

La quimiocina RANTES

en una población hipertensa venezolana

Chemokine RANTES in a hypertensive venezuelan population

*Anita Israel,¹ Mariella Pastorello,² Yaira Mathison,⁴ Leticia Figueira,¹ María Gabriela Matos,¹ Elsa Camacho,³ Jesús Hernández,² Eduardo Romero,¹ María del Rosario Garrido,¹ Elodie Billet,² Yubizalíz López

¹Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, ²Unidad de Farmacología, Escuela José María Vargas, ³Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela. ⁴Escuela de Bioanálisis, Laboratorio de Investigación y Postgrado de la Escuela de de Bioanálisis (LIPEB), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Carabobo - Venezuela.

*Correspondencia: Anita Israel, E-mail: astern88@gmail.com

Resumen

La hipertensión constituye un problema de Salud Pública, su prevalencia en la población venezolana contribuye con el aumento de la aparición de las enfermedades cardiovasculares. En los últimos años se ha implicado a los factores inflamatorios en la etiología de hipertensión los cuales conducen a la disfunción endotelial. Es por ello que es de interés la búsqueda de nuevos biomarcadores que permitan la detección temprana de la disfunción endotelial e inflamación periférica asociada a la hipertensión. En el presente estudio se evaluaron los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios tales como el estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), quimiocinas C-C y moléculas de adhesión solubles, producidas por la interacción de la adhesión entre los monocitos y las células endoteliales en un grupo de venezolanos adultos pre-hipertensos e hipertensos. Se examinaron 201 individuos voluntarios, 104 con presión arterial sistólica (PAS) menor de 120 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) menor de 80 mmHg, los cuales eran individuos aparentemente sanos (controles), 61 con valores de PAS entre 120 y 139 mmHg y/o PAD entre 80-89 mmHg (pre-hipertensos) y 36 pacientes que presentaban valores de PAS iguales o superiores a 140 mmHg y/o PAD mayor o igual a 90 mmHg (hipertensos). Se realizó la evaluación clínica de los pacientes, y se determinó los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol total, colesterol-HDL y triglicéridos por métodos enzimáticos, previo ayuno nocturno. Igualmente, se evaluaron los niveles de citosinas, moléculas de adhesión y quimiocinas mediante el análisis multiplex de microesferas (Bio-Plex). Nuestros hallazgos muestran que los pacientes hipertensos (PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg) presentaron niveles significativamente mayores de RANTES (CCL5), el cual se correlacionó significativamente con IL-1ra, -2, -6, -8, -12, MIP1b, FGFb, G-CSF y VEGF. Estos datos indican que de la población venezolana evaluada, en los pacientes hipertensos subyacen alteraciones en las citoquinas inflamatorias, moléculas de adhesión y quimiocinas.

Palabras claves: Hipertensión, citoquinas, quimiocinas, RANTES.

Abstract

Hypertension is a public health problem. This condition is highly prevalent among the Venezuelan population and contributes to the increases of cardiovascular disease in this population. In recent years, inflammatory factors have been implicated in the etiology of hypertension leading to endothelial dysfunction, which in turn plays a key role in pathogenesis. This is why it is of interest to find new biomarkers that allow the early detection of endothelial dysfunction and peripheral inflammation associated with hypertension. The present study we assessed plasma levels of inflammatory mediators such as granulocyte-macrophage colony stimulator (GM-CSF), CC chemokines, and soluble adhesion molecules, produced by the adhesive interaction between monocytes and endothelial cells in a group of Venezuelans pre-hypertensive and hypertensive. 201 subjects were examined, 104 with systolic blood pressure (SBP) less than 120 mmHg and/or with diastolic blood pressure (DBP) less than 80 mmHg were studied as a control group, which were apparently healthy individuals (controls), 61 with SBP values between 120 and 139 mmHg and/or DBP between 80 and 89 mmHg (pre-hypertensive) and 36 patients with values higher than or equal to 140 mmHg and/or DBP greater than or equal to 90 mmHg (hypertensive). Clinical parameters were determined. Fasting plasma glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides were determined in venous blood samples after nocturnal fasting. The levels of cytokines, adhesion molecules and chemokines were also assessed by microsphere multiplex analysis (Bio-Plex). Our findings show that hypertensive patients (SBP \geq 140 mmHg and/or DBP \geq 90 mmHg) show significantly higher levels of RANTES (CCL5); and RANTES in turn correlated positively and significantly with IL-1ra, -2, -6, -8, -12, MIP1b, FGFb, G-CSF and VEGF. These data indicate that in the Venezuelan population studied, in the hypertensive patients underlie alterations in inflammatory cytokines, adhesion molecules and chemokines.

Key words: Hypertension, cytokines, chemokine, RANTES.

Introducción

La hipertensión es una de las más importantes condiciones preclínicas del síndrome metabólico y afecta a casi 1.000 millones de personas en todo el mundo^{1,2}. El riesgo del desarrollo de la hipertensión parece estar relacionado con la edad, desencadenada por un estilo de vida poco saludable asociada a la obesidad y la inactividad física como principales factores de riesgo. Además, esta condición preclínica ha estado estrechamente vinculada a la dislipidemia³, a los procesos inflamatorios⁴ y al estrés oxidativo⁵.

La evidencia muestra que en modelos experimentales preclínicos la respuesta inmunitaria desregulada contribuye a la patogénesis de la hipertensión. Las células inflamatorias se acumulan en los centros de control cardiovascular, como el riñón, la vasculatura y el cerebro, donde precipitan lesiones en los tejidos, dificultan la relajación vascular y promueven la reabsorción de sodio^{6,7}. De manera similar en pacientes hipertensos se ha demostrado que las células mononucleares se infiltran en el riñón y la vasculatura^{6,7}. Es por ello que se ha propuesto al bloqueo de la proliferación de linfocitos o la inhibición de las acciones de una citoquina producida por los linfocitos y los macrófagos como posible terapia para mejorar la hipertensión clínica^{8,9}. Así, en la hipertensión experimental y humana, las células de los sistemas de la inmunidad innata y adaptativa parecen impulsar la elevación de la presión sanguínea a través de su reclutamiento en los tejidos de control cardiovascular. En el proceso de reclutamiento se destaca una quimiocina, el ligando 5 de la quimiocina CC (CCL5) también referida como RANTES, la cual es una molécula quimiotáctica potente para monocitos y células T producida por varios tejidos que controlan la presión arterial (PA), incluyendo el endotelio vascular y músculo liso^{10,11}, glomérulos¹², túbulos renales¹³ y el sistema nervioso central (SNC)¹⁴. Además, RANTES se produce por una variedad de leucocitos y plaquetas¹⁵. Se expresa en la superficie de las plaquetas después de la desgranulación del gránulo- α de las mismas¹⁶, media la activación plaquetaria e interacción con los leucocitos, así como la atracción y depósito de los leucocitos (monocitos, linfocitos, células asesinas naturales (NK), mastocitos) y plaquetas en sitios de lesión vascular^{15,16}. También se cree que RANTES desempeña un papel clave en la progresión de la aterosclerosis mediante la promoción de la producción de la proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1) por parte de los monocitos, la acumulación de macrófagos y el crecimiento de la neointima^{16,17}. Por lo tanto, los niveles plasmáticos de RANTES no sólo sirve como un marcador de la activación plaquetaria *in vivo* sino que también refleja los procesos inflamatorios en la pared arterial durante la aterosclerosis y la hipercolesterolemia¹⁵⁻²⁰.

Se ha descrito además otras quimiocinas implicadas en la patogénesis de la hipertensión que incluyen a la MCP-1, CCL2, la proteína inducible por interferón (interferon-inducible protein, IP-10; CXCL10), la interleucina-8 (IL-8; CXCL8), la fractalcina (CX3CL1) y sus receptores CCR2, CCR5, CXCR1, CXCR2,

CXCR3 y CX3CR1²¹. Sin embargo, el mecanismo que involucra a las quimiocinas y sus receptores en la patogénesis de la hipertensión es complejo y aún no bien comprendido.

Es por ello que en el presente estudio se evaluó, en una población venezolana seleccionada de adultos pre-hipertensos y con hipertensión leve, la posible correlación entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), quimiocinas C-C y moléculas de adhesión solubles, producidas por la interacción de adhesión entre los monocitos y las células endoteliales, cuantificados mediante el análisis multiplex de microesferas (Bio-Plex). Se consideró el uso de nuevos biomarcadores en la detección temprana de la disfunción endotelial e inflamación periférica asociada a la hipertensión.

Materiales y métodos

Sujetos

Se estudiaron a 201 pacientes, de ambos géneros, con edades comprendidas entre 18 y 65 años, seleccionados entre los que asistieron de manera voluntaria a la consulta de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas y a la consulta de la Unidad de Neuropeptidos de la Facultad de Farmacia, desde julio de 2012 hasta abril de 2015. Los mismos fueron subdivididos en tres grupos de acuerdo a sus cifras de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) y clasificado de acuerdo a JNC (22): Grupo 1: PAS<120 mmHg y/o PAD <80 mmHg (N=104) (grupo control, aparentemente sano); Grupo 2: PAS=120-139 y/o PAD=80-89 mmHg (N=61) (pre-hipertensos) y Grupo 3: PAS=140-159 (N=38) y/o PAD=90-99 mmHg (hipertensos grado 1). Se aplicó una encuesta a fin de conocer acerca de sus antecedentes médicos, personales, familiares y hábitos de vida. La selección buscó una distribución homogénea de individuos con condiciones socioeconómicas similares. A los grupos en estudio, se les comunicó acerca de las características e importancia del estudio y se obtuvo el consentimiento informado por escrito. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con hábito tabáquico mayor que 20 paq/año, la presencia de proteinuria franca y/o diagnóstico previo de nefropatías independientemente de su etiología, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, lupus eritematoso sistémico, mieloma múltiple y pacientes con hipertensión grado 2 o 3.

Los pacientes fueron sometidos a examen físico determinando talla, peso, índice de masa corporal, circunferencia de cintura (CC) y PA. La PA fue determinada, en horas de la mañana al paciente sentado y después de 10 minutos de reposo, mediante el uso de un esfigmomanómetro de mercurio. El valor de PA de la visita fue el promedio de dos determinaciones, realizadas con un intervalo de 1 minuto entre ellas.

Las condiciones pre-analíticas fueron las recomendadas mundialmente para este tipo de valoraciones: ayuno de 8-12 horas y sin dieta previa habitual, evitando ejercicios exte-

nuantes, estrés, entre otros. La muestra de sangre se obtuvo mediante venopunción directa en la región antecubital con agujas múltiples (Venojet®), utilizando tubos con EDTA. Posteriormente, las muestras previamente mantenidas en frío, se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos y en el plasma se cuantificaron las concentraciones plasmáticas de las citocinas, quimiocinas, perfil lipídico y glucosa.

Todos los protocolos experimentales fueron revisados y aprobados por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas y cumplen con la Declaración de Helsinki para experimentación con seres humanos (1975 y revisada en 1983).

Procedimientos de laboratorio

Todos los métodos fueron procedimientos estándar utilizados en laboratorios de la Unidad de Neuropeptidos de la Facultad de Farmacia, UCV. Para la medición de los parámetros clínicos, se recogieron muestras de sangre venosa después del ayuno nocturno. La glucosa, el colesterol total, colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y los triglicéridos, se determinaron por métodos enzimáticos Trinder (Stanbio)²³, las mediciones se realizaron con un espectrofotómetro y los resultados expresados en mg/dL.

Determinación de citosinas, moléculas de adhesión y quimiocinas

Todas las muestras de plasma se evaluaron por duplicado mediante el análisis multiplex de microesferas (Bio-Plex Pro Assays Cytokine, Chemokine, and Growth Factors, Life Science Grup, BIORAD). Brevemente, el sistema Bio-Plex® se basa en tres núcleos tecnológicos. El primero constituye una tecnología novedosa que emplea hasta 100 microesferas de poliestireno (5,6µm) o magnéticas (8µm), teñidas fluorescentemente codificadas con un código espectral (Tecnología xMAP), la cual permite la detección simultánea de hasta 100 moléculas diferentes en uno sólo de los pozos de la microplaca de 96 pozos. El segundo es un citómetro de flujo con dos rayos láser asociados a un sistema óptico que permite cuantificar las diferentes moléculas unidas a la superficie de las microesferas. El tercero está constituido por un procesador de señal digital de alta velocidad que maneja los datos de fluorescencia con alta eficiencia. Esta técnica nos permitió estudiar en forma simultánea las concentraciones circulantes del antagonista del receptor de interleucina 1 (IL1-ra), interleucinas (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15 e IL-17, de las citoquinas: eotaxina, factor de crecimiento básico de fibroblastos (FGFb), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), GM-CSF; el interferón gamma (INF-γ), IP-10/CXCL10, MCP-1, la proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa/beta (MIP-1a/b), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), RANTES, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el programa GraphPad InStat. Los datos se presentan como las media ± error estándar de la media (EEM). Se utilizó la prueba de Kruskal-

Wallis para comparar los valores de las variables de los tres grupos, con análisis post-hoc mediante la prueba de la U de Mann Whitney. Las correlaciones entre las variables fueron realizadas por la prueba de correlación de Spearman. Un valor de p<0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Características clínicas y bioquímicas de los sujetos

Las características clínicas de los tres grupos experimentales se resumen en la Tabla I. La distribución en sexo de los pacientes fue de 111 mujeres (Grupo 1=65; Grupo 2= 28 y Grupo 3= 18) y 90 hombres (Grupo 1=39; Grupo 2= 33 y Grupo 3= 18). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en talla, glicemia, triglicéridos, HDLc y colesterol total entre los tres grupos experimentales. Se observó un incremento significativo asociado al incremento de la PAS en la edad, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA), PAS y PAD en los pacientes del Grupo 2 y 3 al compararlos con el Grupo 1 (p<0,01 y p<0,0001). Igualmente, se observaron incrementos significativos en la edad, PAS y PAD, en los pacientes del Grupo 3 cuando se comparan con los del Grupo 2 (p<0,01 y p<0,0001).

Tabla I. Características Clínicas de los sujetos

	Normotensos (control)	Pre-hipertensos	Hipertensos
Parámetro N=201	N= 104	N= 61	N=36
Género (F/M)	65/39	28/33	18/18
Edad (años)	35,01 ± 1,10	40,11 ± 1,69	48,61 ± 1,65****
Peso (Kg)	71,57 ± 1,80	86,88 ± 2,24**	90,90 ± 3,74**
Talla (cm)	1,64 ± 0,01	1,67 ± 0,01	1,65 ± 0,02
IMC (Kg/m ²)	26,15 ± 0,60	31,15 ± 0,77***	33,17 ± 1,13***
CA (cm)	87,98 ± 1,47	99,25 ± 1,81***	106,64 ± 2,56***
PAS (mmHg)	112,51 ± 0,83	128,70 ± 0,55***	147,42 ± 1,42*****
PAD (mmHg)	75,07 ± 0,80	84,44 ± 1,00***	95,19 ± 1,51*****
Glicemia (mg/dL)	84,97 ± 1,20	87,39 ± 1,63	89,19 ± 2,46
Triglicéridos(mg/dL)	103,71 ± 7,70	144,39 ± 9,00**	123,17 ± 12,08
HDLc (mg/dL)	41,54 ± 1,10	37,84 ± 1,26	39,88 ± 1,83
Colesterol total (mg/dL)	163,21 ± 4,40	177,26 ± 7,16	150,77 ± 9,88

*p<0,01; **p<0,001; ***p<0,0001 comparado con el grupo normotenso; #p<0,05; ###p<0,001 comparado con el grupo pre-hipertenso.

El análisis de Spearman de las correlaciones entre la PAS y las características clínicas de los sujetos muestran (Tabla II) que, la PAS se correlaciona positivamente y significativamente con la edad, peso, talla, IMC, CA, PAD, colesterol total, glicemia y triglicéridos.

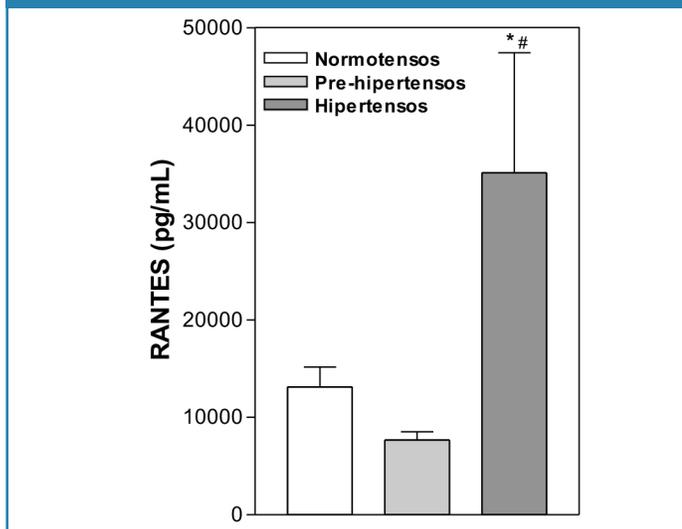
Tabla II. Análisis de la correlación de Spearman entre PAS y las Características Clínicas de los sujetos

	r	p
PAS & Edad	0,3151	0,0001
PAS & Peso	0,4805	0,0001
PAS & Talla	0,1976	0,0043
PAS & IMC	0,4608	0,0001
PAS & CA	0,5075	0,0001
PAS & PAD	0,7291	0,0001
PAS & Glicemia	0,1899	0,0063
PAS & Triglicéridos	0,2436	0,0004

Niveles plasmáticos de citocinas pro-inflamatorias, moléculas de adhesión y quimiocinas determinados mediante el uso del inmunoensayo de microesferas multiplex

El método de la microesferas multiplex permitió detectar 27 biomarcadores: citocinas pro-inflamatorias, moléculas de adhesión y quimiocinas en los pacientes evaluados. Como muestran en la figura 1, los niveles plasmáticos de la quimiocina RANTES fueron significativamente mayores en los pacientes del grupo 3 al compararlos con el Grupo 1 y 2 ($p < 0,01$). El análisis de Spearman de las correlaciones entre RANTES y los niveles plasmáticos de citocinas pro-inflamatorias, moléculas de adhesión y quimiocinas se muestra en la Tabla III, donde se indican los valores de "r" y la significancia estadística (p). Los resultados demuestran que RANTES se correlacionó significativamente con IL-1ra, -2, -6, -8, -12, MIP-1b, FGFb, GM-CSF y VEGF. Sin embargo, la concentración plasmática de estas citocinas pro-inflamatorias, moléculas de adhesión y quimiocinas no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos evaluados (Tabla IV).

Figura 1



Niveles plasmáticos de RANTES en 201 pacientes adultos subdivididos en tres grupos de acuerdo a sus cifras de presión arterial: Grupo 1: Control normotenso (N=93); Grupo 2: Pre-hipertenso (N=42) y Grupo 3: Hipertenso grado 1 (N=41), * $p < 0,05$ comparado con PAS < 120 mmHg, # $p < 0,01$ comparado con PAS = 120 - 139 mmHg.

Tabla III. Análisis de la correlación de Spearman entre RANTES y niveles de citocinas pro-inflamatorias, moléculas de adhesión y quimiocinas

	r	p
RANTES & MIP1b	0,6593	0,0001
RANTES & FGFb	0,4091	0,0001
RANTES & G-CSF	0,2584	0,0002
RANTES & GM-CSF	0,5774	0,0001
RANTES & VEGF	0,4792	0,0001
RANTES & IL-1ra	0,1394	0,05
RANTES & IL-2	0,6242	0,0001
RANTES & IL-6	0,4594	0,0001
RANTES & IL-8	0,6510	0,0001
RANTES & IL-12	0,2891	0,0005

Tabla IV. Concentración de las citoquinas plasmáticas

	Normotensos (control)	Pre-hipertensos	Hipertensos
PARÁMETRO (pg/mL)	N= 104	N= 61	N=36
MIP-1b	229,90 ± 29,0	196,80 ± 30,2	170,88 ± 34,9
FGFb	51,51 ± 4,3	37,45 ± 2,8	41,12 ± 5,6
G-CSF	52,30 ± 3,9	42,68 ± 3,4	37,53 ± 5,6
GM-CSF	58,62 ± 5,7	57,28 ± 17,9	179,70 ± 93,4
VEGF	60,05 ± 7,6	48,24 ± 6,2	45,73 ± 8,8
IL-1ra	82,74 ± 12,6	55,76 ± 8,2	77,68 ± 11,4
IL-2	30,01 ± 2,5	27,57 ± 3,8	43,81 ± 6,8
IL-6	32,24 ± 3,2	24,39 ± 3,2	27,88 ± 5,2
IL-8	41,86 ± 4,0	32,70 ± 4,1	42,6 ± 7,9
IL-12	40,7 ± 4,1	36,97 ± 5,2	32,74 ± 6,1

Discusión

Cada vez se acepta más que la hipertensión es un proceso inflamatorio crónico que implica la transmigración y acumulación de células de inmunidad innata y adaptativa dentro del intersticio de los tejidos afectados, donde dichas células liberan citocinas y promueven el estrés oxidativo²⁴. Recientemente, se ha centrado la atención en las vías y los mediadores inflamatorios que las células del sistema inmune utilizan para incrementar la PA y el daño final al órgano²⁵. Cuando las células del sistema inmune se activan y/o son reclutadas a un órgano diana, producen citoquinas que determinan la respuesta inflamatoria local. Las quimiocinas, tipos especiales de citoquinas, son quimioatrayentes, ya que dirigen la migración de las células a los tejidos. Se ha descrito que las quimiocinas y sus receptores juegan un importante papel en el desarrollo de la disfunción endotelial e hipertensión. Aun cuando los mecanismos involucrados en la patogénesis del mismo son complejos y aún no bien comprendidos, se sabe que ellos incluyen su acción sobre la activación y migración de monocitos y macrófagos hacia la pared vascular, disfunción endotelial, proliferación de células de músculo liso vascular e incremento en la severidad de las complicaciones de la hipertensión como la aterosclerosis, enfermedad cardíaca hipertensiva y nefroesclerosis²¹. Algunas citocinas y quimiocinas estudiadas por su participación en la hipertensión son el TNF- α , IL-17, MCP-1 y la IL-6. Sin embargo, la información acerca de la participación de los factores inflamatorios derivados de los monocitos en la hipertensión aún es elusiva²⁶.

Al respecto, en nuestro estudio transversal de 201 voluntarios, se encontró que los pacientes con hipertensión arterial leve (grado 1) presentan incrementos plasmáticos significativos de la quimiocina RANTES, lo cual sugiere que esta molécula se encuentra alterada de manera temprana durante la hipertensión, pudiendo participar en la fisiopatología de la misma. En este sentido, la evidencia ha descrito que la RANTES es producida por células T, macrófagos, células del músculo liso vascular, endoteliales, leucocitos en los sitios de inflamación o de infección²⁷, así como por el tejido adiposo perivascular (PVAT)²⁸, y está implicada en la génesis de

la inflamación perivascular y puede afectar el desarrollo de la disfunción vascular en la hipertensión²⁹. Asimismo, se ha descrito que la quimiocina RANTES está aumentada en el PVAT durante la hipertensión³⁰ y es característica de las etapas tempranas de la aterosclerosis^{31,32}. Por lo tanto, esta quimiocina parece participar en las fases iniciales de la inflamación, tal y como se encontró en el presente estudio. De igual manera, algunos estudios han descrito que los receptores de la quimiocina RANTES (CCR1, CCR3 y CCR5) están elevados en las enfermedades vasculares en clara relación con la inflamación del PVAT^{27,29,30,33}. Por otra parte, se ha demostrado que la delección genética del CCL5 o CCR5 no atenúa la hipertensión dependiente del sistema renina angiotensina II (ANG II) (RAS), ya que los ratones deficientes en CCL5 y deficientes en CCR5 tienen elevación de la PA similar a los ratones control durante la hipertensión inducida por ANG II²⁹; por su parte, la delección genética o bloqueo de la quimiocina RANTES, utilizando el antagonista peptídico Met-RANTES, inhibe la infiltración de leucocitos en el sitio de inflamación²⁷ y es eficaz en la modulación de la inflamación perivascular y de la placa en la hipertensión²⁹ y aterosclerosis³², reduce la producción de anión superóxido en la aorta y preserva la función vascular sin afectar la PA.

Sin embargo, a pesar de que la sobreproducción de RANTES ha demostrado estar asociada con la progresión de diversas enfermedades, algunos investigadores han descrito que la misma parece tener un efecto protector, pues es capaz de contrarrestar algunos efectos inducidos por la ANG II en algunas células. En este sentido, se ha descrito que la ANG II incrementa la expresión de RANTES en células endoteliales glomerulares y de la corteza renal^{12,34}; sin embargo, la ANG II suprime la expresión de RANTES en células de músculo liso vascular de ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Asimismo, se ha encontrado menor expresión de RANTES en células de músculo liso vascular de ratas SHR con respecto a sus controles normotensos, Wistar Kyoto (WKY); evidenciándose que el tratamiento con RANTES en células de músculo liso vascular de ratas SHR induce su proliferación, sin embargo, esta quimiocina inhibe la proliferación de las células de músculo liso vascular inducida por ANG II, pudiendo tener un papel beneficioso en la hipertensión vascular inducida por la ANG II³⁵. Adicionalmente, la administración subcutánea de RANTES en ratas SHR incrementa la expresión de IL-10 vía activación del receptor AT₂ de ANG II tanto en la aorta torácica como en las células de músculo liso vascular, y disminuye la presión arterial; sugiriendo que bajo ciertas condiciones la RANTES juega un papel en la regulación hacia arriba de los efectos de la citoquina antiinflamatoria IL-10 en células de músculo liso vascular de ratas hipertensas³⁶.

La evidencia indica que la producción de quimiocinas por células localizadas en los sitios de inflamación podría inducir fuertes interacciones adhesivas entre los leucocitos y el endotelio; en consecuencia, estas células serían atraídas al sitio de inflamación por el gradiente de concentración de quimiocinas³⁷. Los mecanismos de respuesta inmune regula-

toria a los estímulos antigénicos, podrían generar complejas redes o relaciones entre citoquinas y componentes celulares que producen inflamación y destrucción tisular³⁷. En la hipertensión, se ha demostrado la existencia de una respuesta inflamatoria, evidenciada por un incremento en la producción y secreción de citoquinas pro-inflamatorias^{21,38}. En este sentido, en el presente estudio se encontró una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de RANTES con diversas citoquinas pro-inflamatorias, moléculas de adhesión y quimiocinas como la IL-1ra, -2, -6, -8 -12, MIP1b, FGFb, G-CSF, GM-CSF y VEGF, tal y como se ha demostrado en otros procesos inflamatorios³⁷, lo cual podría sugerir la existencia de una red de conexiones entre estos productos de la respuesta inflamatoria. Al respecto, existe evidencias que indican que las quimiocinas CC, tales como MCP-1, MIP-1α y RANTES participan activamente en el proceso de interacción de adhesión entre monocitos y células endoteliales que reclutan y activan monocitos/macrófagos en estos desórdenes^{39,40,41}. Por otro lado, se ha demostrado que GM-CSF, un factor inflamatorio producido localmente por la interacción de la adhesión entre los monocitos y las células endoteliales, juega un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis y la inflamación mediante la modulación de la función monocito/macrófago *in vivo*^{42,43}. También se ha demostrado que la inflamación perivascular está asociada con incrementos de quimiocinas como la MCP-1 (CCL2)⁴⁴, el MIP-1α⁴⁵ y RANTES⁴⁶, los cuales atraen células del sistema inmune hacia el sitio lesionado. Por su parte, se ha encontrado que la IL-8 participa en la patogénesis de la hipertensión en modelos animales, pues en células de músculo liso de ratas SHR, la ANG II ha demostrado inducir un incremento en la expresión de esta quimiocina en comparación a sus controles normotensos⁴⁷. Asimismo, esta quimiocina estimula la proliferación e inhibe la apoptosis de células endoteliales, participando en la regulación de la PA⁴⁸; en este sentido, la administración intravenosa de un inhibidor de los receptores de IL-8 en ratas ha demostrado ocasionar una disminución en la PA²¹. Por su parte, la IL-6 es producida por los macrófagos, las células T, dendríticas y por los adipocitos del PVAT y puede afectar directamente a las células endoteliales⁴⁹, por lo que se ha sugerido que la IL-6 contribuye a la hipertensión. Así, se ha demostrado que la IL-6 media el incremento de la producción de anión superóxido y la disfunción endotelial afectando la vía de señalización del óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclico (NO-cGMP)^{50,51}; asimismo, la deficiencia de esta interleucina previene la disfunción vascular aún en presencia de estímulos deletéreos diversos⁵². Aún más, algunos investigadores han demostrado correlación significativa entre la PA y los niveles de IL-6 en sujetos hipertensos, los cuales fueron reducidos mediante el tratamiento con bloqueantes de los receptores de ANG II⁵³. Por lo tanto, la IL-6 es una citoquina proinflamatoria, que estimula la síntesis de diversas proteínas de la reacción de fase aguda como la Proteína C Reactiva (PCR), amiloide A y fibrinógeno; asimismo, estimula la síntesis de TNF-α y recluta leucocitos, amplificando de esta manera la respuesta inflamatoria^{38,54}. Ahora bien, tam-

bién se ha determinado que tanto la producción de IL-6 como la de RANTES pueden ser estimuladas por el TNF- α ⁵⁵, lo que podría explicar en parte la correlación observada entre IL-6 y RANTES. Por su parte, la IL-2, es una interleucina producida principalmente por los linfocitos T activados, la cual es capaz de activar linfocitos T y células NK, además estimula la síntesis del TNF- α e INF- γ ⁵⁴. Sus niveles en tejido cardíaco en un modelo experimental de hipertensión renovascular en ratas se han encontrado elevados de ratas⁵⁶; por lo tanto, estas evidencias y los datos encontrados en el presente estudio sugieren que todas estas citoquinas podrían cumplir un importante papel en la patogenia de la hipertensión, y regulan diversas y complejas relaciones entre citocinas y componentes celulares que producen y amplifican la respuesta inflamatoria.

Por otra parte, a pesar que en el presente estudio se encontraron elevados los niveles plasmáticos de RANTES en los pacientes hipertensos, no se encontró correlación significativa entre los niveles plasmáticos de esta quimiocina y los valores PAS, aun cuando la PAS presentó una correlación significativa con la edad, peso, talla, IMC, CA, glicemia y triglicéridos entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Igualmente los parámetros como el peso, el IMC y la CA mostraron incrementos estadísticamente significativos tanto en los sujetos pre-hipertensos e hipertensos cuando se compararon con los normotensos control, sugiriendo la existencia de una relación entre medidas tales como el IMC o la CA con biomarcadores relacionados con la inflamación, siendo que estos indicadores representan predictores de riesgo de síndrome metabólico y patologías asociadas⁵⁷.

Nuestros hallazgos se apoyan con los reportados por Parisi y colaboradores⁵⁸ quienes observaron que los marcadores inflamatorios de la interacción de adhesión entre monocitos y las células endoteliales (GM-CSF, MCP-1, MIP-1a, RANTES, molécula de adhesión intercelular tipo 1 -sICAM-1, molécula de adhesión vascular tipo 1 -sVCAM-1-) se encuentran elevados en los pacientes hipertensos al comparar con los normotensos. La elevación del GM-CSF plasmático, las quimiocinas CC y las moléculas de adhesión celular soluble, que son miembros de una red compleja de citoquinas y derivada de la interacción de monocitos activados con las células endoteliales, puede reflejar los efectos deletéreos de la hipertensión arterial sobre la función endotelial e indicar la presencia de un proceso inflamatorio en el sistema cardiovascular de los pacientes hipertensos. Efectivamente, se ha reportado una regulación hacia arriba de las moléculas de adhesión solubles circulatorias en pacientes hipertensos, que podrían reflejar daño endotelial^{59,60}. Igualmente, se ha reportado en modelos experimentales de aterosclerosis y en humanos, que las moléculas de adhesión celular se encuentran sobre-expresadas en la superficie de las células endoteliales constituyendo un evento temprano de la aterogénesis⁶¹.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que en los pacientes hipertensos de la población venezolana evaluada subyacen alteraciones en las citoquinas inflamatorias, mo-

léculas de adhesión y quimiocinas. Igualmente se sugiere el uso de nuevos biomarcadores tales como MIP1b, FGFb, G-CSF, GM-CSF, VEGF, IL-2 y RANTES en la detección temprana de la disfunción endotelial e inflamación periférica asociada a la hipertensión.

Agradecimientos

Este trabajo fue subvencionado por el Ministerio Popular de Ciencia Tecnología e Industrias, Proyecto Misión Ciencia, Sub-proyecto 7, ECCV No. 2007001585, el Proyecto de Estímulo a la Investigación PEII-20122000760 y el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico con el Proyecto CDCH PI-06-7368-2008-1 y CDCH-UCV AIA-06.8402.2012.

Referencias

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. 2005. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735–2752.
2. World Health Organization. Global Status Report on Non-communicable Diseases 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
3. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. 2006. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension* 47:45–50.
4. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. 2011. Inflammation, immunity and hypertension. *Hypertension* 57:132–140.
5. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. 2014. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World J Cardiol* 6:353–366.
6. Hughson MD, Gobe GC, Hoy WE, Manning Jr RD, Douglas-Denton R, Bertram JF. 2008. Associations of glomerular number and birth weight with clinic-pathological features of African Americans and whites. *Am J Kidney Dis* 52 (1):18–28.
7. Sommers SC, Relman AS, Smithwick RH. 1958. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am J Pathol* 34 (4):685–715.
8. Herrera J, Ferrebuz A, MacGregor EG, Rodríguez-Iturbe B. 2006. Mycophenolatemofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 17 (12 Suppl 3):S218–S225.
9. Yoshida S, Takeuchi T, Kotani T, Yamamoto N, Hata K, Nagai K, Shoda T, Takai S, Makino S, Hanafusa T. 2014. Infliximab, a TNF-alpha inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J Hum Hypertens* 28 (3):165–169.
10. Jordan NJ, Watson ML, Williams RJ, Roach AG, Yoshimura T, Westwick J. 1997. Chemokine production by human vascular smooth muscle cells: modulation by IL-13. *Br J Pharmacol* 122 (4):749–757.
11. Laubli H, Spanaus KS, Borsig L. 2009. Selectin-mediated activation of endothelial cells induces expression of CCL5 and promotes metastasis through recruitment of monocytes. *Blood* 114(20):4583–4591.
12. Wolf G, Ziyadeh FN, Thaiss F, Tomaszewski J, Caron RJ, Wenzel U, Zahner G, Helmchen U, Stahl RA. 1997. Angiotensin, Stimulates

expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 100 (5): 1047–1058.

13. Wada T, Furuichi K, Segawa-Takaeda C, Shimizu M, Sakai N, Takeda SI, Takasawa K, Kida H, Kobayashi KI, Mukaida N, Ohmoto Y, Matsushima K, Yokoyama H. 1999. MIP-1alpha and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 56(3):995–1003.
14. Gouraud SS, Waki H, Bhuiyan ME, Takagishi M, Cui H, Kohsaka A, Paton JF, Maeda M. 2011. Down-regulation of chemokine CCL5 gene expression in the NTS of SHR may be pro-hypertensive. *J Hypertens* 29 (4): 732–740.
15. Gear AR, Camerini D. 2003. Platelet chemokines and chemokine receptors: Linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation* 10: 335–350.
16. Huo Y, Schober A, Forlow SB, Smith DF, Hyman MC, Jung S, Littman DR, Weber C, Ley K. 2003. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med* 9:61–67.
17. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM. 2002. Sol Sherry lecture in thrombosis: molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:727–733.
18. Nomura S, Uehata S, Saito S, Osumi K, Ozeki Y, Kimura Y. 2003. Enzyme immunoassay detection of platelet-derived microparticles and RANTES in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 89:506–512.
19. Welt FG, Rogers SD, Zhang X, Ehlers R, Chen Z, Nannizzi-Alaimo L, Phillips DR, Simon DI. 2004. GP IIb/IIIa inhibition with eptifibatid lowers levels of soluble CD40L and RANTES after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 61:185–189.
20. Ferroni P, Basili S, Davi G. 2003. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol* 1:157–169.
21. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. 2014. The Role of Chemokines in Hypertension. *Adv Clin Exp Med* 23(3):319–325.
22. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 1997. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Inter Med* 157: 2413–2446.
23. Trinder P, Webster D. 1984. Determination of HDL-cholesterol using 2,4,6-tribromo-3-hydroxybenzoic acid with a commercial CHOD-PAP reagent. *Ann Clin Biochem* 21(Pt 5):430-433.
24. McMaster WG, Annet Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. 2015. Inflammation, Immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 13; 116(6): 1022–1033.
25. Rudemiller NP, Crowley SD. 2017. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. *Pharmacol Res* 119:404–411.
26. De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. 2015. Inflammation and Hypertension: New Understandings and Potential Therapeutic Targets. *Curr Hypertens Rep* 17:507.
27. Marques RE, Guabiraba R, Russo RC, Teixeira MM. 2013. Targeting CCL5 in inflammation. Expert opinion on therapeutic targets 17: 1439-1460.
28. Krensky AM, Ahn YT. 2007. Mechanisms of disease: regulation of RANTES (CCL5) in renal disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 3: 164-170.
29. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, Budzyn K, Osmenda G, Skiba D, Sagan A, Wu J, Vinh A, Marvar PJ, Guzik B, Podolec J, Drummond G, Lob HE, Harrison DG, Guzik TJ. 2016. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J* 30(5):1987-1999.
30. Guzik TJ, Marvar PJ, Czesnikiewicz-Guzik M, Korbut R. 2007. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. *J Physiol Pharmacol* 58: 591-610.
31. Podolec J, Kopec G, Niewiara L, Komar M, Guzik B, Bartus K, Tomkiewicz-Pajak L, Guzik TJ, Plazak W, Zmudka K. 2016. Chemokine RANTES is increased at early stages of coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol* 67: 321-328.
32. Veillard NR, Kwak B, Pelli G, Mulhaupt F, James RW, Proudfoot AE, Mach F. 2003. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Cir Res* 94(2):253-261.
33. De Jager SC, Bongaerts BW, Weber M, Kraaijeveld AO, Rousch M, Dimmeler S, van Dieijen-Visser MP, Cleutjens KB, Nelemans PJ, van Berkel TJ, Biessen EA. 2012. Chemokines CCL3/MIP1alpha, CCL5/RANTES and CCL18/PARC are independent risk predictors of short-term mortality in patients with acute coronary syndromes. *PLoS one* 7(9):e45804.
34. Kashiwagi M, Masutani K, Shinozaki M, Hirakata H. 2002. MCP-1 and RANTES are expressed in renal cortex of rats chronically treated with nitric oxide synthase inhibitor. *Nephron* 92: 165–173.
35. Jung H, Hee S. 2009. Down-regulation of angiotensin II-induced 12-lipoxygenase expression and cell proliferation in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats by CCL5. *Korean J Physiol Pharmacol* 13: 385-392.
36. Kim HY, Cha HJ, Kim HS. 2015. CCL5 upregulates IL-10 expression and partially mediates the antihypertensive effects of IL-10 in the vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 38(10):666-674.
37. Gamoral J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. 2000. Levels of interleukin-1 beta, -8 and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 71(10):1535-1545.
38. Nosalski R, McGinnigle E, Siedlinski M, Guzik T. 2017. Novel Immune Mechanisms in Hypertension and Cardiovascular Risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 11: 12. DOI 10.1007/s12170-017-0537-6.
39. Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordøy I, Aas H, Kjekshus J, Simonsen S, Frøland SS, Gullestad L. 1998. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 97(12):1136-43.
40. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. 1991. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* (4):1121-1127.
41. Sasayama S, Okada M, Matsumori A. 2000. Chemokines and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 45:267–269.
42. Burgess AW, Metcalf D. 1980. The nature and action of granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood* 56:947–958.
43. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI, Ikeda U, Kasahara T, Takahashi YI, Furukawa Y, Kano S, Shimada K. 1996. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation* 93:1185–1193.
44. Manka D, Chatterjee TK, Stoll LL, Basford JE, Konanah ES, Srinivasan R, Bogdanov VY, Tang Y, Blomkalns AL, Hui DY, Weintraub NL. 2014. Transplanted perivascular adipose tissue accelerates injury-

- induced neointimal hyperplasia: role of monocyte chemoattractant protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 1723-1730.
45. Moos MP, John N, Grabner R, Nossmann S, Gunther B, Vollandt R, Funk CD, Kaiser B, Habenicht AJ. 2005. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 2386-2391.
 46. Sakamoto S, Tsuruda T, Hatakeyama K, Imamura T, Asada Y, Kitamura K. 2014. Impact of age-dependent adventitia inflammation on structural alteration of abdominal aorta in hyperlipidemic mice. *PLoS one* 9: e105739.
 47. Kim HY, Kang YJ, Song IH, Choi HC, Kim HS. 2008. Up-regulation of interleukin 8/CXCL8 in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 31: 515-523.
 48. Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. 2003. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol* 170: 3369-3376.
 49. Pietrowski E, Bender B, Huppert J, White R, Luhmann HJ, Kuhlmann CR. 2011. Pro-inflammatory effects of interleukin-17A on vascular smooth muscle cells involve NAD(P)H-oxidase derived reactive oxygen species. *J Vascular Res* 48: 52-58.
 50. Orshal JM, Khalil RA. 2004. Interleukin-6 impairs endothelium-dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats. *Am J Physiol Reg, Integrative Comparative Physiol* 286: R1013-1023.
 51. Schramm A, Matusik P, Osmenda G, Guzik TJ. 2012. Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascular Pharmacol* 56: 216-231.
 52. Schrader LI, Kinzenbaw DA, Johnson AW, Faraci FM, Didion SP. 2007. IL-6 deficiency protects against angiotensin II induced endothelial dysfunction and hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 2576-2581.
 53. Vázquez-Oliva G, Fernández-Real JM, Zamora A, Vilaseca M, Badimon L. 2005. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 19:457-462.
 54. Guo Y, Lip G, Apostolakis S. 2012. Inflammation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 60: 2263-2270.
 55. Ammit AJ, Lazaar AL, Irani C, O'Neill GM, Gordon ND, Amrani Y, Penn RB, Panettieri RA Jr. 2002. Tumor necrosis factor-alpha-induced secretion of RANTES and interleukin-6 from human airway smooth muscle cells: modulation by glucocorticoids and beta-agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 26(4):465-474.
 56. Kumral ZN, Sener G, Ozgur S, Koc M, Suleymanoglu S, Hurdag C, Yegen BC. 2016. Regular exercise alleviates renovascular hypertension-induced cardiac/endothelial dysfunction and oxidative injury in rats. *J Physiol Pharmacol* 67(1):45-55.
 57. Mojiminiyi O, Al Mulla F, Abdella NA. 2009. Which obesity index best explains the link between adipokines, coronary heart disease risk and metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus? *Med Princ Prct* 8:23-29.
 58. Parissis JT, Korovesis S, Giazitzoglou E, Kalivas P, Katritsis D. 2002. Plasma profiles of peripheral monocyte-related inflammatory markers in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1. *International J Cardiology* 83:13-21.
 59. Ferri C, Desideri G, Baldoncini R, Bellini C, De Angelis C, Mazzocchi C, Santucci A. 1998. Early activation of vascular endothelium in non-obese, non-diabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes* 47(4):660-667.
 60. Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, Santucci A, De Mattia G. 1999. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 34:568-573.
 61. Takahashi M, Ikeda U, Masuyama J, Kitagawa S, Kasahara T, Saito M, Kano S, Shimada K. 1994. Involvement of adhesion molecules in human monocyte adhesion to and transmigration through endothelial cells *in vitro*. *Atherosclerosis* 108(1):73-81.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net



publicaciones@cdch-ucv.net

www.revistahipertension.com.ve

www.revistadiabetes.com.ve

www.revistasindrome.com.ve

www.revistaavft.com.ve