# El maestro de la hipertensión

El fisiólogo creó en el Instituto del Corazón el grupo más importante de investigación integrada sobre presión arterial de Brasil

**Mariluce Moura y Ricardo Zorzetto**

PUBLICADO EN JULIO DE 2012

Uno de los planes que tenía en mente el joven *gaúcho* Eduardo Moacyr Krieger, cuando se recibió de médico en Porto Alegre, en 1953, era convertirse en cardiólogo y trabajar en la Facultad de Medicina. Pero pronto se desviaría para siempre de ese camino, debido a la influencia decisiva de dos eminentes argentinos, los fisiólogos Bernardo Houssay, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1947, y Eduardo Braun Menéndez, responsable del descubrimiento de la angiotensina, en 1940. En este caso, en lugar de quejarnos ante los vecinos como es costumbre, sólo nos cabe a los brasileños agradecerles, ya que quien más se benefició con ese cambio de rumbo fue el campo de la fisiología cardiovascular del país y, especialmente, la investigación sobre la hipertensión. El profesor Krieger, de 84 años, más allá de sus pioneros aportes directos al conocimiento de los mecanismos de control de la presión arterial, fue el creador, ya en la década de 1950, de un importante grupo de investigación en la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (USP), en su sede de la ciudad de Ribeirão Preto, y posteriormente, en 1985, del más respetado grupo de investigación integrada en hipertensión del país, con gran inserción internacional: el del Instituto del Corazón (InCor) del Hospital de Clínicas de la USP de la ciudad de São Paulo.

Krieger, uno de los nueve hijos de un comerciante de origen alemán radicado en el pequeño municipio de Cerro Largo, cerca de la frontera de Rio Grande do Sul con Argentina, y el único elegido por la familia para estudiar en la facultad, en simultáneo a sus actividades de profesor e investigador, siempre mantuvo una cierta atracción por la política académica. Y en ese punto de su currículo, entre varios otros, cabe destacar su trabajo, durante 14 años, como presidente de la Academia Brasileña de Ciencias (ABC), cargo en el que procuró incansablemente mejorar la posición de la ciencia y de la comunidad científica del país en el ámbito internacional.

El profesor Eduardo Moacyr Krieger, padre de dos respetados científicos, José Eduardo Krieger y Marta Helena Krieger, y abuelo de tres nietos, casado con doña Lorena desde hace 55 años, es vicepresidente de la FAPESP desde 2010 y, mientras finaliza otro proyecto temático que coordina, asume en este momento un nuevo reto: organizar la disciplina y un grupo de medicina traslacional en el InCor. A continuación, transcribimos los principales tramos de la entrevista que le concedió a la revista *Pesquisa FAPESP*.

***Comencemos por la línea de investigación a la que usted mayormente se ha dedicado, los mecanismos de regulación de la presión arterial. ¿Cómo empezó eso?***

En realidad, empecé cuando comenzó mi carrera científica. Recién recibido en Porto Alegre, en la Facultad de Medicina, me topé con el grupo de fisiólogos argentinos conducido por el profesor Bernardo Houssay, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1947. Y entre sus discípulos se hallaba Eduardo Braun Menéndez, quien en 1940 había descubierto la angiotensina, una de las sustancias importantes en la regulación de la presión arterial. Yo quería desarrollar una carrera en la universidad y, en 1954, ese grupo vino a Porto Ale-

gre mediante un programa de la Capes [la Coordinación de Perfeccionamiento del Personal de Nivel Superior]. Ellos venían por turnos y se quedaban un mes. El propio Bernardo Houssay pasó varios meses en Porto Alegre. Como a mí me interesaba la cardiología, en esa oportunidad trabajé con Braun Menéndez. Luego fui a Buenos Aires, y permanecí allá siete u ocho meses, trabajando con el sistema renina-angiotensina.

***¿En el laboratorio de quién?***

Del profesor Bernardo Houssay, quien hacía casi 10 años estaba fuera de la universidad. El grupo fue expulsado de la Facultad de Medicina en 1943, a causa de sus manifestaciones contra la dictadura militar. Houssay era un patriota, siempre decía que la ciencia no tiene patria, pero el investigador sí la tiene, e incluso siendo premio Nobel, nunca quiso salir de Argentina. Trabajaba allá en condiciones precarias, en una casa adaptada perteneciente a la familia de Braun Menéndez, que tenía mucho dinero. Cada cuarto se convirtió en un laboratorio. La casa estaba ubicada en la calle Costa Rica, en un barrio bastante alejado [Palermo]. La gente de la facultad de medicina no conocía mucho a Bernardo Houssay, y cada semana llegaban a su laboratorio grandes investigadores de todo el mundo. El ambiente era fantástico. Junto a la casa principal había una casita a la que se llegaba atravesando una verja en el jardín. Ahí funcionaba el laboratorio de bioquímica de Louis Leloir, premio Nobel de Química en 1970. Ése era el ambiente, plagado de premios Nobel presentes y futuros, al cual yo llegara pensando solamente en realizar una pasantía, regresar a Brasil y estudiar cardiología. Pero todo eso despertó mi interés por la investigación básica y por eso luego viajé a Estados Unidos para completar mi formación científica. Estuve en la Universidad de Georgia, en el sur de Estados Unidos, un lugar que me recomendó Bernardo Houssay, porque, según él, allí se encontraban los mejores fisiólogos cardiovasculares. Yo iba con una beca otorgada por la Fundación Rockefeller, que indicaba que debía dirigirme a una universidad de la costa este o de la costa oeste. Pero Houssay me dijo: “La de Georgia puede que no sea la mejor universidad, pero cuenta con el mejor investigador cardiovascular”.

***¿Y quién era?***

Era William Hamilton. Con él trabajaba Raymond Ahlquist, quien descubrió los adrenorreceptores alfa y beta. Así fue que yo aprendí todo sobre los receptores con su propio creador. Fue algo muy bueno, permanecí algo más de un año y adquirí una capacitación fantástica en fisiología y farmacología cardiovascular. Allá recibí una invitación para dirigirme a Ribeirão Preto, porque se estaba organizando la universidad, estaban buscando personalidades de renombre en el exterior y querían a alguien del grupo de Bernardo Houssay. La universidad encontró a Miguel Covian, en Argentina. Él vino a Ribeirão Preto y me invitó a formar parte del grupo cardiovascular. En Estados Unidos tomé la decisión de, en lugar de regresar a Porto Alegre, dirigirme a Ribeirão. Yo no conocía, pero sabía que formaba parte de la USP y eso era una buena información. Sabía que era una universidad que estaba recibiendo un gran aporte de la Fundación Rockefeller para dedicarse a la ciencia. Llegué ahí en 1957. Se estaba recibiendo la primera promoción, que había comenzado en 1952, y me encontré con un ambiente notable, cautivante, una segunda facultad de medicina de la USP, pero íntegramente dedicada a la investigación.

***¿Básica?***

Y clínica. Ribeirão Preto fue pionera en Brasil en cuanto a dedicación exclusiva en el área clínica. Empecé a realizar investigaciones en regulación de presión en hipotermia hasta que llegara un equipamiento desde Estados Unidos. Yo necesitaba estudiar reflejos para examinar cómo funcionaban el sistema nervioso y la regulación de la presión a temperaturas cada vez menores. Tenía que estimular el sistema de varias formas: refleja, central o periférica. Fue muy interesante, ya que en esa investigación de los reflejos, cuyo campo conocía bien, descubrí que en las ratas, el nervio que controla y brinda información sobre la presión arterial, al que denominamos barorreceptor o presorreceptor, se ubicaba en la región cervical. Eso constituía una novedad. Me concentré en ese nervio y decidí hacer un estudio sistemático de las vías de tráfico de barorreceptores en las ratas. Así logré una denervación completa del sistema, un modelo utilizado hasta hoy. Es mi trabajo con mayor cantidad de citas, unas 600. Fue publicado en 1964 en *Circulation Research*, una revista bastante importante. Se trata de un trabajo relevante surgido de una observación casual. Yo no buscaba eso. Pero habiéndolo encontrado, decidí realizar un estudio sistemático. Surgieron varios trabajos, acerca de cómo conducen esos nervios sus características en las ratas para regular la presión arterial.

***¿Recuerda el día en que ocurrió el descubrimiento?***

Lo recuerdo, era al final de los años 1950, comienzo de los 1960. Todavía no teníamos alumnos de posgrado (eso ocurriría recién a partir de 1970), pero había un grupo que siempre venía desde Buenos Aires a Ribeirão Preto en vacaciones y cada laboratorio mostraba lo que estaba haciendo. Al realizar unas demostraciones para ellos, noté que, al estimular la parte central del nervio vago, a veces lograba un aumento y, otras veces, una caída de presión. Aquello me resultó extraño y un día les dije que durante la experiencia intentaría saber si lo que estaba verificando era cierto, o sea, que el curare suministrado al animal estaba provocando la inversión de la respuesta. Entonces suministramos el curare, estimulamos el nervio vago, y no sucedió absolutamente nada. Entonces lo observé con una lente mayor y verifiqué que no se trataba solamente de un nervio, sino de dos. Junto al vago, un nervio mayor de la parte central que puede aislarse y estimularse fácilmente, observé que había otro más pequeño, el simpático, que en la mayoría de las especies no se separa, pero en las ratas estaba separado. Entonces estimulé ambos, y descubrí que uno sólo producía caída de presión y el otro, solamente aumento. Así descubrí que en las ratas puede aislarse el simpático del nervio vago y que aquél contiene las fibras barorreceptoras aórticas. ¡Y eso era maravilloso!

**Comencé mi carrera con Eduardo Braun Menéndez, discípulo del Premio Nobel Bernardo Houssay**

***Su conclusión fue: "Acabo de descubrir algo que nadie conocía".***

Realicé un estudio sistemático, publiqué varios trabajos sobre cómo transitaban esos nervios; dos o tres revelaban las posibilidades de trabajar con los barorreceptores en ratas. En ese entonces publiqué el conocido trabajo de denervación de los barorreceptores. Estaba entusiasmado, ya que una de las cosas más importantes en mi trabajo era saber cómo se adapta el sistema nervioso a las hipertensiones. Y el barorreceptor está siempre implicado en ese proceso. Con cada latido cardíaco, descarga, porque la presión aumenta, distiende el vaso y excita a los receptores. Los barorreceptores son la principal fuente de información para lograr mantener la presión en los parámetros normales. Cuando la presión sube y las descargas aumentan, inhibimos el simpático para disminuir la presión. Del mismo modo, la excitación de los barorreceptores estimula al nervio vago para disminuir la frecuencia y el gasto cardíaco, estimulando la normalización de la presión arterial. Es muy conocido que en la hipertensión crónica no hay bradicardia, lo que revela que el reflejo se encuentra adaptado. Por eso decidí estudiar cómo trabaja ese nervio durante la hipertensión. Había verificado que cuando aparece la hipertensión, que en ese momento es aguda, esos nervios se adaptan, luego de un tiempo. Por eso un hipertenso no presenta reducción de la frecuencia cardíaca; pero eso si sucede si la presión sube repentinamente, porque

aparece el reflejo. En otras palabras, el reflejo se adapta crónicamente.

***Usted se refería a una bradicardia.***
Así es, una reducción de la frecuencia cardíaca que es uno de los principales indicadores del funcionamiento del barorreceptor. Cuando se aumenta el estímulo, éste produce bradicardia y vasodilatación por disminución del simpático. Ése es el reflejo principal y se encuentra adaptado en los casos de hipertensión, eso ya se sabe. El problema residía en conocer cómo ocurre. Había un trabajo con perros, según el cual la adaptación se iniciaba cuatro o cinco días después del aumento de la presión arterial. En el caso de las ratas, un modelo en el que se puede controlar mejor la presión, uno de los primeros trabajos que hice fue la secuencia de adaptación de los barorreceptores en la hipertensión. Provoqué una hipertensión súbita por coartación de la aorta [compresión], traté de mantenerla constantemente elevada y demostré que después de seis horas ya se verifica una pequeña adaptación, de un 30%, y pasadas 48 horas, prácticamente todos los animales se encuentran adaptados. ¿En qué consiste la adaptación? Es el desplazamiento del umbral de estimulación, trasladando todo el rango de funcionamiento de los barorreceptores. Demostré que una adaptación completa insume 48 horas, en algunos animales algo más o algo menos. Digamos, por ejemplo, de cada 10 animales, nueve habían realizado una adaptación completa en 48 horas. Realicé varios trabajos al respecto y también intenté demostrar cómo, cuando la presión arterial retorna a la normalidad, también se normaliza la adaptación. Estudiaba con modelos de hipertensión renal, algo que ya hacíamos desde tiempo atrás con Braun Menéndez, colocando un clip en la arteria renal para provocar en la rata una hipertensión crónica y el barorreceptor adaptado. Después provocaba una reversión, también súbita de la hipertensión, retirando el clip, y verificaba cuánto tiempo insumía. Demostré que para la reversión se necesitaban seis horas. Lo que buscaba con eso era entender cómo se comporta el principal mecanismo de reflejo de control con las diferentes alzas y caídas de presión. ¿Éste se adapta? ¿Cómo? Posteriormente demostraría que se adapta, el rango de funcionamiento sube hacia los niveles de hipertensión, pero su sensibilidad pasa a ser diferente, disminuyendo, tal como revelamos por primera vez en la publicación. Podemos probar la sensibilidad del mecanismo variando agudamente la presión y observando cómo se comporta la descarga del barorreceptor que se encuentra en la pared de la arteria y que envía información hacia el sistema nervioso central. Es posible comparar la curva de descarga de un animal normal con la de uno hipertenso, que es más inclinada, más recostada.

**Houssay decía que la ciencia no tiene patria, pero el científico sí; por eso no quiso salir de Argentina**

***¿Ése es su artículo de 1970?***
No, el de 1970 muestra la secuencia de la adaptación. Luego publiqué varios artículos mostrando la reversión. Después, otros revelando que en la hipotensión –algo clínicamente muy raro– también ocurre adaptación en alrededor de 48 horas, y reversión bastante rápida. La sensibilidad es otra cosa y ahora todo eso volvió a tener implicación clínica. Porque si alguien por cualquier causa sufre una hipertensión y el mecanismo principal de regulación se encuentra adaptado, pero presenta menor sensibilidad, es menos eficiente para controlar la presión. La presión varía constantemente, cuando uno duerme, se sienta, se pone de pie, corre, en fin, sube o baja según circunstancias fisiológicas. Cuando se cuenta con un sistema de regulación menos eficiente, las fluctuaciones resultan mucho mayores. Y ahí aparece la explicación: todo hipertenso que presenta el barorreceptor adaptado, con una sensibilidad menor, sufre mayor variabilidad de presión. ¿Y eso qué significa? Ya está probado que no sólo el nivel, sino también la variabilidad lesiona mucho los vasos. Y en los últimos años se resolvió retomar algo que en el pasado no había funcionado muy bien, que es la estimulación del barorreceptor para disminuir el simpático y reducir la presión arterial. Mediante el perfeccionamiento de las tecnologías se hizo posible implantar electrodos en la carótida del paciente que, aparentemente, no dañan tanto el vaso y producen una estimulación más de campo. Actualmente hay varios trabajos citados en la literatura del tema que revelan que, en hipertensiones resistentes, la estimulación del barorreceptor puede constituir una medida terapéutica.

***¿Qué papel cumple el riñón en la regulación de la presión arterial?***
Ya no quedan dudas de que la hipertensión primaria es multifactorial. Ella ocurre por desequilibrio entre los mecanismos presores y depresores. Entre los primeros, el más antiguo estudiado es el simpático, que controla el calibre de los vasos y el gasto cardíaco. Luego vino el sistema renina-angiotensina. La renina ya se conocía desde el final del siglo XIX, pero el mecanismo que provoca el aumento de presión, la angiotensina, fue descubierto por Braun Menéndez, simultáneamente con [Irvine] Page en Estados Unidos. Eso fortaleció el mecanismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La angiotensina estimula la glándula adrenal para que produzca aldosterona, lo cual provoca retención de sal. Estos son los dos mecanismos más conocidos. En tanto, los mecanismos depresores involucran a las cininas, tales como la bradicinina, descubierta en el Instituto Biológico, en São Paulo, por Maurício Oscar da Rocha e Silva, en 1948. Hubo un gran avance cuando Robert F. Furchgott, quien ganó el premio Nobel, descubrió hace dos décadas que el

endotelio, en lugar de tan sólo proteger el vaso e impedir la coagulación, es una fábrica de productos hipertensores e hipotensores. Entonces se descubrió que el óxido nítrico (NO) es el gran hipotensor, y que presenta una acción tónica. Dentro de cada sistema que se consideraba presor o depresor, en realidad hay elementos presores y antipresores. Por lo tanto, los mecanismos de regulación de la presión son muy complejos. ¿Pero por qué alguien se vuelve hipertenso? Con los datos que tenemos hasta ahora sabemos lo siguiente: en primer lugar, el sistema de regulación de la presión arterial está íntimamente relacionado con los genes. Los mecanismos que controlan la presión forman parte de una carga genética. La síntesis de los mecanismos presores y depresores es realizada por los genes, por ende la carga genética puede facilitar la producción de sustancias presoras o formar menor cantidad de sustancias hipotensoras. En nuestra carga genética ya contamos con alguna predisposición para ser hipertensos o no. Pero no basta con poseer esa predisposición, el problema siguiente es el medio ambiente, que está todo el tiempo suscitando la regulación de la presión arterial.

***Y cuando usted habla de medio ambiente...***

Me refiero a la sal, la inactividad, la obesidad, el estrés y, actualmente, la inflamación. Todo ello, de una forma u otra, afecta al sistema de regulación. Entonces, si uno cuenta con un buen sistema de regulación, puede ocurrir cualquier cosa, que no sucederá nada con su presión. Si uno posee un sistema muy malo, puede mantenerse sin comer sal, tirado descansando, que igual sufrirá hipertensión. Ése es el estado del arte actual al respecto de la hipertensión esencial, como resultado de la combinación del campo personal con el medio ambiente. No podemos modificar ese campo, a menos que en un futuro se logre –y lo vamos a lograr– conocer la carga genética de cada uno. Así incluso se podrá hacer una asesoría conjunta a partir de esa carga, en lo referente a la hipertensión.

***Usted ya estudiaba el campo de la fisiología, mecanismos de regulación, etc., cuando ocurrieron los grandes avances de la genética durante los últimos años. ¿En qué medida esos avances ayudaron a encaminar algunos experimentos?***

Durante 28 años, en Ribeirão Preto, junto a los alumnos de posgrado –y tenía muchos alumnos–, las líneas de investigación estaban casi todas relacionadas con el sistema nervioso y los mecanismos de regulación de la presión arterial. Entonces vine a São Paulo y continué con esa línea investigativa.

***¿Cuándo vino a São Paulo?***

En 1985 me jubilé en Ribeirão y vine a São Paulo, a los 56 años de edad. Sucede que me invitaron a desarrollar el área de hipertensión en el InCor en forma integrada. Y así comenzó la fase clínica. Vine para proseguir con mi investigación experimental, que era lo que yo sabía hacer y contaba con reconocimiento internacional por lo que estaba haciendo. Pero también quería hacer investigación clínica y en Ribeirão Preto trabajaba en el Departamento de Fisiología solamente con animales de laboratorio. Aquí tuve la oportunidad de desarrollar toda una línea de investigación con pacientes. Estudié la regulación de la presión durante el sueño y los ejercicios. También intentamos estudiar la influencia de los reflejos en la presión arterial, investigando el preso y el quimiorreceptor, el sistema cardiopulmonar. Desarrollamos una técnica de registro del [funcionamiento del sistema nervioso] simpático, que se mide mediante una aguja insertada en el nervio peroneo. Pudimos observar la actividad basal del simpático y cómo se comporta en diferentes circunstancias. En definitiva, montamos una línea de investigación muy grande. También estudiamos la función de los barorreceptores en el sueño y a partir del trabajo de uno de nuestros colaboradores con el grupo de Geraldo Lorenzo, de aquí del InCor, que estudia el sueño, una de las líneas importantes de hipertensión en el InCor, que es la regulación de la presión en el sueño. La apnea del sueño está fuertemente relacionada con la presión arterial. Durante la apnea, disminuye el nivel de oxígeno y aumenta el de dióxido de carbono. Eso estimula a los quimiorreceptores, que se encuentran ubicados en la carótida y son sensibles a la tensión de los gases. Cuando se deja de respirar, los gases se alteran, estimulando a los quimiorreceptores, y la presión sube. El efecto de esos accesos luego de algún tiempo provoca consecuencias permanentes.

**Alguien con su sistema de regulación disminuido puede no comer nada de sal, quedarse tirado descansando, e igual será hipertenso**

***¿La apnea del sueño altera la presión?***

Es bastante común asociarla con la hipertensión. Cuando se corrige la apnea, la presión tiende a disminuir.

***Continuando, esa interacción...***

Ahí aparece la parte clínica. Contábamos con clínicos, cardiólogos y neumólogos. Pero también estaba la gente de educación física, que es el grupo de Carlos Eduardo Negrão, que comenzó aquí haciendo investigación con animales de laboratorio y luego con seres humanos. Actualmente él cuenta con una línea independiente. En el ámbito de la enfermería, comencé a armar proyectos en los que las enfermeras controlan los problemas de adhesión al tratamiento. Y seguidamente apareció la biología molecular, que ingresa en forma interesante. Mi hijo se recibió en Ribeirão Preto en 1984. Viajó a Estados Unidos e hizo un doctorado experimental, en fisiología clásica guytoniana. Guyton fue uno de los mejores fisiólogos. Él terminó el

doctorado a comienzos de 1990, cuando la biología molecular estaba ingresando firmemente en el estudio de la hipertensión. Terminó el doctorado y se dirigió a Harvard y luego a Stanford para estudiar la biología molecular de la hipertensión. A su regreso, se integró a nuestro grupo. El primer trabajo que hicimos fue aparear ratas hipertensas con ratas normales. Luego de dos cruzamientos, los nietos serán muy heterogéneos, con presiones variadas y demás. Entonces la idea era examinar a los nietos. Si ellos son hipertensos, es porque heredaron algo del abuelo hipertenso. Así que estudiamos su genoma para examinar las diferencias en relación con los que presentan tensión normal.

***Ahí entonces identificaron algunas regiones cromosómicas...***
Fue nuestro primer trabajo asociado. Hallamos cinco regiones relacionadas con la hipertensión. Los proyectos que presenté en la FAPESP durante los últimos 10 años siempre fueron temáticos, integrados, donde hay una parte experimental y otra parte clínica. Eso es lo que hice durante los últimos años. Ahora estoy estudiando otro campo. He conformado, y eso es lo que vine a hacer aquí, un equipo integral de profesionales en fisiología, clínica, biología molecular, educación física, enfermería, psicología, nutrición, todos dedicados al estudio de la hipertensión.

***Ése es el gran equipo de avanzada en los estudios de la hipertensión en Brasil.***
Sin duda. Logramos sobresalir. Uno de los primeros que salió del grupo se dirigió a Milán para abordar la monitorización de la presión arterial. Otro viajó a París para estudiar la propiedad elástica de los vasos sanguíneos y cómo se alteran en la hipertensión. Otro se dirigió a Charleston para estudiar el metabolismo en la hipertensión. Luego viajó otro para observar la parte neurogenética. El último fue a estudiar apnea del sueño en la John Hopkins. El del InCor es un grupo de punta, pues hace una integración del conocimiento.

***Y usted, como padre de ese grupo, siente un gran orgullo por todo eso.***
Sí, por supuesto. En Brasil, formé a 32 ó 33 doctores y unos 10 de ellos ya son docentes titulares. Hay gente muy capacitada. En Belo Horizonte, contamos con un grupo de fisiología *top* a nivel mundial. Ellos estudian la angiotensina 1-7, que es diferente porque es la angiotensina buena. Ese grupo, de Robson Augusto dos Santos, patentó y está desarrollando en conjunto con laboratorios brasileños, compuestos con potencial de convertirse en medicamentos. Y Maria José Campagnole dos Santos es otra docente titular. Ambos trabajaron conmigo en Ribeirão Preto. También está Kleber Franchini, en Campinas, quien también hizo su doctorado conmigo. También estudia con una molécula y está intentando producir la innovación con la industria brasileña. En el grupo de Ribeirão hay dos o tres docentes titulares. Lisete Michelini, quien trabajó allá conmigo, dirige el sector de fisiología cardiovascular en el Instituto de Ciencias Biomédicas de la USP.

**Ubicamos cinco regiones cromosómicas relacionadas con la hipertensión en nuestro primer trabajo sobre biología molecular**

***Usted publicó más de 200 artículos científicos. ¿Cuál fue el más importante para el conocimiento de la hipertensión?***
Yo diría que es la serie de artículos en que revelé el funcionamiento de los barorreceptores. Se trata de la secuencia de adaptación de esos receptores en la hipertensión y en la hipotensión, y la sensibilidad de los mismos. Junto a Lisete Michelini, estudié el mecanismo mediante el cual ellos se adaptan. Logramos demostrar que la secuencia de adaptación es la misma de la dilatación de la aorta en la hipertensión. Asociamos la adaptación con las alteraciones que ocurren en el vaso sanguíneo. Justamente, en el Departamento de Fisiología de Ribeirão contaba con un colega espectacular, José Venâncio de Pereira Leite, dueño de una cultura técnica y científica fantástica. Nosotros le trasladábamos los problemas a él, quien intentaba resolverlos. Entonces le expuse la siguiente cuestión: yo necesitaba saber cómo se comporta el sitio donde se encuentran los barorreceptores en los casos de hipertensión aguda. Según los libros, podía contar con un Strain Gauge [un dispositivo que se utiliza para medir el estrés de un objeto], que consistía en un catéter de silicona relleno con mercurio que funcionaba en uno de los extremos del puente de *wheatstone* [un medidor de la resistencia eléctrica]. El tubo se colocaba en el corazón, o en otro sitio, y era muy utilizado en medicina. Pero en la aorta de las ratas, que es muy pequeña, no era factible, porque el mercurio se separaba y demás. José Venâncio halló una forma: produjo una solución saturada de nitrato de cobre y funcionó perfectamente. Llenábamos el catéter con ese líquido, que es conductor y posee cierta estabilidad, y funcionaba dos o tres días, lo suficiente como para permitir la realización de los experimentos. Él desarrolló eso junto con Lisete, que era alumna de posgrado. Logramos realizar varios trabajos importantes, demostrando cómo funciona el calibre de la aorta en la hipertensión. Relacionamos el tiempo de adaptación con el tiempo de modificación del vaso y observamos que el vaso se adapta. Durante las primeras seis horas resiste al aumento de presión, y luego sobreviene una leve adaptación de los barorreceptores. La adaptación completa, a las 48 horas, varía un poco, de una rata a otra, y ocurre cuando la aorta se distiende. Entonces alcanza un nuevo umbral y así comienza a funcionar, digamos, normalmente. Si anteriormente ya funcionaba así, y el receptor ya estaba allí, entonces comienza a funcionar con el calibre dilatado y el receptor comienza a ser estimu-

lado de manera parecida, aunque no igual, porque sus dimensiones son diferentes y la sensibilidad se reduce.

***Cuando esa aorta se ha dilatado más, porque ha acabado adaptándose al proceso, ¿no determina que el flujo sanguíneo sea más lento? ¿El sistema circulatorio no se ralentiza?***

No, porque todo el problema de la hipertensión ocurre a nivel de las arteriolas, el aumento de la resistencia aparece ahí. La aorta sufre las consecuencias por tener que aumentar la presión para vencer la resistencia. Ella se adapta, porque es muy elástica. Ella almacena parte del volumen sistólico. El corazón late, y si la arteria fuera rígida, la sangre fluiría directamente hacia los capilares y nos quedaríamos sin sangre durante la diástole, nos desmayaríamos. El sistema arterial es muy interesante porque las arteriolas poseen una resistencia enorme, son como pequeños grifos, bastante estrechos. Entonces, cuando el corazón bombea sangre, hay más posibilidades de distender las arterias grandes para que acumulen que hacer pasar la sangre por allí. Así, las arterias acumulan sangre. Cuando el corazón deja de bombear sangre y entra en diástole, cuyo tiempo corresponde al doble del de la sístole, las grandes arterias liberan la sangre acumulada. En el vaso capilar, donde lo que interesa es el intercambio, el flujo resulta continuo, gracias a ese mecanismo fantástico, pero peligrosísimo. Basta que se modifique un poco el grifo para que aparezca la hipertensión. Es un mecanismo maravilloso creado por la naturaleza, y sin él nuestro sistema sería precario. ¿Cómo suministrar oxígeno a las células cerebrales que necesitan constantemente sangre nueva? Se necesita poseer una bomba elástica y alta resistencia.

***Usted se retira de la coordinación de su grupo en el InCor. ¿A qué se dedicará?***

Tengo dos tareas por completar: un proyecto temático, que durará algo más de un año, con el cual estamos intentando obtener biomarcadores de la evolución terapéutica de los pacientes, para saber si un paciente puede responder mejor o peor ante un tratamiento; y un proyecto del Ministerio de Salud y del CNPq sobre hipertensión resistente, en el cual participan 26 centros y hospitales universitarios. Queremos conocer el porcentaje de brasileños resistentes a las terapias contra la hipertensión.

***¿Hay alguna hipótesis?***

Sí. En los países desarrollados, entre un 20% y un 30% de los pacientes, incluso recibiendo un tratamiento adecuado, permanecen hipertensos. En Brasil no existen trabajos de fuste. En una primera instancia, los pacientes serán sometidos al tratamiento normal, con las dosis adecuadas y controladas. Monitorearemos la presión para descubrir ese porcentaje. A continuación, dividiremos en grupos aleatorios a los pacientes resistentes y veremos cuál es la mejor medicación para ellos, una que actúe en el sistema nervioso central o una que actúe sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esto es lo que llamamos medicina traslacional, que cuenta con dos aspectos. El primero consiste en transferir el conocimiento a la clínica. El segundo consiste en transformar lo que se evidencia en la investigación clínica en medidas de salud pública. Falta algo más de un año para terminar. Vamos por los mil de los dos mil pacientes que necesitamos evaluar.

**En mis trabajos más importantes demostré la acción de los barorreceptores en la hipertensión**

***El concepto de medicina traslacional tiene unos 10 años...***

El término es nuevo, pero el concepto de investigación traslacional es antiguo, se remonta a la década de 1940. Durante la guerra, debido a la necesidad de contar con tecnología militar, se creó el Valle del Silicio en asociación con la Universidad de Stanford. Aquello simbolizaba la rapidez con que el conocimiento se transmite desde la universidad hacia el sector privado. Ahí se inició un círculo virtuoso resultante del rápido pasaje del conocimiento hacia la aplicación. La medicina tardó para llegar a eso. Comenzó hace 12 años. En primera instancia el Instituto de Medicina de la National Academy of Sciences comenzó a debatir por qué no avanzaba la investigación clínica en el país, tal como lo hacía la investigación básica biomédica, que lo hace de manera notable. Los NIH [los Institutos Nacionales de Salud] comenzaron a preocuparse por ello y el paso principal se dio cuando Elias Zerhouni asumió como presidente de los NIH. Zerhouni trazó el denominado *road map* de los NIH en tres grandes campos: las áreas estratégicas que necesitaban estudiarse, la formación de equipos multidisciplinarios y la reingeniería de la investigación clínica o medicina traslacional. Él creía necesario hacer un esfuerzo para que la investigación clínica beneficiara a la salud pública. Crearon el programa para financiar los núcleos de medicina traslacional en las universidades. Comenzaron con 10 ó 12 universidades entre 2007 y 2008 y actualmente son unas 40 ó 50. Los NIH pretenden financiar la gestión de la investigación universitaria. Se pretende contar con núcleos de integración en las universidades, principalmente en el área de la salud, que produzcan el avance del conocimiento básico interactuando con otras disciplinas (física, química, informática, etc.), y que el conocimiento llegue rápidamente a la clínica y a la salud pública. Visité la Universidad de Pensilvania, que posee un núcleo de medicina traslacional que es maravilloso.

***Ahí entonces pensó: ¿cómo hago algo similar en Brasil?***

Pensé: el InCor nació traslacional, con la

idea de que el conocimiento precisa pasar del laboratorio hacia el lecho del paciente. Entonces creí que era hora de contar con una disciplina denominada cardiología traslacional. Intento ayudar a la gente a concebir proyectos e introducir innovaciones, una de las cosas que compete a ese tipo de medicina. Hubo un simposio sobre innovación en el InCor, realicé una revisión de la ley federal de innovación, la Ley del Bien, y de la ley estadual, mostrando la importancia de contar con núcleos de innovación tecnológica en varios centros. También estoy ayudando al director a internacionalizar las actividades en la Facultad de Medicina.

***¿Y qué puede decir de su experiencia en la Academia Brasileña de Ciencias?***

Fueron 14 años. Me convertí en presidente en 1993 y, en 1997 ó 1998, la academia recibió una invitación para integrar una especie de federación de academias, el Inter-Academy Panel, IAP, con casi un centenar de asociados. En el 2000 realizamos una reunión en Tokio y se aprobó el estatuto. Me eligieron presidente para representar a los países en desarrollo entre 2000 y 2003. También representé a la ABC en el Interacademy Council, compuesto por 13 academias. Esas dos entidades proporcionaron inserción internacional a la ABC. Conocí la política científica, cómo se ayudan las academias, las temáticas globales a las que deben dedicarse las academias y los investigadores. Pero quiero destacar que mi arribo a la presidencia de la ABC coincidió con una oportunidad de participar en la política nacional. José Israel Vargas fue nombrado ministro de Ciencia y Tecnología cuando se desempeñaba como vicepresidente de la ABC. Él promovió a la academia, que logró reconocimiento a nivel nacional. La SBPC dominaba ese ámbito. Logramos equilibrar el juego y ahora ambas son consideradas importantes, se entienden y colaboran.

***¿Usted ayudó en la creación del* Brazilian Journal of Medical and Biological Research*?***

Yo era presidente de la Sociedad Brasileña de Fisiología. Manteníamos conversaciones con la gente de bioquímica y de farmacología que trabajaba en ese momento, para que las áreas básicas de la biomedicina crearan una revista nacional en inglés, ya que se contaba con trabajos y densidad suficientes. Fuimos convocados por Alberto Carvalho da Silva, que era fisiólogo, y por funcionarios del CNPq, con la siguiente idea: Michel Jean, hematólogo, había creado la *Revista Brasileira de Pesquisas Metrobiológicas*, que se hallaba indexada. Ellos querían que nos hiciéramos cargo de la revista. Pero queríamos una revista en inglés. La solución era cambiarle el nombre. Entonces Michel dijo: "Les doy la revista para que ustedes hagan lo que quieran". El CNPq lo aprobó. Y eso fue lo que hicimos. Para hacerlo posible, creamos la Asociación Brasileña de Divulgación Científica, formada por las mismas sociedades que integrarían la Fesbe, creada cuatro o cinco años más tarde. Para hacer la revista fundamos una asociación que es dueña de la publicación y yo pasé a ser el presidente y editor de esa asociación, en compañía de Sérgio Henrique Ferreira. También formé parte del comité de revistas de la FAPESP. Trabajé con la bibliotecaria Rosali Duarte, que provenía de la *Revista de Genética*, y notamos que recibíamos pedidos de las revistas y no sabíamos lo que eso significaba. Entonces realizamos el primer trabajo brasileño publicado sobre la calificación de las revistas. Hay un trabajo que publicamos nosotros que constituye la primera clasificación de las revistas. Necesitábamos eso para decidir qué hacer.

**El InCor nació con la idea de que el conocimiento debe pasar del laboratorio al lecho del paciente**

***Entre todo lo que usted hizo en cuanto a la política científica, ¿qué es lo que valora más?***

Lo que tuvo mayor repercusión fue mi actuación como presidente de la ABC, porque logramos proyectar a la ciencia brasileña en el ámbito nacional e internacional. Y tener el reconocimiento de la academia como un organismo de asesoría para el gobierno. Todavía me desempeño como miembro del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, subordinado a la presidenta, y vivo pensando que eso debe funcionar mejor. La fundación de la FESBE también fue importante, así como la creación de la Sociedad Brasileña de Hipertensión. Siempre formé parte de esas asociaciones, porque yo trabajaba y seguí trabajando en el laboratorio. Soy profesor y científico, y también activista. Cuando nosotros fundamos el IAP, Bruce Alberts, que fue presidente de la Academia Americana durante 12 años, escribió un artículo que me agradó mucho. Sostiene que los científicos tienen la obligación social de trabajar para lograr que la ciencia redunde en beneficios para la sociedad. El esfuerzo que hoy en día llevo adelante consiste en entender a la medicina enfocada en la prevención. Y la prevención es educación.

***¿Su relación con la medicina traslacional revela esa preocupación?***

Ése es el enfoque. Estamos programando en la facultad una conferencia internacional sobre educación médica. No podemos formar médicos que conozcan todas las especialidades y sin noción de lo que harán en la atención primaria. Se necesita, simultáneamente, enseñar a curar al paciente y prevenir la enfermedad. No contamos con recursos económicos como para proveer el tratamiento a todos con la sofisticación tecnológica actual. Debemos poner sobre el tapete la prevención de la enfermedad, eso es mucho más barato y tiene mayor repercusión. De ese modo, la gente pasará más tiempo gozando de buena salud. ■