christus entre Enero y Julio de 2015, considerando un registro por paciente. Para definir normalidad se compararon las tablas de presión arterial clínica de NIH (2004) y las tablas para MAPA de Wühl (2002). Se excluyeron registros de pacientes que no fueran técnicamente satisfactorios y pacientes con talla menor de 1,15 mt. Se obtuvieron datos de 50 pacientes: 25 hombres (50%) y 25 mujeres (50%) con mediana de 11 años RIC (8–14). La indicación de MAPA fue por hipertensión o sospecha de ésta en 48 pacientes (96%). Comparando estos criterios se obtuvo diferencias estadísticamente significativas para presiones sistólicas y diastólicas, diurnas y nocturnas (todas con  $p=0,0002$  a  $p<0,0001$ ) y sus sobrecargas sistólicas y diastólicas, diurnas y nocturnas, calculadas según  $p_{95}$  (todas con  $p=0,002$  a  $p<0,0001$ ). Asimismo, al ocupar las tablas de Wühl se obtiene mayor correlación con coeficientes de Kendall más altos que con NIH entre sobrecargas y sus presiones promedio diurnas y nocturnas, con sobrecarga y presiones promedio sistólicas diurnas 0,68 versus 0,6; diastólicas diurnas 0,76 versus 0,69; sistólicas nocturnas 0,62 versus 0,57 y diastólicas nocturnas 0,74 versus 0,50. Por lo tanto y en espera de definiciones de límites basadas en outcomes clínicos es que sugerimos el considerar límites de presión arterial en MAPA diferenciando día de noche, en concordancia con recomendaciones internacionales y con los hallazgos de nuestro trabajo.

Sin conflicto de interés. No se recibió financiamiento.

### 4) Relación entre parámetros nutricionales y monitoreo ambulatorio de presión arterial en pacientes pediátricos de Santiago de Chile

**Bofill L<sup>1</sup>**, Peredo M S<sup>2</sup>, Carrillo D<sup>2</sup>, Vogel A<sup>2</sup>, Nardiello A<sup>2</sup>, Andrade D<sup>3</sup>, Adriana G<sup>4</sup>, <sup>1</sup>Becado de Nefrología Infantil, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>2</sup>Nefrología Infantil, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>3</sup>Laboratorio de Cardiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>4</sup>Pediatría, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile.

Se realizó un estudio analítico transversal con el objetivo de buscar si existe asociación el estado nutricional y los resultados de monitoreo ambulatorio de presión arterial de pacientes, asociación descrita en la literatura, pero no caracterizada en pacientes chilenos. Para este fin, se usaron los datos de todos los pacientes que se tomaron monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) en la Red de Salud UC Christus entre Enero y Julio de 2015, considerando sólo un registro de MAPA por paciente. Se excluyeron aquellos registros de pacientes menores a 1,15 mt y que no fueran técnicamente satisfactorios. Para la evaluación del estado nutricional se utilizaron curvas CDC (2003) para talla/edad e índice de masa corporal por edad, usando el percentil por edad para ambas curvas. Se obtuvieron datos de 50 pacientes: 25 hombres (50%) y 25 mujeres (50%). Como resultados destacamos la distribución por edad con mediana de 11 años RIC (8–14), 22 pacientes (44%) obesos, 9 pacientes (18%) con sobrepeso, percentil de talla/edad 78,5% RIC (37%–94%), y que el motivo de toma de MAPA fue por sospecha de hipertensión o hipertensión en 48 pacientes (96%). De los resultados de MAPA destacamos presiones diurnas sistólicas y diastólicas de mediana 117,5 mm Hg RIC (111–124) y de 71,5 mm Hg RIC (67–76), respectivamente; nocturnas sistólicas y diastólicas de 107,5 mm Hg RIC (101–114) y de 62 mm Hg RIC (58–66), respectivamente. En cuanto a sobrecargas diurnas sistólicas 11,6% RIC (2,5%–33,3%), diastólicas de 11,25% RIC (5%–23%) y sobrecargas nocturnas sistólicas y diastólicas con medianas de 24,25% RIC (5,6%–36,8%) y 24,5% RIC (15%–42,1%) respectivamente. No se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas entre percentil de IMC/edad y talla/edad con sobrecargas y presiones medias y máximas (coef. Kendall para todos los casos entre -0,1 y 0,1 con  $p=NS$ ). Más investigación es necesaria en el área.

Sin conflicto de interés. No se recibió financiamiento.

Patrocinadores:



Organizadores:



## 5) Alta detección de Hiperaldosteronismo Primario en incidentalomas Suprarrenales con estudio protocolizado de mayor sensibilidad

**Baudrand R<sup>1</sup>**, Olmos R<sup>1</sup>, Guarda F<sup>1</sup>, San Francisco I<sup>2</sup>, Zuñiga A<sup>2</sup>, Huete A<sup>3</sup>, Mendez G<sup>4</sup>, <sup>1</sup>Endocrinología, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>2</sup>Urología, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>3</sup>Radiología, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>4</sup>Anatomía Patológica, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile.

Los incidentalomas suprarrenales han aumentado en los últimos años, con prevalencias de 3/10%. Sorprendentemente, cohortes clásicas describen Hiperaldosteronismo Primario (HAP) en solo 2-6% de los incidentalomas, limitando estudio a pacientes hipertensos o con hipokalemia. El fenotipo del HAP, se ha expandido en la actualidad a sujetos normokalémicos y normotensos, prediciendo riesgo futuro de HTA. Interesantemente, los incidentalomas suprarrenales “no funcionantes”, tienen mayor riesgo de HTA lo que sugiere el estudio actual es poco sensible y/o incompleto. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de la protocolización del estudio de incidentalomas, con el objetivo de aumentar la sensibilidad en la detección de HAP. **Metodos:** Se reclutó de forma prospectiva una cohorte de 100 pacientes adultos (edad 56 años, tamaño 25 mm, 15% bilateral, 76% adenomas) con diagnóstico de incidentaloma suprarrenal, evaluados en el policlínico de endocrinología. Se estudio todos los casos (hipertensos y normotensos) con aldosterona y actividad de renina plasmática (ARP), previa suspensión de fármacos confundentes y bajo dieta hipersódica. Se definió **screening positivo** ARP < 1 ng/ml/hr, aldosterona no suprimida (> 6 ng/dl) e índice aldosterona/renina > 20, (punto de corte más sensible en guías actuales). Se definió **HAP confirmado** con test de confirmación positivo (sobrecarga oral o infusión salina) y/o respuesta clínica (control de PA) y bioquímica (normalización de ARP) con cirugía o espironolactona. **Resultados:** Del total de pacientes con incidentalomas, un 22% (22/100) presentó screening positivo para HAP, (siendo 40% normotensos). De estos pacientes, 12 tienen HAP confirmados (11 adenomas, 1 mielolipoma, 30% normotensos, 0% hipokalemia), 2 confirmación negativa y 8 en control por test límite o pendiente. Nuestros resultados demográficos y proporción adenoma/no adenoma son similares a otras series publicados, lo que excluye un sesgo de selección. **Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que un importante porcentaje de pacientes con HAP no estarían siendo detectados ni tratados mediante el estudio habitual de incidentalomas suprarrenales dado que la presencia clínica de hipertensión es poco sensible.

## 6) Evaluación del efecto del extracto de las hojas del Pan de la Fruta (*Artocarpus altilis*) en el daño miocárdico inducido por isoproterenol en ratas

Gamboa M<sup>1</sup>, **Ayavire F<sup>1</sup>**, Fonseca J M<sup>1</sup>, Simirgiotis M<sup>2</sup>, Cifuentes F<sup>3</sup>, Nwokocha C<sup>4</sup>, Palacios J<sup>5</sup>, <sup>1</sup>Departamento de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat. <sup>2</sup>Departamento de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad De Antofagasta. <sup>3</sup>Laboratorio de Fisiología Experimental, Instituto Antofagasta, Universidad de Antofagasta. <sup>4</sup>Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medical Sciences, The University of the West Indies. <sup>5</sup>Instituto de Etnofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat. (Sponsored by Javier Palacios Diez)

**Introducción:** Las hojas del Pan de la Fruta (*Artocarpus altilis*, Parkinson ex F.A.Zorn, Fosberg) son usadas en la medicina tradicional como un remedio anti-hipertensivo. **Objetivo:** Evaluar el efecto protector del extracto acuoso del Pan de la Fruta (AA) sobre el daño cardiaco agudo inducido por isoproterenol (ISO) en ratas. **Materiales y métodos:** Ratas machos y hembras Wistar (200-210 g; 3 meses de edad) fueron tratadas crónicamente por vía oral con extracto acuoso AA. Se dividieron en 5 grupos de 4 ratas cada uno. En un grupo, se indujo daño cardiaco con inyección intraperitoneal de 85 mg/Kg ISO, dos veces en 24 h. En otros 2 grupos se trataron con 50 ó 100 mg/Kg de AA durante 6 días después de ISO. Se realizó electrocardiograma, medición de la presión sanguínea en la cola y de transaminasas (GPT, GOT) en suero. Se realizó análisis histológico miocárdico en cortes teñidos con hematoxilina/eosina. Para determinar los compuestos químicos del extracto acuoso de AA se realizó un HPLC masa. El uso y cuidado de animales siguió la guía del NIH 2013. La comparación entre grupos se realizó con ANOVA, seguido de un test de Bonferroni. **Resultados:** El tratamiento con el extracto acuoso produjo una mejoría de la frecuencia cardiaca (bradicardia) y disminución del intervalo ST en ratas post-daño con ISO. Además, produjo una recuperación del balance simpatovagal. El tratamiento con extracto también disminuyó los niveles de transaminasas (GPT y GOT), y el daño histológico en ventrículos en el grupo de ratas con ISO. La presión arterial media (PAM) no se modificó. Los principales compuestos químicos encontrados en el extracto AA fueron: ácidos orgánicos, con actividad anticolinésterasa, y flavonoides, con capacidad antioxidante. **Conclusiones:** El tratamiento crónico con extracto acuoso AA produce un efecto beneficioso bradicárdico, sin modificaciones de la PAM. También causa una reducción en la liberación de transaminasas, y disminución del daño histológico miocárdico en animales con ISO.

Financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad Arturo Prat.

Patrocinadores:



Organizadores:



## 7) Evaluación temprana de disfunción ventricular en mujeres con historia de preeclampsia: Rol del Speckle Tracking

Larrea R<sup>1</sup>, Correa P<sup>1</sup>, Venegas P<sup>1</sup>, Varas-Godoy M<sup>1</sup>, Monckeberg M<sup>1</sup>, Valenzuela I<sup>1</sup>, Palmeiro Y<sup>1</sup>, Chaparro A<sup>1</sup>, Illanes S E<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile. Departamento de Cardiología, Clínica Dávila, Santiago, Chile..

**Introducción:** Preeclampsia (PE) aumenta la prevalencia de alteraciones morfológicas y funcionales del ventrículo izquierdo. Estos cambios pueden persistir después del embarazo aumentando el riesgo de los pacientes a desarrollar hipertensión crónica. Una herramienta utilizada comúnmente en la predicción de enfermedades cardiovasculares es la ecocardiografía transtorácica (TT-EC). Usando TT-EC, pacientes con disfunción ventricular asintomática temprana pueden ser identificados, permitiendo su tratamiento farmacológico a pesar de ser asintomático. Se ha desarrollado una nueva técnica para denominada Speckle Tracking (ST) la cual es más sensible para evaluar las alteraciones funcionales cardíacas antes de que sean clínicamente reconocibles. Actualmente no hay estudios que evalúan la función cardíaca en un corto o largo plazo después del nacimiento en pacientes con historia de PE utilizando el ST. **Objetivo:** Evaluar si el ST puede identificar la disfunción ventricular asintomática temprana en pacientes con antecedentes de PE. **Método:** Estudio caso y control piloto se realizó en la Clínica Dávila. 14 pacientes que tuvieron su parto fueron reclutados. 6 pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa (sPE), 4 preeclampsia moderada (mPE) y 4 controles. Un año después del parto se evaluó el índice ST. **Resultados:** El análisis muestra que los pacientes con antecedentes de PE disminuyen el índice ST en comparación con las mujeres sin historia de PE, sin significancia estadística ( $p = 0,0729$ ). Separando por gravedad de PE los datos muestran de diferencias significativas en el índice de ST de las mujeres con mPE ( $p = 0,0286$ ), pero no con sPE ( $p = 0,3905$ ), en comparación con los controles. **Conclusión:** Las mujeres con historia de PE y con disfunción ventricular asintomática mostraron disminución del índice ST. El análisis de ST podría ser una buena técnica para identificar si las mujeres con historia de PE pueden desarrollar disfunción cardíaca.

## 8) Adición de ARN mensajero del Lactogeno Placentario humano como marcador de disfunción placentaria podría mejorar la predicción de preeclampsia durante el primer trimestre del embarazo

Varas-Godoy M<sup>1</sup>, Monteiro L<sup>1</sup>, Correa P<sup>1</sup>, Monckeberg M<sup>1</sup>, Valenzuela I<sup>1</sup>, Chaparro A<sup>1</sup>, Acuña S<sup>1</sup>, Palmeiro Y<sup>1</sup>, Hill C<sup>1</sup>, Illanes S E<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

**Introducción:** Preeclampsia (PE) es un trastorno que complica el 5-7% de los embarazos. Muchos métodos han intentado predecir PE sin lograr tasas de detección exitosas. La placenta es crucial en la patogénesis de la PE, y el ARN mensajero de hPL (hPL-ARNm), una hormona producida por la placenta, puede ser detectado en el plasma en los tres trimestres del embarazo. **Objetivo:** Evaluar si la adición del hPL-ARNm mejora la predicción de PE durante el primer trimestre del embarazo. **Método:** Se realizó un estudio caso-control a partir de una cohorte prospectiva de mujeres a las 11-14 semanas de embarazo, donde se seleccionaron los casos (PE moderada (mPE) y PE severa (sPE)) y los controles. Características clínicas (edad materna, antecedentes de hipertensión, la presión arterial y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtAPI)) fueron medidos. ARN y proteína total se aislaron a partir del plasma, y los niveles de hPL-ARNm y factor de crecimiento placentario (PIGF) se midieron mediante RT-qPCR y ELISA respectivamente. **Resultados:** Las mujeres con un embarazo normal presentaron características clínicas similares en el primer trimestre del embarazo en comparación con las mujeres que desarrollaron mPE. Sin embargo, las mujeres que desarrollaron sPE tenían mayor peso materno y presión arterial en comparación con el grupo control (valor de  $p < 0,05$ ). UtAPI, y los niveles PIGF no tuvieron diferencias entre los grupos. Los niveles de hPL-ARNm fueron menores en los pacientes que se desarrollarían mPE (valor de  $p < 0,007$ ) y sPE ( $p < 0,019$ ). **Conclusión:** Los niveles de hPL-ARNm disminuyen a las 11-14 semanas en los pacientes que van a desarrollar PE. hPL-ARNm podría mejorar la predicción de PE en el primer trimestre del embarazo cuando se incluye en los modelos multiparamétricos.

Patrocinadores:



Organizadores:



## 9) RESULTS TO 10 YEARS (2004-2014) OF CARDIOVASCULAR HEALTH PROGRAM (CHP) IN THE EAST METROPOLITAN HEALTH SERVICE (EMHS) OF SANTIAGO, CHILE .

**Lorca E<sup>1</sup>**, Orellana I<sup>2</sup>, Soto V<sup>3</sup>, Bezanilla C G<sup>2</sup>, <sup>1</sup>medicina interna oriente, medicina, Universidad De Chile.<sup>2</sup>ciclo vital y atención primaria de salud servicio de salud metropolitano oriente.<sup>3</sup>policlínico de hipertension arterial y salud cardiovascular, hospital del salvador, servicio de salud metropolitano oriente.

The Cardiovascular Health Program is an important strategy of the Chilean Ministry of Health since 2004, which was established as a national program to reduce morbidity and mortality associated with cardiovascular disease. To implement the CHP in our EMHS, different educational, monitoring and therapeutic interventions were developed during this period. Our goal is to present the results of 10 years of implementation of the program and local strategies. Descriptive longitudinal study of patients admitted and followed-up in the CHP -EMHS between 1/ July/20004 until to 31/12/2014. The most important strategies applied were standardized scheme of pharmacological treatment of hypertension, type STITCH since 2010; education of the health teams and patients in early insulinization since 2010; implementation of the anti-tobacco law since 2008; detection and diagnosis of Chronic Kidney Disease (CKD) since 2010. Data were obtained every 6 months from the compulsory registration (REM-14) of the CHP-EMHS sent by PHC centers (18). The information was processed in statistical software GraphPad 6.1. The assigned population EMHS, who enlisted in the CHP, increased 18 to 24% between 2004-2014. With the strategies implemented an increase in BP control in 32% of patients was obtained (39% to 71,8%) ; better metabolic control of diabetics by 23.2% (25,7% to 48,9%), a decrease in smoking prevalence of 28.9% secondary to anti-tobacco law; and an increase in detection and diagnosis of CKD in high-risk groups, with a prevalence of 39.5% in 2014. There not being a specific strategy to tackle obesity, increased prevalence of 6% is observed during the decade. Compared with patients who are not in such CHP, enrolled patients have 1/3 of mortality than those who are not enrolled in the program.

**Conclusions.** Patients enrolled and followed-up in the CHP of the EMHS, have improved control and cardiovascular mortality, compared to those who are not in the program. The implementation was successful using known and proven strategies that combine education, adherence and standardized treatment of cardiovascular diseases.

## 10) Inducción de autofagia por Angiotensina II favorece la desdiferenciación de las células musculares lisas vasculares

**Mondaca-Ruff D<sup>1</sup>**, García-Miguel M<sup>1</sup>, Norambuena-Soto I<sup>1</sup>, Cartes-Saavedra B<sup>1</sup>, Núñez-Soto C<sup>1</sup>, Sanhueza-Olivares F<sup>1</sup>, Riquelme J<sup>1</sup>, Lavandero S<sup>1</sup>, Chiong M<sup>1</sup>, <sup>1</sup>ACCDiS, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Las células musculares lisas vasculares (CMLV) son un componente fundamental de los vasos sanguíneos y juegan un papel importante en el funcionamiento y regulación del tono vascular. En patologías que afectan el tono vascular como la hipertensión arterial (HTA), estas células cambian su fenotipo, pasando desde uno contráctil a uno sintético. El fenotipo sintético se caracteriza por ser proliferativo, migratorio y reducir la síntesis de proteínas de la maquinaria contráctil. Dentro de los reguladores de la integridad y tono vascular, angiotensina II (Ang II) es uno de los péptidos vasoactivos más importante. En la HTA, Ang II aumenta sus niveles, promoviendo una potente acción vasoconstrictora y remodeladora vascular. El equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas es de vital importancia en la regulación del fenotipo vascular. La autofagia es un proceso degradativo en el cual contenido citoplasmático, incluyendo organelos y proteínas, son secuestrados en vesículas de doble membrana y fusionados con lisosomas para su degradación y eventual reciclado de las moléculas resultantes. En este trabajo evaluamos si la Ang II induce el cambio fenotípico de las CMLV dependiente de autofagia. Para ello CMLV de aorta, línea celular A7r5 se estimularon con Ang II. La autofagia se evaluó mediante conversión de LC3-I a LC3-II. Se cuantificó el flujo autofágico con tratamiento con cloroquina y niveles de las proteínas contráctiles SMA y calponina. Las células A7r5 tratadas con Ang II por 24 h presentaron un aumento de los marcadores de autofagia respecto a los controles. El uso de cloroquina permitió confirmar que el aumento de LC3-II se debió a una activación del flujo autofágico. El tratamiento de las células A7r5 con Ang II indujo la desdiferenciación de estas células, determinado por la disminución de SMA y calponina, proteínas contráctiles características del fenotipo contráctil. Estos resultados sugieren que Ang II induce autofagia y desdiferenciación de las VSMCs.

Fondecyt 1140329, FONDAF 15130011. Beca Conicyt (21130337).

Patrocinadores:



Organizadores:



## 11) Proyecto Global Tratamiento Estandarizado de la Hipertensión Arterial en Chile. Diseño de la Implementación

**Paccot M<sup>1</sup>**, Escobar MC<sup>2</sup>, Espinoza M<sup>3</sup>, Lorca E<sup>4</sup>, Michea L<sup>4</sup>, del Águila R<sup>2</sup>. <sup>1</sup>MINSAL, <sup>2</sup>OPS, <sup>3</sup>Pontificia Universidad Católica, <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Introducción:** En Chile, 39,0% de las personas de 25 y más años tiene hipertensión arterial (HTA), principal factor de riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares (ECV). Aunque disponemos de medicamentos efectivos, solo 16,5% de los hipertensos logra el control de la presión arterial (PA). En las personas inscritas en el Programa de Salud Cardiovascular (PSCV) la tasa de control alcanza 65%. Experiencias internacionales reportan tasas de control de 90% con la implementación de estrategias estandarizadas.

Se ha diseñado una nueva estrategia de tratamiento que será implementada y evaluada en Centros de Salud Familiar (CESFAM) del Servicio de Salud Metropolitana Sur Oriente (SSMSO), como parte de un *Proyecto Global* liderado por OPS. El objetivo es mejorar las tasas de control de la HTA en el PSCV mediante la implementación de una estrategia estandarizada. **Método:** La estrategia terapéutica estandarizada de diagnóstico incluye, además del perfil de PA, el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA). Los hipertensos diagnosticados con MAPA inician tratamiento con dosis bajas de un medicamento en combinación a dosis fija (amlodipino+valsartán) en un solo comprimido. La enfermera controlará al paciente cada 4 semanas y ajustará el tratamiento según protocolo, hasta lograr la meta. La frecuencia de seguimiento posterior será según riesgo cardiovascular. El nuevo esquema, aprobado por el comité de ética, será implementado en dos CESFAM del SSMO. **Análisis:** Se realizará un estudio observacional analítico de una cohorte prospectiva con 12 meses de seguimiento para evaluar la efectividad, seguridad y costo-beneficio de la estrategia. Se evaluará la meta de control de PA a los 3, 6 y 12 meses desde el ingreso, la cobertura del tratamiento durante 24h con MAPA, adherencia, consultas en servicios de urgencia, hospitalizaciones y defunciones. Los resultados serán comparados con los de dos CESFAM no expuestos, que seguirán las recomendaciones del PSCV.

### Investigadores

Dra. Mélanie Paccot, Investigador principal, MINSAL  
 Dra. María Cristina Escobar, OPS  
 Dr. Manuel Espinoza, Pontificia Universidad Católica  
 Dr. Eduardo Lorca, Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
 Dr. Luis Michea, Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
 Dr. Roberto del Águila, OPS

## 12) El rol de FOXM1 en el desarrollo normal de la placenta

Monteiro L<sup>1</sup>, **Cubillos S<sup>1</sup>**, Varas-Godoy M<sup>1</sup>, Acuña S<sup>1</sup>, Illanes S E<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

**Introducción:** El desarrollo placentario juega un papel central en el resultado del embarazo, donde la invasión del trofoblasto es un componente fundamental de la placentación humana. Sin embargo, las redes transcripcionales responsables de controlar la invasión del trofoblasto no están bien definidas. Los trofoblastos se comparan a células tumorales debido a su capacidad de proliferar, invadir y exhibir similares patrones de expresión génica. Por lo tanto, genes transcripcionales asociados con la metástasis del cáncer y la invasión del trofoblasto también puede ser compartida. El factor de transcripción FOXM1, es uno de los pocos genes sobreexpresados durante el desarrollo temprano del cáncer, y posiblemente se ajusta a este escenario. **Objetivo:** Evaluar el papel de FOXM1 en el desarrollo normal de la placenta.

**Método:** Se evaluó la expresión de FOXM1 en placentas de ratas Sprague Dawley preñadas sacrificadas entre E14-E20. Proteínas y ARN total fueron aisladas desde las placentas, y la expresión proteica y génica fueron analizados por Western blot y qPCR respectivamente. La proliferación y migración de trofoblastos fueron evaluadas en células JEG3 después del silenciamiento de FOXM1 en condiciones de oxígeno 21, 8 y 3%. **Resultados:** FOXM1 se expresa durante comienzos y a mediados de la gestación y su expresión disminuye a medida que aumenta la edad gestacional. El silenciamiento de FOXM1 resultó en una reducción significativa de la migración al 21, 8 y 3% de O<sub>2</sub>, mientras que solo ralentiza la proliferación de las células JEG-3 al 21% de O<sub>2</sub>, pero no al 8 o 3% de O<sub>2</sub>. **Conclusiones:** Nuestros datos son un indicio de que FOXM1 modula la migración del trofoblasto pero no afecta el potencial proliferativo al 8 y 3% de O<sub>2</sub>, que coincide con la tensión de oxígeno en la placenta durante el embarazo temprano. Los resultados de placentas de ratas indican que FOXM1 puede desempeñar un papel en eventos de placentación temprana.

Patrocinadores:



Organizadores:



### 13) Efecto vasodilatador e hipotensor de *Xenophyllum poposum* (Popusa).

Cifuentes F<sup>1</sup>, Kuzmicic J<sup>1</sup>, Muñoz F<sup>1</sup>, Vega J L<sup>1</sup>, Paredes A<sup>2</sup>, Morales G<sup>2</sup>, **Palacios J<sup>3</sup>**, <sup>1</sup>Laboratorio de Fisiología Experimental, Instituto Antofagasta, Universidad De Antofagasta. <sup>2</sup>Laboratorio de Química Biológica, Instituto Antofagasta, Universidad De Antofagasta. <sup>3</sup>Instituto de Etnofarmacología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat. (Sponsored by Fredi Cifuentes Jorquera)

**Introducción:** Popusa, *Xenophyllum poposum* (Phil.) V.A. Funk, es utilizada tradicionalmente como planta medicinal por las comunidades Atacameñas. Al igual que la Chachacoma, es empleada como remedio contra del mal de altura. **Objetivo:** Caracterizar la respuesta vasodilatadora e hipotensora del extracto acuoso e hidroalcohólico y de metabolitos secundarios. **Metodología:** En ratas machos Sprague-Dawley (3-4 meses), se registró la capacidad vasodilatadora del extracto y metabolitos con transductores de tensión isométricos conectados a PowerLab 8/30. El extracto se disolvió en Ringer Krebs, y los metabolitos previamente en DMSO para después diluir en Ringer Krebs. Se adicionaron al baño de órganos dosis acumulativas del extracto (0.001-1000 µg/mL) o de los metabolitos ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) en anillos aórticos precontractados con fenilefrina ( $10^{-6}$  M). Para el estudio del efecto hipotensor en ratas y ratones anestesiados se registró la presión carotídea con catéter PE-50 heparinizado conectado a transductor TSD104A y catéter PE-10 en ratones. El extracto se administró por vía femoral. El uso y cuidado de animales siguió la guía del NIH 2013. El análisis estadístico ANOVA, seguido de test de Bonferroni. **Resultados:** Se aislaron siete metabolitos y se identificó su estructura utilizando técnica espectroscópica de 1D, 2D RMN y HPLC masa. El extracto presentó un claro efecto miorelajante dosis dependiente,  $EC_{50}$  de 96 µg/mL. Todos los metabolitos aislados presentaron distinta capacidad miorelajante, y sólo 2 vasodilataron 100% a dosis máxima. El extracto produjo una reducción de la PAM: 87, 83, 75 y 58 mmHg para concentraciones de 5, 10, 20 y 40 mg/Kg, respectivamente. Paralelamente se observó una reducción de la onda P del ECG, aumento del intervalo R-R, abolición de la onda P con aparente cambio de ritmo sinusal a nodal y aparición de extrasístoles auriculares con evidente bradicardia durante el efecto máximo. Efectos cardiovasculares similares se observaron en ratones normotensos, después de 1 hora, pero no en ratones hipertensos en modelo de angiotensina II. **Conclusiones:** El extracto y los metabolitos poseen propiedad miorelajante dosis-dependiente, hipotensora, bradicárdica, pero sin capacidad antihipertensiva.

Financiado por Vicerrectoría de Investigación Universidad de Antofagasta.

### 14) En hipertensión arterial experimental los niveles de activación de Rho kinasas en leucocitos circulantes reflejan su nivel de activación cardiovascular

Jalil J<sup>1</sup>, Fierro C<sup>1</sup>, Mancilla C<sup>1</sup>, Moya J<sup>1</sup>, Molina C<sup>1</sup>, Veliz S<sup>1</sup>, Ocaranza M P<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile.

La activación de la vía de señalización intracelular de RhoA/Rho kinasas (ROCK) tiene un rol importante en la patogenia de la enfermedad hipertensiva al producir vasoconstricción y remodelado cardíaco, vascular y renal. En humanos la activación de ROCK se determina en leucocitos circulantes (GB). Hemos observado previamente aumento significativo de la actividad de ROCK en GB en pacientes hipertensos (HTA), la que es aún mayor en presencia de hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, existe poca información respecto del significado de esta activación en GB. Evaluamos aquí simultáneamente el grado de activación de ROCK en GB y en tejido cardiovascular en ratas hipertensas con la hipótesis de que en la HTA su activación en GB refleja su nivel de activación cardiovascular. **Métodos:** ratas hipertensas (modelo DOCA-sal-uninefrectomizadas) recibieron el inhibidor de ROCK fasudil (100 mg/Kg/día) o vehículo durante 3 semanas después de lo cual fueron eutanasiadas. Se determinó activación de ROCK en GB, en pared de aorta y en el ventrículo izquierdo midiendo fosforilación (f/t) de MYPT-1 (fosfatasa de la cadena liviana de miosina) y de ERM (ezrina-radizina-moesina), sustratos directos de ROCK, por Western blot. Además se determinó el nivel de fosforilación de p38-MAP kinasas y los niveles del factor de transcripción p65-NF-κB, moléculas pro-remodelado cardiovascular, río abajo de ROCK. **Resultados:** Con respecto al grupo Sham, en el grupo DOCA los niveles de MYPT1-f/t en GB, VI y Aorta fueron significativamente mayores en 300, 285 y 39%, respectivamente ( $p < 0.05$ ) y los de ERM-f/t en 249, 75 y 46%, respectivamente ( $p < 0.05$ ). Los niveles de p38-MAPK-f/t estuvieron significativamente más elevados en 217, 45 y 39% en GB, VI y Aorta, respectivamente ( $p < 0.05$ ) y los de p65-NF-κB en 200, 84 y 50%, respectivamente ( $p < 0.05$ ). No se observaron diferencias entre los grupos DOCA+Fasudil y Sham. **Conclusiones:** en la HTA experimental la activación de ROCK en GB refleja claramente su nivel de activación en tejido cardiovascular, lo que tiene posibles implicancias pronósticas y terapéuticas.

Fondecyt 1121060

Patrocinadores:



Organizadores:



### 15) La autofagia inducida por TNF- $\alpha$ regula el cambio de fenotipo de las células de musculo liso vascular

**Norambuena-Soto I<sup>1</sup>**, Garcia-Miguel M<sup>1</sup>, Mondaca-Ruff D<sup>1</sup>, Cartes-Saavedra B<sup>1</sup>, Morales P E<sup>1</sup>, Núñez-Soto C<sup>1</sup>, Sanhueza-Olivares F<sup>1</sup>, Riquelme J<sup>1</sup>, Mellado R<sup>1</sup>, Chiong M<sup>1</sup>, <sup>1</sup>ACCDiS, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

La desdiferenciación de las células de musculo liso vascular (CMLV) desde un fenotipo contráctil a uno proliferativo y migratorio es un paso importante en la progresión de las enfermedades cardiovasculares, específicamente en aterosclerosis. Esta es una enfermedad que cursa con un componente inflamatorio crónico que cuenta con la presencia del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en la placa aterosclerótica. Además, se ha observado que las CMLV en la placa aterosclerótica presentan un aumento de la autofagia, un mecanismo de degradación de organelos y proteínas. Sin embargo, se desconoce si TNF- $\alpha$  es capaz de producir la desdiferenciación de las CMLV, y si es necesaria la autofagia para este cambio de fenotipo. Se estimularon CMLV de aorta de rata, células A7r5, con TNF- $\alpha$  100 nM. TNF- $\alpha$  indujo autofagia determinado por un incremento de los niveles de LC3-II y disminución de p62 desde las 24 h de tratamiento. TNF- $\alpha$  indujo desdiferenciación de las CMLV, determinado por una disminución de proteínas contráctiles  $\alpha$ -SMA y SM22 y un aumento de proteínas de matriz extracelular (MEC) osteopontina y colágeno. Además, TNF- $\alpha$  indujo proliferación de las CMLV evaluado por incorporación de [<sup>3</sup>H]-Timidina y ensayo de MTT, y migración, mediante ensayo de herida y de Transwell. Por último, cuando se inhibió la autofagia usando un siRNA para Beclin1, la desdiferenciación de las CMLV inducida por TNF- $\alpha$  se inhibió. En este estudio se mostró que TNF- $\alpha$  induce la desdiferenciación de las CMLV de una forma dependiente de autofagia.

Fondecyt 1140329, FONDAP 15130011

### 16) Un alto consumo de sal afecta la expresión de microRNA asociado a la expresión de HSD11B2 en población pediátrica

**Tapia-Castillo A<sup>1</sup>**, Lizama J<sup>2</sup>, Valdivia C<sup>2</sup>, Ortiz D<sup>2</sup>, Campino C<sup>2</sup>, Allende F<sup>3</sup>, Solari S<sup>3</sup>, García H<sup>4</sup>, Martínez-Aguayo A<sup>4</sup>, Vecchiola A<sup>2</sup>, Repetto G<sup>1</sup>, Baudrand R<sup>2</sup>, Fardella C<sup>2</sup>, Carvajal C<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Genética y Genómica, Medicina, Universidad Del Desarrollo. <sup>2</sup>ENDOCRINOLOGIA, MEDICINA, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>3</sup>Servicio de Laboratorios Clínicos, MEDICINA, Pontificia Universidad Católica De Chile. <sup>4</sup>PEDIATRÍA, MEDICINA, Pontificia Universidad Católica De Chile. (Sponsored by Cristian Andres Carvajal Maldonado)

Estudios previos indican que una alta ingesta de sal en sujetos con déficit parcial de la enzima 11 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD11B2) inducen una activación no regulada del receptor de mineralocorticoides por glucocorticoide y responden con un aumento en la presión arterial (PA). El déficit parcial de 11 $\beta$ -HSD2 podría ser regulado negativamente por microRNAs. La expresión de tales microRNA puede ser evaluada en exosomas urinarios, los cuales son nanovesículas de membrana liberadas para comunicación celular y que podrían dar cuenta del estado fisiológico de las células de origen. **Objetivo:** Evaluar si la alta ingesta de sal se asocia con la expresión de microRNA blancos de 11 $\beta$ HSD2 en exosomas urinarios y determinar su asociación con variables bioquímicas en sujetos pediátricos. **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 51 niños (promedio de edad 13 años). Se realizó una encuesta alimentaria para determinar el consumo de Na/día. Se calculó el índice de PA sistólica y diastólica (iPAS&iPAD) usando PA observada/percentil 50 según sexo, edad y talla. Se determinó en sangre cortisol, cortisona, aldosterona, actividad de renina plasmática. Se aisló exosomas y su contenido RNA en orina matinal. Se identificaron 4 microRNA (miR-488/miR-615/miR-1205/miR-494) con capacidad de unión al 3'UTR del gen HSD11B2 y se evaluó su expresión mediante ensayos Taqman-qPCR. Las asociaciones se analizaron por rho de spearman ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** De los 4 microRNA estudiados solo la expresión del miR-1205 se asoció positivamente con una alta ingesta de sodio (Rho=0,4;  $p=0,03$ ), iPAS (Rho=0,39;  $p=0,05$ ), cortisol sérico (Rho=0,49;  $p=0,01$ ) y razón cortisol/cortisona (Rho=0,55;  $p=0,03$ ). miR-1205 se asocio negativamente con aldosterona sérica (Rho=-0,41;  $p=0,04$ ). No observamos asociación entre miR-1205 con cortisona. **Conclusión:** Nuestros resultados muestran que una mayor ingesta de sal se asocia a mayor expresión de miR-1205 en exosomas urinarios, junto con un aumento de la razón cortisol/cortisona y la PA, sugiriendo que la actividad de la 11 $\beta$ HSD2 puede verse afectada epigenéticamente por el consumo de sal, a través de mecanismos que involucran la expresión de miRNAs específicos.

CONICYT-FONDECYT 1150437, 1160836, 1160695; CONICYT-FONDEQUIP EQM150023; SOCHED 2015-10; CORFO 13CTI-21526-P1 y IMII P09/O16-F (ICM).

Patrocinadores:



Organizadores:



### 17) Deleción del receptor de (pro)renina en el tubulo colector renal atenúa la respuesta hipertensiva y la actividad del canal ENaC renal en ratones hipertensos infundidos con angiotrensina II

**Gonzalez A A**<sup>1</sup>, McDonough A<sup>2</sup>, Pochynyuk O<sup>3</sup>, Ichihara A<sup>4</sup>, Prieto M<sup>5</sup>, <sup>1</sup>Instituto de Quimica, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica De Valparaíso.<sup>2</sup>Keck School of Medicine of USC Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, CA.<sup>3</sup>University of Texas Health Science Center at Houston, TX University of Texas Health Science Center at Houston, TX.<sup>4</sup>Department of Medicine Tokyo Women's Medical University .<sup>5</sup>Physiology Tulane University. (Sponsored by Alexis Gonzalez)

En hipertensión angiotensina II (Ang II)-dependiente existe un aumento patológico intrarrenal de Ang II, además de un aumento en la expresión de prorenina, renina, y el receptor de prorenina (PRR) en el túbulo colector (CD), lo que permitiría la activación de PRR por parte de prorenina y renina. La unión de prorenina y renina a PRR favorece la formación distal Ang I y II. Por su parte la Ang II aumenta la reabsorción de Na<sup>+</sup> por activación directa del canal de sodio epitelial (ENaC) en el CD renal. Nuestra hipótesis es que el PRR en CD contribuye a la regulación de la presión arterial (PA) mediante el aumento de la formación intratubular de Ang II y la regulación de distal del transporte de Na<sup>+</sup>. Generamos un ratón knockout sitio-específico el cual no expresa el PRR en el CD (CDPRR-KO). En éste ratón evaluamos la PA, el balance de sodio, y la función de los transportadores de Na<sup>+</sup> distales. Los ratones knockout mostraron PA más baja, baja osmolaridad urinaria, excreción fraccional mayor Na<sup>+</sup>, y mayor el flujo urinario, junto con menores niveles de Ang II en la orina. Después de 14 días de infusión de Ang II (400 ng / kg / min), los ratones KO-CDPRR mostraron respuestas atenuadas de alza de presión sistólica en comparación con los ratones normales, a pesar de que ambos expresaron niveles similares de los transportadores NCC, NCC pS71 total y de  $\alpha$ ENaC y  $\gamma$ ENaC. La Ang II estimuló la actividad del ENaC sin embargo su probabilidad de apertura y el número de canales activos fue menor que en los controles. Los ratones knockout mostraron menor renina en la orina. Estos datos sugieren que el PRR tiene un rol en el transporte de Na<sup>+</sup> distal en el cual la actividad catalítica de la renina tubular es favorecida por la unión al PRR generando Ang II intratubular y la activación de ENaC.

### 18) Efecto cardiovascular y metabólico del tratamiento oral crónico con ácido ascórbico y un derivado de naftoquinona en rata

**Fonseca J M**<sup>1</sup>, Ayavire F<sup>1</sup>, Gamboa M<sup>1</sup>, Benites J<sup>1</sup>, Estela C<sup>1</sup>, Cifuentes F<sup>2</sup>, Palacios J<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Departamento de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat.<sup>2</sup>Instituto Antofagasta Universidad De Antofagasta. (Sponsored by Javier Palacios Diez)

**Introducción:** El uso de antitumorales derivados de naftoquinonas podría presentar cardiotoxicidad y alteraciones metabólicas. **Objetivo:** Evaluar el efecto cardiovascular y metabólico del ácido ascórbico y un derivado de naftoquinona (2-(4-hidroxifenil) amino-1,4-naftoquinona; **Q7**). **Materiales y métodos:** Ratas hembras inmaduras Wistar (150-190 g; 2 meses de edad) fueron tratadas con **Q7** (10 mg/Kg peso corporal) y **Q7** más ácido ascórbico (1 mg **Q7**/100 mg ascórbico por Kg peso corporal), crónicamente durante 20 días por vía oral. Se realizó electrocardiograma en DII, ensayos bioquímicos (perfil lipídico, transaminasas), test de tolerancia a la glucosa, y ensayos de citotoxicidad, captación de glucosa y ATP en cultivo celular de aorta de rata. El uso y cuidado de animales siguió la guía del NIH 2013. La comparación entre grupos se realizó con una prueba t Student o ANOVA. **Resultados:** El tratamiento crónico con **Q7** alteró el electrocardiograma (ECG), aumentando la frecuencia cardiaca, sin aumentar las transaminasas. Por otro lado, **Q7** disminuyó la vasodilatación en anillos aórticos de rata. El tratamiento crónico con **Q7** más ácido ascórbico produjo hipotensión. En animales tratados crónicamente con **Q7**, aumentó los niveles de triglicéridos, el peso corporal, sin alteración de la glicemia. La pre-incubación con **Q7** ( $10^{-5}$  M) disminuyó la producción de ATP en células A7r5. No se observó citotoxicidad en células endoteliales, y sólo leve citotoxicidad en células A7r5. **Conclusiones:** El tratamiento crónico con **Q7** aunque no produce una importante cardiotoxicidad, sí altera el ECG y reduce la función vascular. Además, produce un aumento del peso corporal y una disminución del metabolismo de lípidos en la rata. La administración de ácido ascórbico en ratas tratadas con **Q7** presentaría un efecto cardioprotector.

Financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad Arturo Prat

Patrocinadores:



Organizadores:



## 19) LA VÍA RhoA/ROCK ESTÁ ASOCIADA AL INCREMENTO EN LOS NIVELES DE CX-43 EN EL MODELO DE DAÑO RENAL POR INFUSIÓN CON ANGIOTENSINA II.

**Gomez G<sup>1</sup>**, Saez J C<sup>1</sup>, Velarde V<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Fisiología, Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica De Chile.

**Introducción:** La incidencia y prevalencia de la Insuficiencia renal crónica (IRC) que resulta de la pérdida progresiva e irreversible de las funciones renales, ha ido en aumento a nivel mundial. La vía RhoA/ROCK juega un rol importante en la fisiopatología renal. En varios modelos de daño renal hipertensivos, Fasudil, un inhibidor de esta vía, ha prevenido el daño. Puesto que la función renal debe estar bien coordinada, es razonable considerar que la comunicación celular a través de canales formados por conexinas (Cxs), cumplan una función importante. Es sabido que los niveles de Cx43 varían en diferentes modelos de daño renal, sin embargo, se desconoce su relación con la IRC, y tampoco se conoce la vía de señalización que pudiera conectar ambos eventos, o su relación con la actividad de los canales formados por Cxs en el tejido renal. **Objetivo:** Considerando lo anterior, proponemos que: "En el modelo de daño renal inducido por infusión con Angiotensina II, la vía RhoA/ROCK se activa y afecta los niveles proteicos de Cx43, lo que contribuye al daño renal". **Métodos:** Para evaluar esta hipótesis, las ratas (n=10) se hicieron hipertensas por infusión con Angiotensina II (All, 160 ng/min) durante 6 semanas. A las 2 semanas de infusión con All, se seleccionó un grupo de ellas (n=6) que fueron tratadas con Fasudil (100 mg/Kg/día) durante 4 semanas. La presión arterial sistólica (PAS) se midió semanalmente. Se evaluó la función renal a partir de la razón proteinuria/creatininuria (UProt/UCrea). Se evaluaron diferentes marcadores de daño renal: Col III y ED-1. Se midió el Estrés Oxidativo (EO) a partir de la medición de TBARS. Por western blot se midieron los niveles proteicos de Cx43 y la actividad de la vía RhoA/ROCK. **Resultados:** En ratas tratadas con All y Fasudil, a pesar de mantener elevada la PAS, la razón (UProt/UCrea), los marcadores de daño, EO, los niveles de Cx43 y la actividad de la vía RhoA/ROCK, se mantuvieron bajos, cercanos a los niveles control, comparados con las ratas tratadas con All. **Conclusiones:** Por lo tanto, se concluye que el daño renal se relaciona directamente con la actividad de la vía RhoA/ROCK, y con un aumento en los niveles proteicos de Cx43.

PROYECTO FONDECYT 1150291; PROYECTO PUENTE VRI UC 20/2013

## 20) Efecto de la administración posnatal de melatonina sobre la estructura cardíaca en hipertensión pulmonar arterial del recién nacido

**Cantariño R<sup>1</sup>**, González-Candia A<sup>2</sup>, Herrera Vidal E<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Fisiopatología, Medicina, Universidad De Chile. <sup>2</sup>Programa de Fisiopatología, Medicina, Universidad De Chile.

**Introducción.** En la Hipertensión Arterial Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HAPRN) existen cambios morfológicos a nivel cardiopulmonar que se asocian a una alta morbimortalidad neonatal. Específicamente existe una hipertrofia maladaptativa del ventrículo derecho (VD). Actualmente, el estándar terapéutico se enfoca únicamente en revertir la vasoconstricción pulmonar. Melatonina ha mostrado revertir el remodelamiento vascular pulmonar en HAPRN, sin embargo, su rol en las alteraciones cardíacas presentes en ésta no ha sido estudiadas previamente.

**Metodología.** En un modelo de oveja gestado y nacido en hipoxia de altura (3600 m) se establecieron dos grupos, control (CN, n=5) y tratado (MN, n=5), a los cuales se les administró vehículo (EtOH 1,4%) y melatonina (1 mg/kg/día) por 7 días respectivamente. Posterior eutanasia, se realizó la medición del área de la pared, cavidad y volumen del VD, y área del septum interventricular. Ambos grupos se compararon mediante prueba de t, considerando un p < 0,05 como diferencia significativa. Protocolo aprobado por Comité de Bioética sobre investigación en animales Universidad de Chile y por el Comité asesor de Bioética de FONDECYT

**Resultados.** Al final del tratamiento, el grupo MN evidenció una menor área de la pared del VD (MN 1,733 ± 0,09031 vs CN 2,553 ± 0,09887, p < 0,0001) y del septum interventricular (MN 1,414 ± 0,09537 vs CN 2,117 ± 0,07360, p < 0,0001).

**Discusión.** En la HAPRN se evidencia una hipertrofia del VD a nivel de su pared libre y del septum interventricular. En este estudio, la administración posnatal de melatonina en neonatos de oveja gestados y nacidos en altura muestra una reversión de estos cambios, acercándose a un patrón morfológico ventricular posnatal normal. Estos hallazgos, previamente no descritos, sientan las bases para futuros estudios sobre los mecanismos de acción de melatonina en la fisiopatología de la HAPRN, además de ser un avance en la propuesta de su uso clínico.

**Conclusión.** Melatonina revierte el remodelamiento ventricular derecho en la HAPRN.

Financiado por FONDECYT 1110595 & 1151119

Patrocinadores:



Organizadores:



Patrocinadores:



Organizadores:



Patrocinadores:



Organizadores:



Patrocinadores:



Organizadores:





# II Congreso Chileno de Hipertensión Arterial

Organiza la Sociedad Chilena de Hipertensión



Patrocinadores:



Organizadores:

