



**HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INFLAMACIÓN:
ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS
Y SV CORRELACIÓN CLÍNICA Y BIOLÓGICA**

María Sánchez Ledesma

MMXIII

DIRECTORES:

Dr. D. Ignacio Cruz González

Prof. Dr. D. Rogelio González Sarmiento

Prof. Dr. D. Ángel Sánchez Rodríguez

Memoria presentada por Doña María Sánchez Ledesma para optar al grado de Doctor

*A nuestras pequeñas Blanca y Mara...
porque un día soñamos tener lo más bonito y os hicisteis realidad.*

Y como no podía ser de otra manera...

*A vuestro padre...
por ser el motor de mi vida...
ayer... hoy... y para siempre.*

Agradecimientos.

Como casi todos los proyectos largos, esta Tesis Doctoral no se habría llevado a término sin la colaboración de un número de personas que casi tiende a infinito.

Sin la ayuda de todos, este trabajo presentaría deficiencias mucho mayores de las que aún hoy contiene. Por este motivo quiere agradecer profundamente la participación de todos y cada uno de vosotros, que habéis influido directa o indirectamente, durante estos últimos años, en mi vida profesional y personal para que este trabajo haya sido posible. Seguro que no será posible recordar a todos en estas líneas, pero espero os reconozcáis leyendo entre ellas.

Un lugar de honor lo ocupan los otros dos directores de esta Tesis.

Al Prof. Dr. D. Ángel Sánchez Rodríguez, mi maestro y mi mentor, mi "director" en la vida, mi padre, mi siempre. Espero que algún día estés tan orgulloso de mí como yo de tener un padre tan excelente como médico y aun más maravilloso como persona.

Al Prof. Dr. D. Rogelio González Sarmiento, un modelo como investigador y profesional, gracias por abrirme las puertas del laboratorio, por tu apoyo, por tu disponibilidad, por tu paciencia, por tus enseñanzas, por tus consejos y tu buen hacer.

Quiero expresar mi más sincera gratitud a los profesionales sanitarios que de una u otra forma habéis colaborado en este proyecto, en especial al equipo de enfermería de Medicina Interna, de la Unidad de HTA, de la Unidad de Cirugía Menor Ambulatoria y en particular a Marisa, gracias a todas por vuestro labor en la recogida de los pacientes.

También quiero agradecer su trabajo a los miembros del Laboratorio de Medicina Molecular, en especial a Manuel, porque sin tu ayuda esta Tesis no hubiera sido posible.

A mis compañeros de la Unidad, a Tachy, a Alicia y a Miguel, por aguantarme, apoyarme y quererme día a día.

En último lugar y como suele suceder, el más importante, el agradecimiento a mis amigos y a "mis familias", a los que les debo agradecer absolutamente todo lo demás. Os debo tantas cosas que su número también tiende a infinito. Gracias por vuestro apoyo en nuestra vida personal y profesional. Sin vosotros estos retos serían imposibles. A mi madre, por darme la vida, por su apoyo incondicional, por confiar que "yo siempre puedo".

A mi hermana Mara, mi alma "gemela", a Moha, a mis sobrinos Naim y Joel, los "galos" más preciosos que me han hecho nunca... gracias por llenar mi vida de tanta felicidad.

A Juan Jesús y Rosa, mis segundos padres, nuestros "cuidadores", a Fernando y a Cristina... nunca podré agradeceros todo lo que hacéis por nosotros... porque nunca pensé que me iba encontrar en la vida con gente tan buena, sois un ejemplo.

Al Prof. D. Igor F. Palacios y a Candi, nuestros "papás" americanos. Nunca será posible agradeceros las oportunidades que nos habéis brindado a nivel profesional. Un logro profesional más en el que me ayudáis, la Mención Internacional de la Tesis Doctoral. Gracias por ser las personas más entrañables y hospitalarias que he conocido y por demostrarme que en esta vida los más sencillos son los más brillantes. Ya sabéis que aunque estemos al otro lado del océano os echamos de menos cada día.

A todos los que me protegéis cada día pero ya no estáis... estáis en mi recuerdo siempre. Sé que en algún sitio hoy estaréis orgullosos de mí. En memoria del Prof. Dr. D. López de Letona, hoy tu alumno que te admiraba te echará mucho de menos.

Y pos supuesto... a todos los pacientes que accedieron amablemente a ser incluidos.

Va por vosotros.



CONTENIDOS

TABLA DE ABREVIATURAS	17
1. INTRODUCCIÓN	19
DEFINICIÓN	21
¿QUÉ ES LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?	21
TIPOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL	23
EPIDEMIOLOGÍA	25
FACTORES DE RIESGO PARA PADECER HIPERTENSIÓN ARTERIAL	27
REPERCUSIÓN ORGÁNICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	29
AFECTACIÓN CARDIACA	30
AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	32
AFECTACIÓN RENAL	33
AFECTACIÓN RETINIANA	34
EVALUACIÓN DEL PACIENTE HIPERTENSO	36
PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	37
TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	38
OBJETIVO DEL TRATAMIENTO	38
¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO?	40
OPCIONES TERAPEÚTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	43
Medidas no farmacológicas	43
Tratamiento farmacológico	45
FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	50
MECANISMOS DE CONTROL	50
Riñón y control de la presión arterial	50
Control endocrino de la presión arterial	51
Control del sistema nervioso de la presión arterial	51
Endotelio y presión arterial	52
HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INFLAMACIÓN	52
¿La hipertensión arterial produce inflamación?	53
¿La inflamación <i>per se</i> produce hipertensión arterial?	53
Evidencias clínicas de la relación entre inflamación e hipertensión arterial	55
Implicaciones para el tratamiento	57
Papel de las citoquinas en la hipertensión arterial	57
LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO ENFERMEDAD POLIGÉNICA	58
Polimorfismos genéticos	61
Estudios de polimorfismos genéticos e inflamación	64



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
HIPÓTESIS	70
OBJETIVOS	70
GENERALES	70
ESPECÍFICOS	70
3. PACIENTES Y MÉTODOS	71
DISEÑO DEL ESTUDIO	73
PACIENTES	73
HIPERTENSOS	73
Hipertensos refractarios	73
CONTROLES	75
OBTENCIÓN DE MUESTRAS Y DATOS	76
MÉTODOS	77
AISLAMIENTO DEL DNA DE ALTO PESO MOLECULAR	77
Obtención de muestras de sangre periférica	77
Obtención de células mononucleadas de sangre periférica	77
Aislamiento del DNA total de alto peso molecular	77
Purificación del DNA	78
Cuantificación del DNA	78
AMPLIFICACIÓN DEL DNA MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA	79
DIGESTIÓN ENZIMÁTICA CON ENDONUCLEASAS DE RESTRICCIÓN	79
GENOTIPADO USANDO SONDAS TAQMAN	80
ANÁLISIS GENÉTICO	81
Análisis del polimorfismo IL10 -627 C>A (rs1800872)	81
Análisis del polimorfismo IL12B -1188 A>C 3'UTR (rs3212227)	82
Análisis de los polimorfismos de la región promotora del TNFA	83
Análisis del polimorfismo CD40 -1C>T (rs1883832)	84
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	85
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	85
4. RESULTADOS	87
DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE TRATAMIENTO	89
DATOS ANALÍTICOS	90
ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS	91
IL10 -627 C>A	91
IL12B -1188 A>C	94
TNFA -238G>A	97
TNFA-308 G>A	100
CD40 -1C>T	103



5. DISCUSIÓN	107
HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INFLAMACIÓN	109
HIPERTENSIÓN ARTERIAL, INFLAMACIÓN Y CITOQUINAS	110
HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y POLIMORFISMOS GENÉTICOS	111
HIPERTENSIÓN ARTERIAL, POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y CITOQUINAS	111
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN INCLUYENDO DATOS DEMOGRÁFICOS, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS, TRATAMIENTO Y AFECTACIÓN DE ÓRGANO DIANA	112
ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS Y ALELOS DE LOS POLIMORFISMOS IL10-627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA-238 G>A, TNFA-308G>A, CD40-1>T EN PACIENTES HIPERTENSOS (CONTROLADOS Y REFRACTARIOS) Y EN SUJETOS NO HIPERTENSOS	114
IL10 -627 C>A	114
IL12B-1188 A>C	115
TNFA	116
CD40 -1C>T	118
ANÁLISIS, EN PACIENTES HIPERTENSOS, DE LOS VALORES DE DIVERSOS MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN EL TIPO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL (CONTROLADA Y REFRACTARIA) Y SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE LOS POLIMORFISMOS DE IL10-627 C>A, IL12B-1188 A>C, TNFA-238 G>A, TNFA -308G>A, CD40-1C>T	119
ANÁLISIS, EN PACIENTES HIPERTENSOS, DE LA AFECTACIÓN DE ÓRGANO DIANA (HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y RETINOPATÍA HIPERTENSIVA) SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE LOS POLIMORFISMOS DE IL10-627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA-238 G>A, TNFA-308G>A, CD40-1C>T Y SEGÚN LOS VALORES DE DIVERSOS MARCADORES INFLAMATORIOS	120
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	122
6. CONCLUSIONES	123
CON RESPECTO A LOS OBJETIVOS GENERALES	125
CON RESPECTO A LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS	126
7. BIBLIOGRAFÍA	127
8. ANEXO	147
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	149
ESTUDIO: POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL	149
Objetivo del estudio:	149
Introducción:	149
Participación del sujeto	149
Consentimiento	150



FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de hipertensión arterial y niveles de hipertensión arterial, en 6 países europeos, EEUU y Canadá. _____	25
Figura 2. Riesgo cardiovascular absoluto a los 5 años según la presión arterial sistólica y los niveles especificados de colesterol total, tabaquismo, lipoproteínas de alta densidad, sexo, diabetes mellitus y edad. ____	29
Figura 3. Riesgo relativo de accidente cerebrovascular agudo y enfermedad coronaria estimados por los resultados combinados de estudios prospectivos. _____	31
Figura 4. Papel de la hipertensión glomerular en el inicio y progresión del daño estructural renal. _____	33
Figura 5. Reducción en porcentaje de la morbimortalidad con el tratamiento de la hipertensión arterial. _____	38
Figura 6. Variaciones del control de la presión arterial en España según distintos estudios. _____	39
Figura 7. Principales fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial. _____	46
Figura 8. Representación gráfica de las teorías de Platt y Pickering sobre la naturaleza cuantitativa o cualitativa de la presión arterial. _____	59
Figura 9. Esquema del total de los individuos incluidos en el estudio según el grupo al que pertenezcan. _____	75
Figura 10. Esquema representativo del genotipado mediante sondas Taqman. _____	80
Figura 11. Separación en gel de agarosa de los fragmentos resultantes de digestión con RsaI del polimorfismo IL10 -627 C>A amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa. _____	81
Figura 12. Separación en gel de agarosa de los fragmentos resultantes de la digestión con la enzima TaqI del polimorfismo IL12B -1188 A>C 3'UTR mediante reacción en cadena de la polimerasa. _____	82
Figura 13. Representación gráfica de la amplificación de genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T mediante sondas Taqman. _____	84
Figura 14. Representación gráfica de los diversos genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos y controles. _____	91
Figura 15. Representación gráfica del porcentaje de los diversos alelos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos y controles. _____	92
Figura 16. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A. _____	93
Figura 17. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A según la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. _____	93
Figura 18. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A según la presencia de retinopatía. _____	94
Figura 19. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C. _____	95
Figura 20. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C según la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. _____	96
Figura 21. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C según la presencia de retinopatía. _____	96
Figura 22. Representación gráfica del porcentaje de los diversos alelos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos y controles. _____	97
Figura 23. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A. _____	98



Figura 24. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A según la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. _____	99
Figura 25. Representación gráfica de genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A según la presencia de retinopatía. _____	99
Figura 26. Representación gráfica de los diversos genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	100
Figura 27. Representación gráfica de los diversos alelos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	101
Figura 28. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A. _____	101
Figura 29. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A según la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. _____	102
Figura 30. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A según la presencia de retinopatía. _____	102
Figura 31. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, , en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T. _____	104
Figura 32. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T según la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. _____	104
Figura 33. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T según la presencia de retinopatía. _____	105



TABLAS

Tabla 1. Definición y clasificación de los niveles de presión arterial según la Sociedad Europea de Cardiología-Sociedad Europea de Hipertensión y el JNC VII. _____	22
Tabla 2. Principales causas de hipertensión arterial. _____	23
Tabla 3. Prevalencia de la hipertensión arterial en España según los cifras de presión arterial. _____	26
Tabla 4. Factores de riesgo utilizados para el cálculo de riesgo cardiovascular por distintas tablas y sociedades. _____	30
Tabla 5. Número de muertes atribuibles a accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, otras causas vasculares y causas no vasculares. _____	37
Tabla 6. Estratificación del riesgo según los niveles de presión arterial y de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. _____	41
Tabla 7. Opciones terapéuticas en función del riesgo cardiovascular. _____	41
Tabla 8. Medidas no farmacológicas y reducción de presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión arterial. _____	43
Tabla 9. Principales estudios que demuestran la asociación entre marcadores inflamatorios e hipertensión arterial. _____	56
Tabla 10. Síndromes monogénicos de hipertensión arterial. _____	60
Tabla 11. Resumen de los estudios más importantes de genes candidatos. _____	63
Tabla 12. Datos demográficos en pacientes hipertensos y controles. _____	89
Tabla 13. Factores de riesgo cardiovascular y afectación de órgano diana (hipertrofia ventricular y retinopatía hipertensiva) en pacientes hipertensos. _____	89
Tabla 14. Tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos. _____	89
Tabla 15. Valores analíticos de marcadores inflamatorios en pacientes hipertensos. _____	90
Tabla 16. Valores analíticos de marcadores inflamatorios en pacientes hipertensos según la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. _____	90
Tabla 17. Valores analíticos de marcadores inflamatorios en pacientes hipertensos según la presencia de retinopatía. _____	90
Tabla 18. Distribución de los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos y controles. _____	91
Tabla 19. Distribución de los alelos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos y controles. _____	92
Tabla 20. Distribución de los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	92
Tabla 21. Distribución de los alelos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	92
Tabla 22. Distribución de los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C en pacientes hipertensos y controles. _____	94
Tabla 23. Distribución de los alelos del polimorfismo IL12B -1188 A>C en pacientes hipertensos y controles. _____	94
Tabla 24. Distribución de los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	95
Tabla 25. Distribución de los alelos del polimorfismo IL12B -1188 A>C en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	95



Tabla 26. Distribución de los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos y controles. _	97
Tabla 27. Distribución de los alelos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos y controles. ____	97
Tabla 28. Distribución de los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	98
Tabla 29. Distribución de los alelos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	98
Tabla 30. Distribución de los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos y controles. _____	100
Tabla 31. Distribución de los alelos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos y controles. ____	100
Tabla 32. Distribución de los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos e hipertensos refractarios. _____	100
Tabla 33. Distribución de los alelos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos controlados e hipertensos refractarios. _____	101
Tabla 34. Distribución de los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T en pacientes hipertensos y controles. ____	103
Tabla 35. Distribución de los alelos del polimorfismo CD40 -1C>T en pacientes hipertensos y controles. ____	103
Tabla 36. Distribución de los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	103
Tabla 37. Distribución de los alelos del polimorfismo CD40 -1C>T en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados. _____	103



TABLA DE ABREVIATURAS

ADMA	Metaproteasas adamalinas
AMPA	Automedidas domiciliarias de presión arterial
ARA II	Antagonista de los receptores de angiotensina II
CYP17A1	Citocromo p450 17- α -hidroxilasa
CYP21A2	Citocromo p450 21 hidroxilasa esteroidea
DM	Diabetes mellitus
ECA	Enzima convertora de angiotensina
ENaC	Canal de sodio epitelial
ESC	European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)
ESH	European society of Hypertension (Sociedad Europea de Hipertensión)
FT	Factor tisular
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
H₂O	Aguá
IECA	Inhibidores del enzima conversor de angiotensina
IL	Interleucina
IL-1ra	Antagonista receptor interleucina-1
JNC VI	Joint National Committee VI
JNC VII	Joint National Committee VII
KCNJ1	Canal de potasio
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LOD	Lesión subclínica en órganos diana
Lp-PLA2	Lipoproteína-asociada fosfolipasa-A2
MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos-1
MMP-9	Metaloproteinasa-9
MPO	Mieloperoxidasa
MR	Receptor mineralocorticoideo
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NCEP	National Cholesterol Education Program
NF-κB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NHANES-III	National Health And Nutrition Examination Survey
NO	Óxido nítrico
NR3C1	Receptor glucocorticoideo
OPG	Osteoprotegerina
OR	Odds ratio
P-CD40	Plaquetas-CD40
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
Pb	Pares de bases
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
RCV	Riesgo cardiovascular
rpm	Revoluciones por minuto
sCD40L	Ligando CD40 soluble
SCNN1α, SCNN1β, SCNN1γ	Canal de Sodio subunidad α , β o γ
SCORE	Systemic Coronary Risk Evaluation
sICAM-1	Molécula de adhesión intercelular soluble 1
SLC12A1	Cotransportador Na-K-2Cl
SLC12A3	Cotransportador Na-Cl
SM	Síndrome metabólico
SNP	Single nucleotide polymorphism
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
sTNFRs	Receptor soluble del factor de necrosis tumoral
sVCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular soluble
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNFR-II	Receptor II del factor de necrosis tumoral
VCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular -1
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
vWF	Factor von Willebrand
WNK1, WNK4	<i>With-no-lysine</i> kinasa 1 o 4
11β-HSD 11	β -hidroxiesteroide dehidrogenasa

~ INTRODUCCIÓN ~

1





1. INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

¿QUÉ ES LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

Se entiende por hipertensión arterial (HTA) la elevación sostenida de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) o ambas que, de forma uniforme, continua y exponencial aumenta la morbimortalidad cardiovascular en todas las poblaciones estudiadas, en cualquier grupo de edad y en ambos sexos.

La HTA constituye un área de conocimiento extraordinariamente activa en la que constantemente aparecen nuevas aportaciones respecto a su etiopatogenia, fisiopatología y pautas de tratamiento, modificando al menos parcialmente esquemas tradicionales. A ello han contribuido los estudios básicos que permiten hacer una investigación translacional y valorar nuevas aportaciones tanto desde el punto de vista genético como desde el punto de vista biomolecular.

La presión arterial (PA) se distribuye en la población general en una típica curva de campana continua y no bimodal, y el riesgo a largo plazo de mortalidad cardiovascular asociada con los diferentes niveles de PA aumenta progresivamente según la cifras de ésta, sin que exista un umbral claramente identificado¹. Por tanto, la definición de HTA es en principio, arbitraria. La mejor definición práctica sería la cifra de PA a partir de la cual los beneficios de tratar superan los riesgos de aplicar tratamiento.

De manera operativa se aceptan las definiciones consensuadas por diversos comités. Las definiciones que se utilizan en la práctica clínica habitual fueron aceptadas en la séptima y última reunión del Joint National Committee (JNC VII)² y se basan en el promedio de tres mediciones de PA en cada una de dos o más visitas realizadas tras el diagnóstico inicial.

Según las cifras obtenidas la PA se clasificaría en:

Tensión arterial normal: PAS <120 mmHg y PAD <80 mmHg

Prehipertensión: PAS entre 120-139 mmHg o PAS entre 80-89 mmHg

HTA:

- **Estadio 1:** PAS 140-159 mmHg o PAD 90-99 mmHg
- **Estadio 2:** PAS ≥160 mmHg o PAD ≥ 100 mmHg



Estas definiciones se aplican a adultos que no reciben medicación antihipertensiva y que en el momento del control no se encuentran sintomáticos. El valor más alto (ya sea de PAS o PAD) es el que determina la gravedad de la HTA.

Con respecto a la anterior definición del JNC VI³ o la actualmente aceptada por la Sociedad Europea de Cardiología⁴, se ha añadido la categoría de PA normal (antes denominada óptima), prehipertensión (antes denominada normal PAS < 130 mmHg y PAD < 85 mmHg), y tensión normal alta PAS 130-139 mmHg y PAD 85-89 mmHg) y se han unido en el estadio 2, los dos anteriores estadios: estadio 2 (PAS 160-179 mmHg y PAD 100-109 mmHg) y 3 (PAS ≥ 180 mmHg y PAD ≥ 110 mmHg) (Tabla 1).

Tabla 1. Definición y clasificación de los niveles de PA según la Sociedad Europea de Cardiología-Sociedad Europea de Hipertensión⁵ (ESC-ESH) y el JNC VII⁶. Datos en mmHg.

ESC-ESH	PAS	PAD	JNC VII
ÓPTIMA	<120	<80	NORMAL
NORMAL	120-129	80-84	PREHIPERTENSIÓN
NORMAL ALTA	130-139	85-89	
HTA GRADO 1	140-159	90-99	HTA ESTADIO 1
HTA GRADO 2	160-179	100-109	HTA ESTADIO 2
HTA GRADO 3	≥180	≥110	
PAS AISLADA	≥140	≤90	

El riesgo de eventos adversos comienza incluso en valores de PA aceptados como “normales”. Por esta razón, el JNC VII² definió la categoría de prehipertensión, y ya se han publicado diversos estudios demostrando un aumento de la mortalidad en este estadio⁶⁻⁸.



TIPOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dentro de la categoría de HTA podemos distinguir tres tipos: HTA primaria o esencial, secundaria y refractaria.

En la mayoría de las ocasiones, no se conoce una causa única o específica para el desarrollo de HTA, por lo que se denomina **HTA primaria o esencial**. Su prevalencia es del 90%. La **HTA secundaria** es aquella en la que se encuentra una causa determinada y representa el 10% de los hipertensos. Las causas más frecuentes se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Principales causas de HTA.

Diagnóstico	Rudnick <i>et al</i> ⁹	Sinclair <i>et al</i> ¹⁰	Anderson <i>et al</i> ¹¹
HTA primaria	94%	92.1%	89.5%
Enfermedad renal crónica	5%	5.6%	1.8%
Enfermedad vasculorrenal	0.2%	0.7%	3.3%
Coartación de aorta	0.2%		
Hiperaldosteronismo primario		0.3%	1.5%
Síndrome de Cushing	0.2%	0.1%	0.6%
Feocromocitoma		0.1%	0.3%
HTA inducida por anticonceptivos	0.2%	1%	
Número de pacientes	665	3783	4429

La **HTA refractaria** se define como aquella situación en la que no se alcanza el objetivo de controlar la PA en pacientes que han realizado modificaciones en el estilo de vida y toman tres o más fármacos, incluyendo entre ellos un diurético, a dosis idóneas y de forma continua como terapia farmacológica antihipertensiva.

La prevalencia de HTA refractaria varía mucho en los distintos estudios realizados. Alderman *et al*¹² y Werlmanne *et al*¹³ describen una baja incidencia, del 2.9% y <5% respectivamente. Sin embargo, ensayos clínicos como el ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart ATtack)¹⁴ o el estudio Syst-Eur (Systolic hypertension in Europe)¹⁵ refieren un porcentaje de resistencias al tratamiento entre el 47% y el 43% respectivamente.



Estas diferencias tan significativas en la prevalencia se pueden deber a una falsa refractariedad al tratamiento. Para la identificación de pacientes verdaderamente refractarios hay que excluir de forma minuciosa las causas de HTA secundaria y tomar en consideración los siguientes **posibles factores de confusión**:

- ~ **Medición inadecuada de la PA (hipertensión de bata blanca).**
- ~ **Sobrecarga volumétrica y pseudotolerancia:**
 - * consumo excesivo de sodio
 - * retención de volumen por neuropatía
 - * tratamiento diurético inadecuado
- ~ **Inducida por fármacos o por otras causas:**
 - * falta de cumplimiento del tratamiento
 - * dosis insuficiente
 - * combinaciones medicamentosas inadecuadas
 - * antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2
 - * cocaína, anfetaminas y otras drogas
 - * simpaticomiméticos (descongestivos, reductores del apetito)
 - * anticonceptivos orales
 - * esteroides suprarrenales
 - * ciclosporina y tacrolimus
 - * eritropoyetina
 - * regaliz (incluyendo el tabaco de forma masticada)
 - * algunos suplementos dietéticos y medicinas que no requieren recetas (ephedra, ma haung, naranja amarga).
- ~ **Enfermedades asociadas:**
 - * obesidad
 - * alcoholismo
 - * HTA secundaria

En general, se considera que, tras un estudio exhaustivo, la HTA refractaria afectaría a <5% de los todos los pacientes hipertensos¹⁶.



EPIDEMIOLOGÍA

En cifras totales, 972 millones de personas padecen HTA a **nivel mundial**¹⁷, por lo que esta enfermedad se convierte en el problema de salud pública más importante de los países desarrollados, representando la causa más frecuente de consulta médica en los países occidentales¹⁸.

En el estudio NHANES-III (National Health And Nutrition Examination Survey) se estimó que 43.2 millones de **adultos estadounidenses** eran hipertensos¹⁹. Sin embargo, datos más recientes describen una prevalencia de HTA del 30%²⁰, probablemente en relación con el aumento de la obesidad y de la supervivencia en las últimas décadas. En **Canadá** se estima una prevalencia del 28% mientras que **en Europa** algunos datos apuntan a una prevalencia de hasta el 44%²¹.

En España, la prevalencia de HTA es del 35%, llegando al 40% en edades medias y a más del 60% en mayores de 60 años, afectando a un total de 10 millones de adultos²². En la tabla 3 se describe la prevalencia de HTA en España según los cifras de PA. En el contexto internacional, España y otros países europeos presentarían una mayor prevalencia de HTA que EEUU y Canadá (Figura 1).

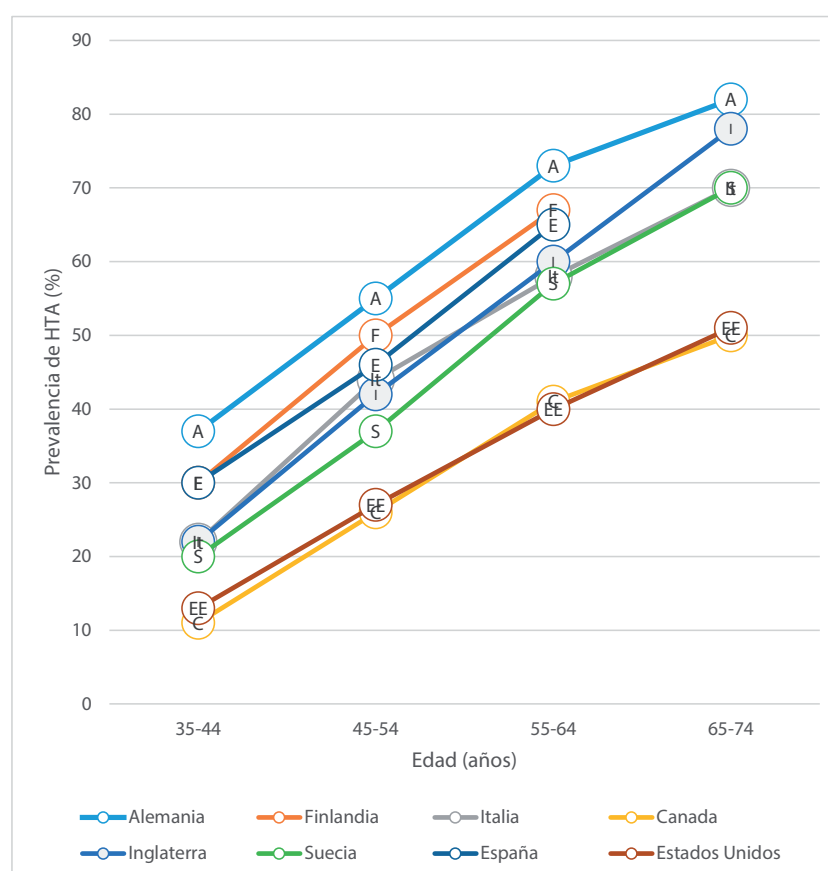


Figura 1. Prevalencia de HTA y niveles de HTA, en 6 países europeos, EEUU y Canadá (ajustadas por edad en población de 35-75 años)²¹.



Tabla 3. Prevalencia de la HTA en España según los cifras de PA.

	NORMOTENSIÓN O PA CONTROLADA			HTA		
	ÓPTIMA	NORMAL	NORMAL-ALTA	GRADO I	GRADO II	GRADO III
PAS (mmHg)	<120	120-9	130-9	140-59	160-79	≥180
PAD (mmHg)	<80	80-4	85-9	90-9	100-9	≥110
Prevalencia 35-65 años (%)	23	17	17	28	11	4
Prevalencia >65 años (%)	10	14	20	36	15	5

Además de estos datos de prevalencia, cabe destacar que hasta el 30% de la mortalidad en España se atribuye a HTA no controlada^{23,24}.

En Castilla y León se estima que del total de la población, un 38.8% son hipertensos, lo que supone más de ochocientas mil personas adultas con esta patología. Esta proporción es mayor en los hombres (40.5%) que en las mujeres (37.4%). Estos porcentajes aumentan con la edad hasta alcanzar a 3 de cada 4 individuos por encima de los 70 años y también aumentan en el medio rural (41.3%) con respecto al medio urbano (36.9%)²⁵. Por áreas de Salud, también existen diferencias, estimándose que la población hipertensa es mayor en Ávila, León y Palencia²⁵.

Con todos estos datos, si la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la HTA no mejoran, seguirán aumentando la carga sanitaria y económica de las enfermedades cardiovasculares, renales y neurológicas en una población cada vez más envejecida y obesa.

Aun haciendo énfasis en la educación sanitaria y en otras medidas sencillas para prevenir la HTA como son el mayor control y conocimiento de factores medioambientales que la producen, son también necesarias investigaciones más complejas para el control y conocimiento de esta enfermedad, en la que la genética juega un papel determinante.



FACTORES DE RIESGO PARA PADECER HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dentro de los múltiples factores de riesgo que intervienen para padecer HTA los más destacados son:

- ~ **Edad y sexo:** La PA aumenta con la edad en ambos sexos. Hasta los 6 años el incremento es similar en hombres y mujeres. Posteriormente se eleva en los hombres hasta los niveles de adulto mientras que desciende ligeramente en las mujeres durante la pubertad. La situación se invierte por encima de los 50 años en relación con la aparición de la menopausia. Mientras que la PAD tiende a estabilizarse a partir de los 50 años, la PAS continúa aumentando progresivamente. El aumento de la PAS por la edad, determina un incremento en la presión de pulso (presión diferencial) y un aumento en la prevalencia de HTA sistólica aislada, superando el 10% de la población por encima de los 65 años. Los escasos estudios longitudinales disponibles muestran que los aumentos de PA con la edad son más pronunciados en individuos con mayor PA inicial a cualquier edad²⁶.
- ~ **Etnia:** La elevación de PA con la edad es mayor en la raza negra que en la blanca, por lo que la prevalencia de HTA entre la población negra es más elevada. Esto sucede en ambos sexos y en todos los grupos de edad y determina un aumento de la mortalidad por accidente vascular cerebral y cardiopatía isquémica en dicha raza. La HTA acelerada o maligna es especialmente frecuente en la raza negra²⁷.
- ~ **Factores ambientales:** Se ha sugerido en multitud de estudios que el estrés es un factor importante en la HTA; también se ha involucrado factores dietéticos, el tamaño de la familia, la ocupación, el hacinamiento, etc. Sin embargo, algunos estudios sobre poblaciones rurales han demostrado cifras de PA elevadas, incluso mayores a las de poblaciones urbanas, genéticamente similares. La exposición durante mucho tiempo a ambientes psicosociales adversos puede facilitar la HTA. Los estudios en poblaciones emigrantes apoyan esta hipótesis, aunque los cambios no son sólo socioeconómicos, sino también dietéticos y psicofísicos. La prevalencia de la HTA es mayor cuanto más bajo es el nivel socioeconómico y cultural. Los factores de personalidad tienen importancia y entre ellos se han citado la tendencia a la ansiedad y a la depresión, los conflictos de autoridad, el perfeccionismo, la suspicacia y la agresividad²⁸.
- ~ **Factores dietéticos:**
 - * **Obesidad:** la mayoría de los estudios epidemiológicos señalan la relación existente entre sobrepeso y PA, tanto PAS como PAD. Esta relación es más intensa en individuos jóvenes y adultos de mediana edad y más en mujeres que en varones. Se ha observado que una reducción de 9.5 Kg puede determinar una reducción de PA de 20 mmHg en pacientes con HTA leve. Alrededor del 25% de los hipertensos menores de 60 años presenta resistencia a la insulina,



intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y descenso del colesterol ligado a las lipoproteínas de elevada densidad, lo que se conoce como síndrome metabólico (SM).

* Ingesta de sodio y otros iones: En cuanto a la ingesta de cloruro sódico, los datos demuestran una relación menos potente que con el exceso de peso. Se ha observado una alta prevalencia de HTA en áreas con abundante ingesta de sal y una baja prevalencia en civilizaciones primitivas (esquimales en Alaska) con una ingesta de sal muy escasa (<4 g/día). No obstante, la relación entre el consumo de sal y la PA no es homogénea y en todos los sujetos puede existir una susceptibilidad genética al efecto presor de la sal. Aproximadamente la mitad de los hipertensos son sensibles a la sal y elevan su PA ante una sobrecarga salina en la dieta. Esta susceptibilidad tiene mayor influencia en la reducción de la PAS que sobre la PAD, y en hipertensos de mayor edad. La relación entre el sodio y otros iones (potasio, calcio y magnesio) en la dieta puede adquirir también cierta importancia en el control de la PA. Hay algunas pruebas en individuos con consumo de aguas ricas en calcio que presentan PA más baja y sufren menos complicaciones vasculares.

* Ingesta de cafeína y alcohol: Se ha demostrado un aumento de la PA, tan sólo transitorio, tras la ingesta de cafeína, por lo que no se puede afirmar que el consumo habitual de café determine mayores niveles de PA. La ingesta elevada de alcohol se relaciona significativamente con el incremento persistente de la PA, aunque para los consumidores inferiores a 30 gramos al día se ha descrito una menor mortalidad coronaria.

* Herencia: La agrupación familiar en la HTA se define como la mayor prevalencia de HTA entre familiares de primer grado de pacientes hipertensos. En gemelos homocigotos existe una mayor correlación en las cifras de PA que en gemelos dicigotos. La herencia depende de múltiples genes todavía no bien identificados, aunque ya hay descritos varios genes candidatos asociados a una PA elevada. Se estima que los genes determinan en un 40% las cifras de PA, pero su expresión puede estar modificada por factores ambientales o dietéticos²⁶.



REPERCUSIÓN ORGÁNICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Como la HTA es un trastorno heterogéneo, existen variables que modifican su evolución. Así, para un determinado nivel de PA, la probabilidad de sufrir una complicación cardiovascular puede variar hasta 20 veces en función a otros factores de riesgo asociados (Figura 2). Sin embargo, cuanto mayor sea el nivel de PA, se desarrollará con más rapidez la arterioesclerosis y habrá más probabilidad de desarrollar diferentes enfermedades cardiovasculares.

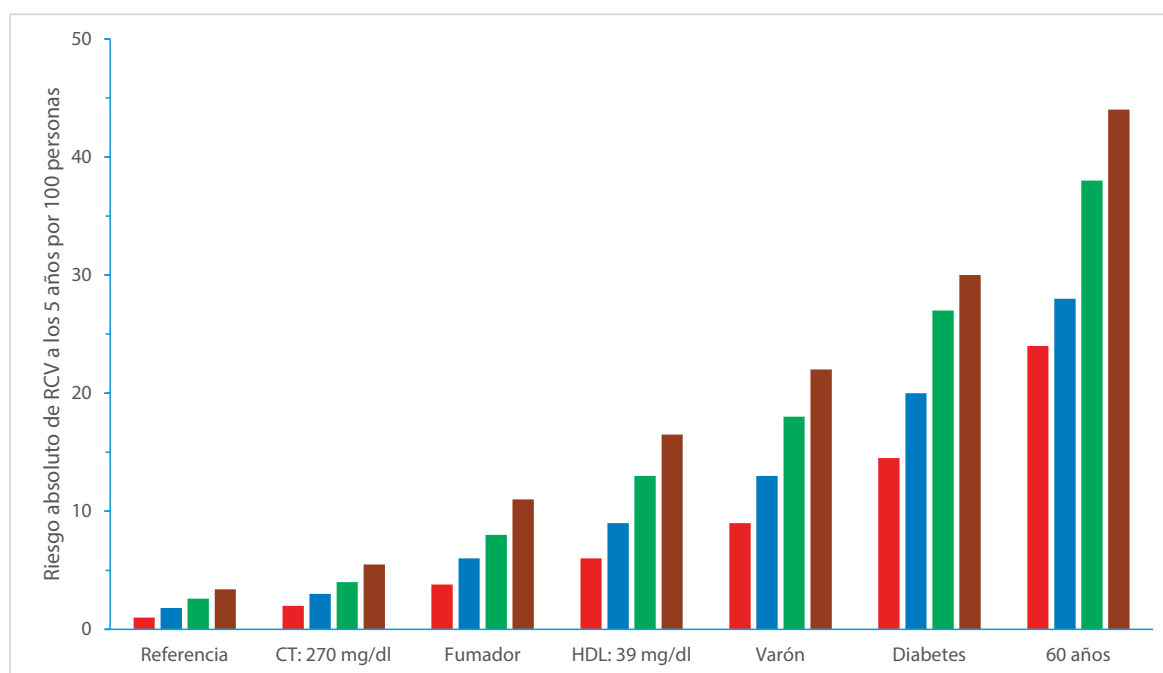


Figura 2. Riesgo cardiovascular (RCV) absoluto a los 5 años según la PAS (niveles de 110, 130, 150 y 170 mmHg) y los niveles especificados de los otros factores de riesgo (colesterol total, fumador, lipoproteínas alta densidad (HDL), varón, diabetes mellitus (DM) y edad). La referencia es una mujer de 50 años, no fumadora ni diabética con un colesterol total de 154 mg/dL y con un colesterol HDL de 62 mg/dL. Como ejemplo, la categoría diabética vendría referida por un hombre de 50 años, diabético, fumador con un colesterol total de 270 mg/dL y un colesterol HDL de 39 mg/dL²⁹.

Por tanto, cuantos más factores de RCV presente un sujeto asociado a HTA más alto será su RCV. Este riesgo se mide en la práctica clínica con métodos cuantitativos de los que se obtiene un valor numérico que corresponde a la probabilidad de presentar un evento cardiovascular, generalmente a 5 ó 10 años. La base inicial de casi todas las guías es la ecuación multifactorial basada en el estudio de Framingham³⁰. En la tabla 4 se resumen las variables utilizadas en las principales escalas de riesgo.



Tabla 4. Factores de riesgo utilizados para el cálculo de RCV por distintas tablas y Sociedades (Hipertrofia ventricular izquierda (HVI), Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE), National Cholesterol Education Program (NCEP III), HDL, lipoproteínas de baja densidad (LDL).

VARIABLES	Framingham ³⁰	SCORE ³¹	ESC, ESH ⁴	NCEP III ³²
Antecedentes familiares	NO	NO	NO	NO
Edad	SI	SI	SI	SI
Sexo	SI	SI	SI	SI
Colesterol Total	SI	SI	SI	SI
HDL	SI	NO	NO	SI
LDL	NO	NO	NO	NO
Col Total/HDL	NO	SI	NO	NO
Triglicéridos	NO	NO	NO	NO
PAS	SI	SI	SI	SI
PAD	NO	NO	NO	NO
Tabaco	SI	SI	SI	SI
DM	SI	NO	SI	NO
HVI	SI	NO	NO	SI

En cualquier caso, y pese al efecto aditivo de otros factores de riesgo, la HTA es cuantitativamente el factor de mayor peso para padecer enfermedad cardiovascular³³.

AFECTACIÓN CARDIACA

La HTA constituye el principal factor de riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en los países desarrollados³³. La principal fuente de conocimientos respecto al riesgo asociado a la elevación de la PA ha sido el estudio Framingham³⁰, que ha aportado a lo largo de los años multitud de evidencias a favor de la estrecha relación entre PA y enfermedades cardiovasculares (Figura 3).

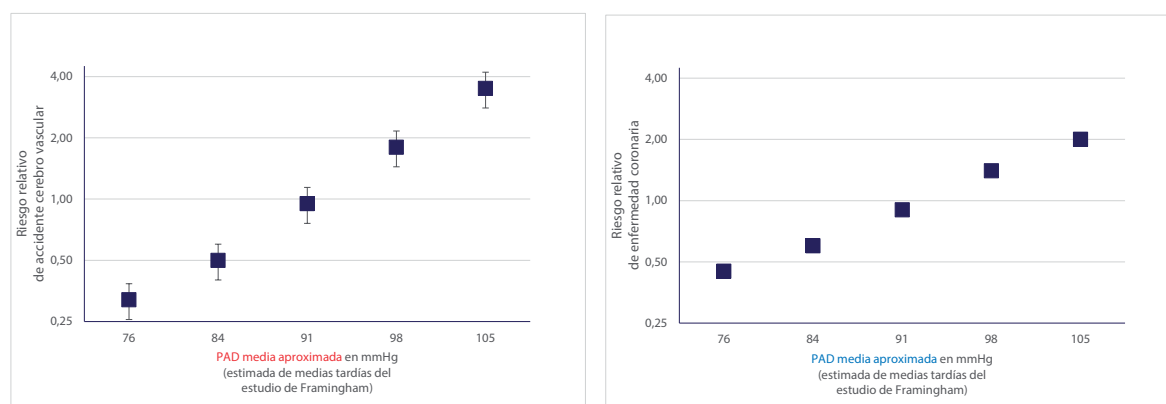


Figura 3. Riesgo relativo de accidente cerebrovascular agudo y enfermedad coronaria estimados por los resultados combinados de estudios prospectivos (los cuadros sólidos representan los riesgos de enfermedad en relación con el riesgo de toda la población en estudio, el tamaño de los cuadros es proporcional al número de eventos. Las líneas verticales representan el intervalo de confianza)³⁴.

En el aspecto concreto de la afectación de órgano diana, las secuelas cardiacas de la HTA se detallan a continuación.

- ~ **Hipertrofia ventricular izquierda:** La HVI es muy frecuente en pacientes con HTA y está asociada con mayor incidencia de insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares, muerte tras infarto agudo de miocardio y muerte de causa cardiaca³⁵.
Esta HVI ocurre porque el corazón está sometido a una sobrecarga de trabajo por el aumento de PA. De esta manera el gasto cardiaco se mantiene a pesar del aumento de las resistencias periféricas.
Para la detección de la HVI en la práctica clínica diaria se utiliza el electrocardiograma y el ecocardiograma. La primera prueba tiene sensibilidad más baja, pero la segunda sobrestima la masa ventricular comparada con la resonancia magnética nuclear. El 50-60% de los hipertensos presentan HVI valorada por ecocardiografía y el electrocardiograma tiene más baja sensibilidad para la detección de la HVI²⁶.
- ~ **Disfunción diastólica:** La disfunción diastólica suele ser asintomática pero en algunos casos puede llegar a desencadenar insuficiencia cardiaca. El diagnóstico de la disfunción diastólica exige la realización de un ecocardiograma.
- ~ **Disfunción sistólica:** La disfunción ventricular izquierda produce insuficiencia cardiaca sistólica. Ésta se debe al aumento de las resistencias periféricas hasta el punto que no pueden mantener el gasto cardiaco a pesar de la contracción ventricular. Además, el riesgo de insuficiencia cardiaca se incrementa con el grado de HTA³⁶.



- ~ **Isquemia miocárdica:** El síndrome coronario agudo en los pacientes hipertensos ocurre por la desproporción entre la oferta y la demanda de oxígeno del miocardio; además, coexiste una aterosclerosis acelerada que ayuda a que se produzca la isquemia. La mayoría de las muertes debidas a HTA son por infarto agudo de miocardio o por insuficiencia cardiaca congestiva²⁶.

AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En pacientes hipertensos es frecuente la disfunción del sistema nervioso central. Las cefaleas occipitales, en especial las matutinas, constituyen uno de los síntomas más precoces de la HTA. También pueden observarse mareos, vértigo, acúfenos, visión borrosa o síncope. Sin embargo, las manifestaciones más graves se deben a oclusión vascular, hemorragias, o encefalopatía.

- ~ **Encefalopatía hipertensiva:** Cifras altas de PA pueden causar una emergencia vital para el paciente como encefalopatía o HTA maligna entre otras². Esta encefalopatía se produce por una elevación de la PA por encima del límite superior de la autorregulación (150-200 mmHg). Este fracaso de la regulación produce áreas de vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema. El incremento del flujo por dicho fracaso coexiste con áreas de isquemia, microinfartos y hemorragias petequiales. La encefalopatía sin tratamiento puede desencadenar una hemorragia cerebral²⁶.
- ~ **Infarto cerebral:** La HTA es el factor de riesgo más importante para el infarto cerebral isquémico, y la incidencia se reduce sustancialmente con una terapia antihipertensiva eficaz¹⁵. El infarto cerebral de la HTA es secundario a dos causas: la aterosclerosis y la reducción brusca de la PA. La aterosclerosis es la causa más frecuente observada en los pacientes hipertensos. Suelen ser pequeñas lesiones localizadas en ganglios basales, la protuberancia y la rama posterior de la cápsula interna, producidas por oclusiones trombóticas de pequeño tamaño. La otra causa de infarto cerebral isquémico en un paciente hipertenso se debe a la reducción de la PA por debajo del límite inferior de la autorregulación cerebral (60 mmHg), disminuyendo así el flujo sanguíneo cerebral. Los desencadenantes más frecuentes de esta alteración suelen ser un tratamiento hipotensor o diurético demasiado intenso.
- ~ **Aneurismas de Charcot-Bouchard:** La HTA es el factor de riesgo más importante para padecer una hemorragia cerebral³⁷. Las hemorragias por HTA son secundarias al desarrollo de microaneurismas vasculares (aneurismas de Charcot-Bouchard). Se localizan con más frecuencia en las pequeñas arterias perforantes de los núcleos basales, el tálamo y la cápsula interna, y constituyen la base anatomopatológica de la hemorragia cerebral. Sólo la edad, la degeneración amiloide asociada a la edad y la HTA intervienen en la aparición de estos aneurismas, lo que conlleva que la asociación entre HTA y hemorragia cerebral sea mayor que con el infarto cerebral o el infarto de miocardio²⁶.

AFECTACIÓN RENAL

La HTA produce disfunción endotelial y aumento progresivo de la resistencia vascular renal que conduce a la disminución del flujo plasmático, del filtrado glomerular y posterior disfunción tubular (Figura 4), nefroangioesclerosis y finalmente insuficiencia renal.

Dentro de las consecuencias de la HTA a nivel renal podemos destacar:

- **Nicturia:** Constituye el síntoma más precoz de la afectación renal por pérdida de la capacidad de concentración.
- **Microalbuminuria:** Es el signo más precoz de nefroangioesclerosis y constituye por sí misma un factor independiente de RCV.
- **Insuficiencia Renal:** La HTA es el factor de riesgo más importante para padecer insuficiencia renal crónica³⁸. La insuficiencia renal de la nefroangioesclerosis (Figura 4) hipertensiva es lentamente progresiva, y por lo general, con escasa proteinuria y sedimento normal. La nefroangiosclerosis renal conduce a la diálisis al 20% de los pacientes y es, tras la DM, la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal. Aun más, hasta un 10% de las muertes por HTA se deben a insuficiencia renal.
- **Hiperuricemia:** Es secundaria a la disminución de la excreción renal de ácido úrico.

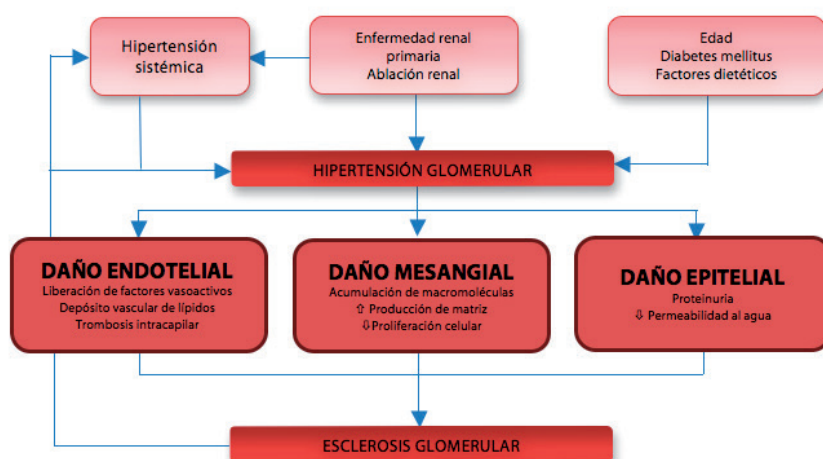


Figura 4. Papel de la HTA glomerular en el inicio y progresión del daño estructural renal.



AFECTACIÓN RETINIANA

La elevación de la PA provoca una constricción arteriolar retiniana focal y generalizada, mediada probablemente por la autorregulación³⁹. Una duración prolongada de una PA particularmente alta se puede asociar con una rotura de la barrera hemato-retiniana interna, con la extravasación del plasma y de los hematíes. En la mayoría de los casos los cambios hipertensivos no son suficientemente extensos para producir rotura de las barreras hemato-retinianas. Por el contrario los efectos crónicos de la HTA en los vasos retinianos se asocian íntimamente a cambios arterioescleróticos en la retina, caracterizados por un engrosamiento vascular.

Estudios recientes han buscado asociación de las características microvasculares de los vasos retinianos con la enfermedad macrovascular, como la enfermedad cardiovascular y el ictus. En el Beaver Dam Eye Study se comprobó que las arteriolas retinianas estrechadas se asociaban a un riesgo aumentado de HTA, lo que indica que las alteraciones estructurales de la microvasculatura pueden ligarse al desarrollo de HTA⁴⁰. Sin embargo en el estudio Blue Mountain, la HTA pasada y la actual se consideraron una causa directa de un estrechamiento arteriolar significativo de los vasos retinianos⁴¹. No obstante, ambos resultados apuntan a la asociación de la HTA y los cambios vasculares retinianos.

Tradicionalmente, los cambios arteriulares de la HTA se han considerado principalmente resultado del vasoespasmo, mientras que los cambios arterioescleróticos se deben al engrosamiento de la pared arteriolar. El estrechamiento arteriolar difuso es una característica de la retinopatía hipertensiva. Aunque puede verse como una respuesta vasoespástica aguda a la HTA aguda, aparece con más frecuencia en la HTA crónica. Esta reducción del calibre arteriolar es responsable en gran medida de la reducción del cociente arteriolar:vénula característica de la HTA.

La arterioesclerosis hipertensiva se atribuye a un incremento progresivo de los componentes elástico y muscular de la pared de la arteriola inducido por la HTA. Los cambios en las paredes de las arteriolas inducen un cambio en el carácter del reflejo luminoso de los vasos.

En numerosas ocasiones se ha intentado organizar los cambios retinianos morfológicos de la HTA y la arterioesclerosis en una clasificación útil para la clínica.

En 1939 Keith *et al* elaboraron la primera clasificación de los cambios retinianos en la HTA⁴². **La clasificación de Keith-Wagener-Baker** clasifica la retinopatía hipertensiva en cuatro grupos, y es la más utilizada en la práctica clínica habitual:



- ~ **Grupo I:** constricción mínima de las arteriolas retinianas.
- ~ **Grupo II:** las anomalías retinianas incluyen las del grupo I, con un estrechamiento focal más definido y muescas arteriolovenosas en pacientes sin otra afectación sistémica o afectación mínima.
- ~ **Grupo III:** se incluyen las anomalías de los grupos I y II y también las hemorragias, los exudados y los cambios vasoespásticos, entre ellos la constricción arteriolar focal y los puntos algodinosos. Estos cambios se asocian con disfunción cardíaca, renal o cerebral identificable.
- ~ **Grupo IV:** aparecen las alteraciones mencionadas en los otros grupos, que suelen ser más graves y se asocian con un edema en la papila óptica. Las enfermedades cardíacas, cerebrales o renales son más graves.

Existen otras clasificaciones como **la clasificación de Scheie**⁴³, que cuantifica los cambios de la HTA y la arterioesclerosis por separado en una clasificación en cinco estadios. En esta segunda clasificación los cambios arterioescleróticos se atribuyen a engrosamiento de la pared arteriolar, con cambios concomitantes en los reflejos arteriulares, el color y el aspecto de las arteriolas. El estrechamiento puede provocar cambios en el aspecto de los cruces arteriolovenosos debido al incremento de la compresión del punto donde comparten una vaina adventicia común.

Por tanto la exploración oftalmológica del fondo de ojo es útil para valorar la repercusión sistémica de la HTA y sus hallazgos constituyen el mejor índice del tiempo de evolución de la HTA y de su pronóstico²⁶.



EVALUACIÓN DEL PACIENTE HIPERTENSO

La evaluación inicial de todo paciente hipertenso debe tener estos objetivos:

1. Asegurar que la HTA es constante y contrastada su correcta medida por la técnica más adecuada.
2. Descartar la presencia de causas curables de HTA (HTA secundaria).
3. Identificar si hay afectación orgánica clínica o subclínica.
4. Detectar la coexistencia de otros factores de RCV.
5. Estratificar el RCV.
6. Proponer la pauta de tratamiento, de modificación de los estilos de vida y/o farmacológico, y si se ha iniciado éste, valorar respuesta y efectos colaterales.

La historia clínica de un paciente hipertenso debe ser una historia sistematizada y reglada como la de cualquier otro paciente aunque incluya una anamnesis más selectiva como modos de estilo de vida, datos de comienzo y evolución de la HTA, historia familiar, etc.

La exploración física de un paciente hipertenso debe ser completa, aunque luego más específicamente debe comprender la medida reglada de la PA y la búsqueda de signos y síntomas de factores de riesgo adicionales, de causas de HTA secundaria y de lesión de órgano diana. La exploración debe comprender medidas antropométricas como el peso, la talla, el índice de masa corporal y el perímetro abdominal. Posteriormente, en la exploración reglada, se atenderá a informar selectivamente de signos y síntomas en relación con causas secundarias de HTA y patología cardiovascular.

Los estudios complementarios van dirigidos a determinar factores de riesgo adicionales de HTA secundaria y de lesión clínica o subclínica de órgano diana y pueden considerarse una serie de pruebas básicas que incluyen: sistemático de sangre, glucemia basal y hemoglobina glicada, colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos, ácido úrico, urea, creatinina y aclaramiento de creatinina o tasa de filtración glomerular, ionograma, sistemático de orina, radiografía de tórax y electrocardiograma. Se consideran como pruebas recomendadas: automedidas domiciliarias (AMPA) y monitorización ambulatoria de la PA 24 horas (MAPA), microalbuminuria (necesaria en diabéticos), proteinuria cuantitativa si se superan los 300 mg de albúmina en 24 horas, ecocardiograma, índice tobillo-brazo, fondo de ojo y eco-doppler carotídeo. Se consideran pruebas de evaluación ampliadas: estudios de rigidez arterial y exploraciones dedicadas a la repercusión visceral de la HTA (cerebral, cardíaca, renal y ocular) que se considerarán obligatorias en la HTA complicada. En caso de HTA secundaria se valorará la medición de renina, aldosterona, catecolaminas en plasma y en orina, metanefrinas, estudio suprarrenal funcional y con técnicas de imagen y ocasionalmente arteriografía. Es necesario tener en cuenta el estudio de los factores de riesgo asociados (DM, SM, dislipemia). En casos de HTA secundaria se realizarán los estudios pertinentes a cada presunta causa⁴⁴.



PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA no tratada reduce la esperanza de vida de 10 a 20 años. Incluso los individuos con HTA leve, sin signos de afectación de órgano diana, si no se tratan, presentan un gran riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares a medio-largo plazo. Como ya se comentó, la coexistencia de otros factores pueden agravar el RCV. Por ello se asocia con un peor pronóstico de la HTA: el tabaquismo, el sobrepeso y la obesidad central, el sedentarismo, la DM, la dislipemia (LDL/HDL), la microalbuminuria o el filtrado glomerular < 60 ml/min, la edad (varones > 55 años ó mujeres > 65 años) la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años ó mujeres < 65 años) o la afectación de órganos diana (corazón, sistema nervioso central, riñón, arteriopatía periférica o retinopatía)²⁶.

Un meta-análisis de 61 estudios observacionales prospectivos⁴⁵, que incluyó a un millón de sujetos sin enfermedad coronaria previa, ha confirmado que los niveles habituales de PA se asocian con mortalidad por cardiopatía isquémica en todas la edades, aunque la fuerza relativa de esta asociación en pacientes de mediana edad es más débil que la relación con mortalidad cerebrovascular. La PAS y la PAD son el mayor factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y la relación entre los valores de PA y el riesgo de eventos es continua, consistente e independiente de otros factores de RCV⁴⁵. De los pacientes hipertensos que fallecen, el 50% mueren de enfermedad coronaria o de insuficiencia cardiaca, un 33% de accidente cerebrovascular agudo y un 10-15% de insuficiencia renal. En la Tabla 5 se detallan la mortalidad atribuible a causas vasculares, no vasculares y de causa desconocida.

Es fácil subestimar el papel de la HTA en la producción de daño vascular subyacente a estos procesos y la muerte en muchas ocasiones se atribuye a accidente cerebrovascular agudo o infarto agudo de miocardio, en lugar de atribuirlo a la HTA que es la máxima responsable.

Tabla 5. Número de muertes atribuibles a accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, otras causas vasculares y causas no vasculares ⁴⁵.

Edad	Personas-año en riesgo (x10 ³)	Número de muertes (según causa)				
		Accidente cerebrovascular agudo	Cardiopatía isquémica	Otros causas vasculares	Causas no vasculares	Causa desconocida
<40	2020	74	98	57	1032	91
40-49	3269	414	1322	386	4386	265
50-59	3843	1372	5594	1377	12228	847
60-69	2482	2939	10450	2549	18771	1686
70-79	913	4327	10852	3227	16112	1716
80-89	177	2636	5649	2251	7436	895
>90	7	198	318	245	562	84
Total	127111	11960	34283	10092	69797	5584



TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es triple:

- Reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, asociadas al aumento de la PA.
- Reducir la PA a unos objetivos contrastados y clínicamente definidos.
- Evitar la progresión y conseguir la regresión del daño orgánico subclínico (lesión asintomática de órganos diana) ó daño orgánico establecido.

Para la consecución de este triple objetivo es necesario tratar y controlar la PA y todos y cada uno de los factores de RCV asociados.

Así, la reducción sostenida de 12 mmHg de PAS (en paciente con HTA grado I con factores de RCV asociados) previene en 10 años una muerte por cada 11 pacientes tratados y, si el paciente tuviese lesión de órgano diana, se prevendría una muerte por cada 9 pacientes tratados⁴⁶. Se ha demostrado que el tratamiento correcto de la PA disminuye la mayoría de los eventos cardiovasculares mortales y no mortales, con reducción en la incidencia del 30% del ictus, del 23% de eventos coronarios, disminución de la mortalidad cardiovascular en un 18%, y de la mortalidad total 13% para todas las complicaciones cardiovasculares⁴⁷ (Figura 5).

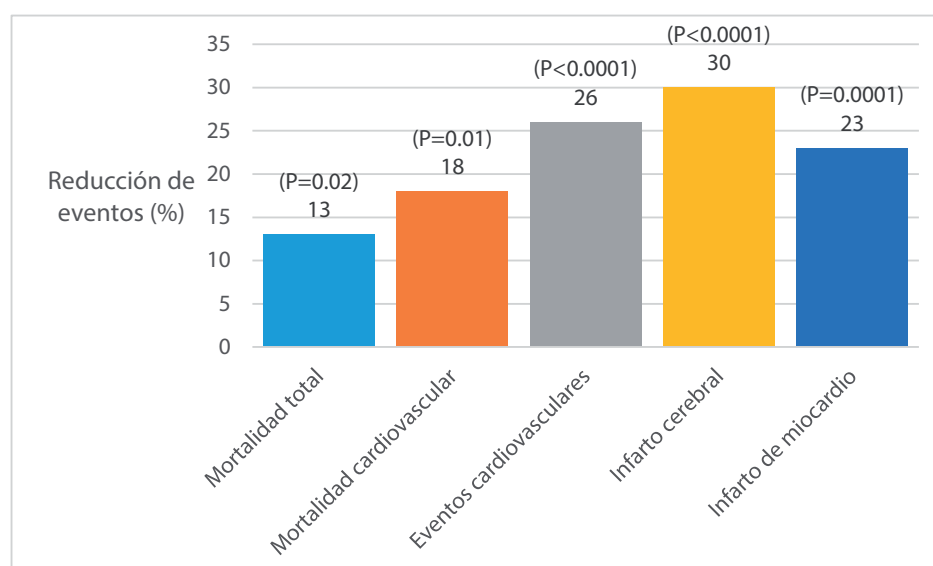


Figura 5. Reducción en porcentaje de la morbimortalidad con el tratamiento de la HTA⁴⁷.



Sin embargo, pese a estos datos, las tasas de control de la PA son claramente insuficientes aunque se ha registrado una mejora progresiva en el control. Así, en nuestro país, los estudios CONTROLPRESS⁴⁸ han objetivado un progresivo y mejor control (13.0%, 16.3%, 28.8%, 38.8%). Otros estudios como PRESCAP^{49,50}, PREVENCAT⁵¹, CONTROLPRES⁵² y el estudio HICAP⁵³ muestran resultados similares (Figura 6).

En las unidades especializadas de HTA se consigue mejorar el control llegando a ser próximo al 45%²⁴.

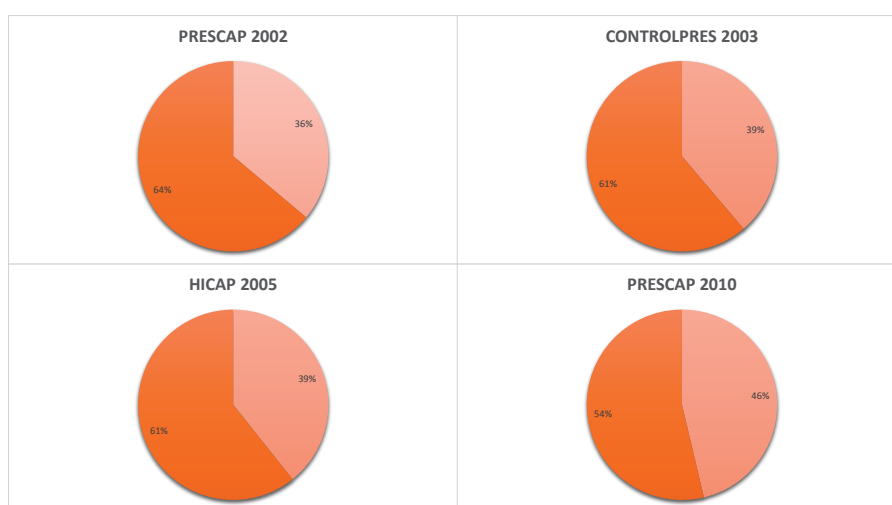


Figura 6. Variaciones del control de la PA en España según distintos estudios.

En general los objetivos de control de la PA son reducir la PAS por debajo de 140 mmHg y la PAD por debajo de 90 mmHg para todos los sujetos mayores de 18 años. Estas cifras objetivo del tratamiento han sido revisadas recientemente⁵⁴ y pueden resumirse del siguiente modo:

- Las PAS y PAD deben reducirse a valores inferiores a 140 mmHg y a 90 mmHg en todos los pacientes hipertensos tanto los de riesgo bajo-moderado como los que tienen un RCV alto. No hay evidencia suficiente para considerar eficaz de forma completa la reducción de PAS < 140 mmHg en pacientes ancianos⁵⁴.
- Con la evidencia actual es prudente recomendar una reducción de valores de PAS a 130-139 mmHg y PAD 80-85 mmHg en todos los pacientes hipertensos sin embargo se requiere mayor evidencia objetivada en ensayos aleatorizados⁵⁴.
- El objetivo PAS<130 mmHg en pacientes con DM y RCV muy alto es controvertido ya que en ningún estudio aleatorizado una reducción de PAS inferior a 130 mmHg en pacientes diabéticos ha mostrado beneficios⁵⁴.
- Análisis *post hoc* ponen de manifiesto una reducción progresiva de eventos cardiovasculares cuando la PAS se reduce hasta valores próximos a 120 mmHg y la PAD en torno a 75 mmHg pero el beneficio, a valores exclusivamente bajos, es progresivamente menor⁵⁴.



La información sobre los umbrales y objetivos para el tratamiento farmacológico de la HTA se han basado en análisis de ensayos en que se valoran eventos clínicos y su análisis *post hoc* y en estudios sobre los efectos del tratamiento en lesión de órganos de importancia pronóstica (Ensayos clínicos: VALUE⁵⁵, IDNT⁵⁶, HOT⁵⁷, INVEST⁵⁸, ADVANCE⁵⁹, ONTARGET⁶⁰). Valorados otros ensayos clínicos (PROGRESS⁶¹, TNT⁶², TRANSCEND⁶³), se ha limitado la indicación de la reducción enérgica de la PA en pacientes de alto riesgo.

¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO?

La toma de decisión para iniciar un tratamiento antihipertensivo se basa en el grado de elevación de la PA y en el RCV total de cada paciente, lo que permite decidir sobre el umbral de la PA en los que debe comenzarse la administración de fármacos, las cifras objetivo a conseguir, el inicio de tratamiento con monoterapia o con combinación farmacológica y la posibilidad de asociar al tratamiento medicación hipolipemiante y antiagregante.

Para ello, es necesario **estratificar el RCV** total, que se valora mediante la historia clínica, la exploración física y pruebas de laboratorio, descritas en la sección anterior y que permite identificar:

- Presencia de enfermedad cardiovascular o enfermedad renal clínicamente establecida.
- Presencia de enfermedad cardiovascular subclínica.
- Coexistencia de otros factores de RCV.

La presencia de enfermedad cardiovascular o renal establecida aumenta drásticamente el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores independientemente de los valores de PA. Ya en las guías de práctica clínica de la ESH/ESC de 2007⁶⁴ se consideró que entre los criterios para valorar el RCV total, el **daño orgánico subclínico** es un componente muy importante debido a que las alteraciones asintomáticas del sistema cardiovascular y renal son estados intermedios en el “*continuum cardiovascular*”, que asocia factores de riesgo a eventos vasculares y mortalidad. Esta guía clasifica a los hipertensos con daño orgánico subclínico como pacientes hipertensos de alto RCV. Por tanto, es necesario la búsqueda de signos de lesión orgánica con o sin expresión clínica a nivel cardíaco, vascular, renal, ocular, etc. por distintos métodos (bioquímicos, funcionales y de imagen). La coexistencia de otros factores RCV también aumentan de forma muy notoria el riesgo asociado a la HTA. Un requisito mínimo aunque incompleto, en el paciente hipertenso es estratificar el riesgo mediante tablas de RCV (SCORE³¹, Framingham⁶⁵, ESH-ESC⁶⁶).

La tabla 6 de la ESH-ESC⁶⁶ representa la estratificación del riesgo en función de niveles de PA y factores de RCV asociados (número de factores de riesgo clásicos (edad, fumador, colesterol y triglicéridos), presencia de lesión de órgano diana, SM, DM y enfermedad cardiovascular o renal establecida).



Tabla 6. Estratificación del riesgo según los niveles de PA y de la presencia de otros factores de RCV (lesión subclínica en órganos diana (LOD)).

PA (mmHg)					
Otros factores de RCV, LOD o enfermedad CV	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA Grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de RCV	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 factores de RCV	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 o más factores de RCV, LOD, SM o DM	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedades CV o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto
< 15%	15%-20%		20%-30%		>30%

En la tabla 7 de la ESH-ESC⁶⁶ se muestran las distintas opciones terapéuticas en función de la estratificación del RCV.

Tabla 7. Opciones terapéuticas en función del RCV.

PA (mmHg)					
Otros factores de RCV, LOD o enfermedad CV	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA Grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de RCV	Ninguna intervención en la PA	Ninguna intervención en la PA	Cambio de estilo de vida varios meses, seguido de tto. farmacológico si PA incontrolada	Cambio en estilo de vida + tto. farmacológico	Cambios de estilo de vida + tto. farmacológico inmediato
1-2 factores de RCV	Cambio de estilo de vida	Cambio de estilo de vida	Cambio en estilo de vida varias semanas y después tto. farmacológico si PA incontrolada	Cambio en estilo de vida + tto. farmacológico	Cambios de estilo de vida + tto. farmacológico inmediato
3 o más factores de RCV o LOD	Cambio de estilo de vida	Cambio de estilo de vida y considerar tto. farmacológico	Cambio en estilo de vida + tto. farmacológico	Cambio en estilo de vida + tto. farmacológico	Cambios de estilo de vida + tto. farmacológico inmediato
DM	Cambio de estilo de vida	Cambio en estilo de vida + tto. farmacológico			
Enfermedad CV o renal establecida	Cambios de estilo de vida + tto. farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tto. farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tto. farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tto. farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tto. farmacológico inmediato



Estas tablas se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Sujetos con PA normal alta o aquellos con PA normal que tienen factores de RCV añadidos deben inicialmente aplicar las medidas de modificación de los estilos de vida.
- En los sujetos con HTA grado I (cifras de PAS > 140 mmHg o PAD > 90 mmHg ó ambas) de bajo riesgo (sin factores de RCV añadidos) deben inicialmente modificar y controlar los estilos de vida y después de unos meses (3 a 6) iniciar tratamiento antihipertensivo si no consiguen los objetivos de control de la PA.
- Sujetos con HTA grado I de riesgo moderado (con 1 ó 2 factores de RCV asociados) deben iniciar tratamiento farmacológico si después de 6 semanas (como tiempo medio) de aplicación confirmada de los estilos de vida no logran los objetivos de control de la PA.
- En sujetos con HTA grado I de riesgo elevado (3 o más factores de RCV, SM, lesión de órgano diana o DM) el tratamiento farmacológico debe iniciarse desde el comienzo del diagnóstico junto a la modificación de los estilos de vida y el control de todos los factores de RCV asociados.
- En individuos con HTA grado 2 (cifras de PAS>160 mmHg o PAD>100 mmHg o ambas) deben ser tratados farmacológicamente desde el principio del diagnóstico.
- Todos los pacientes con HTA grado 3 (PAS >180 mmHg o PAD>110 mmHg o ambas) o los sujetos hipertensos con enfermedad cardiovascular o renal clínicamente evidente, deben iniciar de forma inmediata el tratamiento antihipertensivo.
- En sujetos con cifras de PA definidas como normal alta (PAS 130-139 mmHg y PAD 85-89 mmHg o ambas) que padezcan DM o tengan una insuficiencia renal establecida no hay consenso sobre el beneficio de reducir la PA a niveles más bajos.

Los resultados observados en los ensayos clínicos referidos en algunos meta-análisis⁶⁷⁻⁶⁹ de los últimos años no apoyan una mayor reducción de la PA. Muchos de los tratamientos antihipertensivos tienen efectos favorables sobre la enfermedad asociada o sobre los parámetros que indican lesión de órgano diana (albuminuria, HVI, retinopatía, etc).

Se ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo disminuye la morbimortalidad cardiovascular tanto en pacientes jóvenes y de mediana edad con PAS y PAD elevadas y en pacientes de edad avanzada con PAS aislada elevada⁷⁰. El beneficio ha quedado demostrado tanto en hombres como en mujeres y se ha demostrado con los principales tipos terapéuticos de antihipertensivos⁶⁹.



OPCIONES TERAPEÚTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

➤ Medidas no farmacológicas

Están dirigidas a cambiar el estilo de vida y deben ser aplicadas a todos los pacientes hipertensos y en individuos con PA normal-alta con riesgo moderado (1-2 factores de RCV), bien como tratamiento inicial ó como complemento del tratamiento farmacológico.

Los resultados de estas medidas sobre la reducción de la PA señaladas en el JNC² se exponen en la tabla 8.

Tabla 8. Medidas no farmacológicas y reducción de PAS en pacientes con HTA (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)).

Modificación	Recomendación	Reducción PAS
Reducción de peso	Mantenimiento del peso corporal (IMC 18.5-24.9 kg/m ²)	5-20 mmHg/10 kg de peso reducidos
Dieta tipo DASH ⁷¹	Consumo de dieta rica en frutas, vegetales y pocas grasas diarias saturadas y totales	8-14 mmHg
Reducción de sodio	<1000 mmol/día en la dieta (2.4 g de sodio o 6 g de cloruro sódico)	2-8 mmHg
Actividad física	Ejercicio físico aeróbico regular (caminar 30 minutos diarios)	4-9 mmHg
Moderación en consumo de alcohol	< 30 ml de etanol	2-4 mmHg

Siguiendo las recomendaciones de las Guías de la ESH/ESC⁶⁴ las evidencias fundamentales y con evidencias contrastadas son:

- ~ Reducción de peso.
- ~ Reducción del aporte de sal.
- ~ Ejercicio físico.
- ~ Abandono del tabaco.
- ~ Reducción del consumo de alcohol.
- ~ Aumento de consumo de frutas, verduras y distribución de grasas saturadas y totales.

En relación con la reducción de peso⁷²:

- ~ Es la medida más eficaz de modificación de los estilos de vida.
- ~ El peso corporal está directamente asociado a la HTA.
- ~ La obesidad central es una variable independiente relacionada con la mayor incidencia de HTA incrementando el RCV y la refractariedad terapéutica.



- La reducción de peso disminuye la PA y tiene efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo asociados (resistencia insulínica, hiperglucemia, DM, HVI, síndrome de apnea obstructiva del sueño).
- Una reducción media de PAS (de 4.4 mmHg) y de PAD (de 3.6 mmHg) se pueden conseguir tras reducir de 3 a 7 kg de peso.
- La reducción de peso puede prevenir la HTA en individuos con sobrepeso y PA normal-alta.
- La reducción de peso facilita el efecto terapéutico farmacológico.

En relación con la restricción de sal⁷³: se conoce que el sodio interviene en múltiples mecanismos involucrados en la fisiopatología de la HTA y que la regulación de la PA está ligada a la capacidad funcional del riñón para eliminar la sal. El sistema de natriuresis por presión es un mecanismo de regulación a largo plazo del control de la PA, modificando el volumen del líquido extracelular y su respuesta irregular ha permitido clasificar a los pacientes en pacientes "sal sensibles" y pacientes "sal resistentes".

- La dieta sin sal reduce la PA.
- Existe una amplia variabilidad en la respuesta a la dieta sin sal ("sal sensibles" / "sal resistentes"): los efectos de la reducción de sodio son mayores en pacientes ancianos y de mediana edad, en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal crónica, es decir, grupos que tengan una menor respuesta al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- La restricción de sal tiene mayor efecto antihipertensivo si se combina con otros consejos dietéticos.
- Un excesivo consumo de sal puede ser causa de HTA refractaria.
- Reducir el consumo máximo de sal a 100 mEq/día.

En relación con el ejercicio físico⁷⁴: disminuye el gasto cardiaco, el volumen sistólico y las resistencias periféricas, reduce la actividad de la renina plasmática y de las catecolaminas y la resistencia insulínica. Con respecto al ejercicio físico detallamos que:

- El sedentarismo es un potente predictor de mortalidad cardiovascular independientemente de la PA y de otros factores de RCV.
- El ejercicio físico reduce la PAS y PAD en reposo de 3 /2.4 mmHg y la PA ambulatoria diaria de 3.3/3.5 mmHg.
- El ejercicio físico ha de ser individualizado y programado.

En relación con el consumo alcohol⁷⁵: estimula el sistema nervioso simpático, induce la aparición de resistencia insulínica, facilita la vasoconstricción arterial periférica de forma no uniforme y conduce a disfunción endotelial y alteración del transporte transmembrana. Aunque su consumo moderado se asocia a un descenso de eventos cardiovasculares, el consumo crónico y cuantitativamente importante permite concluir que:

- La relación entre consumo de alcohol y niveles de PA es lineal.
- Altos niveles de consumo de alcohol suponen mayor RCV.



- ~ El alcohol atenúa los efectos de los fármacos antihipertensivos.
- ~ Conviene limitar el consumo de alcohol a menos de 30 g/día.

En relación con el consumo de tabaco⁷⁶: la nicotina y el monóxido de carbono son los directamente responsables del RCV facilitando la liberación de catecolaminas, cortisol y activando la enzima convertidora de angiotensina (ECA), asociando una vasoconstricción periférica y sus consecuencias. Con respecto al hábito tabáquico destacamos que:

- ~ Existe una relación directa fumador-HTA.
- ~ El tabaco incrementa marcadamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares.
- ~ En hipertensos fumadores es más frecuente la cardiopatía isquémica, la HVI, la enfermedad arterial periférica y la HTA de origen vasculo-renal.
- ~ Los fumadores ofrecen mayor resistencia terapéutica.

En relación con los efectos de la dieta^{71,77}: sobre el RCV puede inducir natriuresis, modular la sensibilidad a baroreceptores, reducir las resistencias periféricas y la resistencia insulínica, reducir la sensibilidad a la angiotensina II, disminuir la actividad del sistema nervioso central, inhibir la tirosinquinasa, etc. Se ha descrito que:

- ~ Tiene un efecto beneficioso una dieta con elevado contenido en frutas y verduras (el efecto reductor de la PA queda claramente documentado en el estudio DASH), frutos secos y productos lácteos desnatados, reduciendo el colesterol alimentario, las grasas totales y saturadas, las carnes rojas, los dulces y las bebidas ricas en azúcar.
- ~ Los aportes beneficiosos de la dieta mediterránea al RCV son ampliamente reconocidos.
- ~ Altas dosis de ácidos grasos omega 3 poliinsaturados pueden modificar discretamente las cifras de PA.
- ~ No hay datos suficientes sobre la utilidad de la dieta rica en fibra.
- ~ No son convenientes los suplementos de calcio y magnesio.

~ **Tratamiento farmacológico**^{54, 64, 69, 78}

El tratamiento farmacológico se entiende como el tratamiento para reducir la PA cuyos resultados son evidentes pero también como parte del manejo integral del RCV. Como principios generales podemos considerar:

- ~ El tratamiento antihipertensivo forma parte del manejo integral del RCV.
- ~ Cualquier fármaco de los grupos principales (figura 7) son válidos para iniciar tratamiento.
- ~ Se debe comenzar con una dosis baja y planificar una reducción gradual de la PA, con criterios selectivos en pacientes de alto RCV.
- ~ Se puede comenzar en función del grado de PA y estratificación del RCV con monoterapia pero la



mayoría de los pacientes van a necesitar terapia combinada.

- Se deben utilizar fármacos de acción prolongada y que, si es posible, permitan una única dosis diaria.
- El tratamiento se mantendrá de forma indefinida.

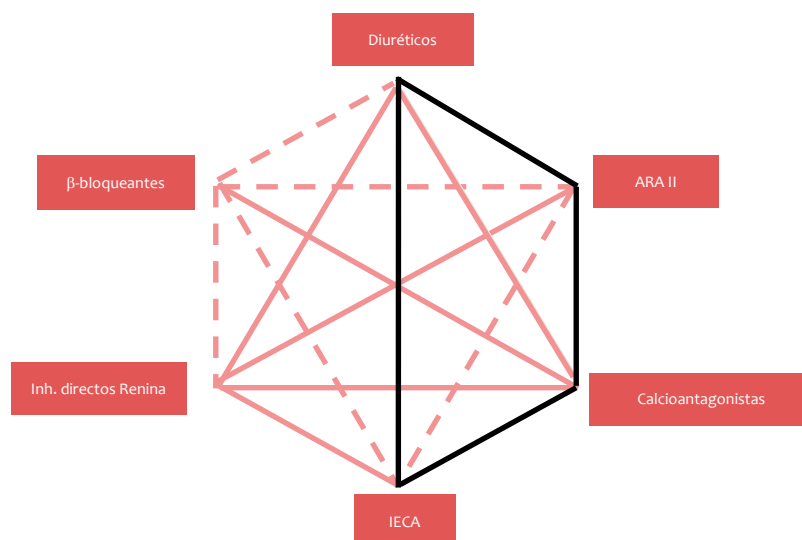


Figura 7.- Principales fármacos para el tratamiento de la HTA.

En relación a la elección de los fármacos antihipertensivos⁷⁹⁻⁸¹:

- Los meta-análisis a gran escala de los datos disponibles confirman que los principales grupos de fármacos no difieren significativamente en su capacidad global de reducir la PA en el paciente hipertenso y en su mantenimiento.
- Los mayores beneficios del tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la PA *per se* y son independientes de los fármacos utilizados.
- Las principales clases de fármacos no difieren selectivamente en su capacidad de protección frente al RCV global ó los eventos cardiovasculares de causas específicas como el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio en las evidencias disponibles.
- La elección del fármaco ó fármacos debe hacerse en función de las evidencias disponibles para cada situación clínica.
- Es fundamental controlar los efectos secundarios de los fármacos que son el principal motivo de la falta de cumplimiento.
- Es evidente que cada uno de los grupos farmacológicos tiene propiedades específicas, ventajas y limitaciones para seleccionar con criterio individualizado el fármaco más adecuado.



El gran número de estudios aleatorizados sobre el tratamiento antihipertensivo tanto los que comparan el tratamiento activo con placebo como los que comparan distintos regímenes terapéuticos con diferentes compuestos confirman:

- ~ Que los mayores beneficios se deben a la reducción de la PA *per se* y son independientes de los fármacos utilizados.
- ~ Las tiazidas y sus análogos (clortalidona), los betabloqueantes, los antagonistas del calcio, los IECA (Inhibidores del enzima conversor de angiotensina) y los ARA II (Antagonista de los receptores de angiotensina II), pueden reducir adecuadamente la PA y significativamente la morbimortalidad cardiovascular.
- ~ Se han descrito más efectos colaterales y alteraciones metabólicas y bioquímicas con los diuréticos y con los betabloqueantes.

Los diuréticos (tiazidas, diuréticos de asa y diuréticos ahorradores de potasio) son los fármacos más antiguos y de los que se ha generado mayor evidencia en cuanto a su capacidad protectora.

Los diuréticos a dosis bajas se asocian a la mayoría de los antihipertensivos al presentar mecanismos de acción complementaria y disminuir la incidencia de efectos adversos.

En la última década se ha cuestionado el papel de **los betabloqueantes** como tratamiento antihipertensivo de primera elección⁶⁸. Los betabloqueantes previenen el ictus pero presentan un efecto similar al resto de los grupos farmacológicos en la prevención de eventos coronarios y de insuficiencia cardiaca y una mayor eficiencia en pacientes con evento coronario reciente.

Los diuréticos tiazídicos por sus efectos dislipémicos y diabetogénicos a dosis altas y los betabloqueantes, que alteran el metabolismo lipídico y aumentan la incidencia de DM de nueva aparición, además de otros efectos colaterales, no deben ser tratamiento de primera elección en pacientes hipertensos con factores de riesgo metabólico asociados. Algunos de éstos como el carvedilol o el nebivolol producen menos alteración dismetabólica.

Los fármacos más selectivos en el control de la HTA son los IECA, los ARA II y los calcio antagonistas.

Los IECA inhiben la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I, disminuyen la secreción de aldosterona e impiden la degradación de bradiquinina. Son considerados fármacos de primer escalón en el tratamiento de la HTA, ya que han demostrado su capacidad de prevenir episodios cardiovasculares, pueden administrarse de manera segura en la mayoría de las situaciones en que la HTA se acompaña de otras patologías asociadas y son fármacos obligados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, de la enfermedad renal crónica con proteinuria y en la DM. Además reducen la masa ventricular izquierda y la HVI, mejoran la disfunción endotelial y la distensibilidad arterial. Los cambios metabólicos y bioquímicos



son neutros mejorando la sensibilidad a la insulina y son más eficaces en su asociación con diuréticos a dosis bajas.

Los ARA II inhiben también el SRAA mediante el antagonismo específico del receptor de la angiotensina II. La importancia del bloqueo del SRAA en la HTA y en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular ha hecho que estos dos grupos terapéuticos sean clave para el tratamiento no sólo en la HTA sino en la mayoría de las complicaciones cardiovasculares y renales. Los ARA II han sido objeto de múltiples estudios comparativos⁵ y los resultados obtenidos no han demostrado superioridad sobre los IECA, aunque sean una alternativa cuando los primeros no se toleran. Sus ventajas sobre los IECA son su mayor tolerabilidad con una tasa de acontecimientos adversos observada en los ensayos clínicos similar a placebo. Reducen también la HVI y mejoran la disfunción endotelial. Los cambios metabólicos y bioquímicos son neutros. Se desaconseja la asociación IECA + ARA II salvo en pacientes con intensa proteinuria aunque no existen estudios sobre protección renal a largo plazo y no se ha demostrado ningún beneficio en la protección cardiovascular en pacientes de alto riesgo.

Los antagonistas del calcio inhiben los canales del calcio dependientes del potencial de membrana bloqueando la entrada de calcio al interior de la célula y facilitan, en las células musculares lisas, la disminución del tono contráctil y la resistencia vascular.

Los antagonistas del calcio con distinta aplicación dependiendo de su grupo (no dihidropiridínico o dihidropiridínico) y con distinto mecanismo de acción, reducen significativamente la PAS y la PAD. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos reducen el accidente cerebrovascular isquémico, la cardiopatía isquémica, el infarto agudo de miocardio fatal y no fatal y con mayor selectividad que los IECA y ARA II el ACV isquémico y la hemorragia intracraneal. La prevención de la insuficiencia cardiaca es mucho más deficiente que con los diuréticos y betabloquantes y no está claramente demostrada en la prevención de la insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición. Reducen también la masa ventricular izquierda. Tienen una protección selectiva en la insuficiencia renal ligera a moderada con una proteinuria < 300 mg/24 h. Son metabólicamente neutros o favorables sobre algunos parámetros bioquímicos.

Inicialmente se recomienda la monoterapia en pacientes con HTA grado I^{68,82}. Cuando no se consigue controlar la PA se recomienda terapia combinada.

En relación con la terapia combinada, las Guías ESH/ESC⁶⁴ insisten en la misma, basadas en los siguientes puntos:

- La mayoría de los pacientes hipertensos sólo pueden controlar de forma eficaz la HTA combinando al menos dos fármacos.
- La combinación es necesaria en el inicio del tratamiento en pacientes de alto riesgo cuya PA debe ser controlada precozmente.



- ~ Las sinergias fisiológicas y farmacológicas entre fármacos justifican la mayor eficacia de las combinaciones de las mismas.
- ~ Siempre que sea posible deben preferirse las combinaciones a dosis fijas en un único comprimido porque la simplificación del tratamiento facilita su cumplimiento.
- ~ Los mejores resultados cara al pronóstico se consiguen con las combinaciones diurético + IECA, ARA II ó antagonistas del calcio y de IECA + antagonista del calcio.
- ~ El 15-20% de los pacientes hipertensos requiere la combinación de tres fármacos para el control de la PA. La combinación más adecuada parece ser la asociación de un diurético, un bloqueador del SRAA y un antagonista del calcio.

En la evolución de la HTA puede haber con frecuencia **urgencias hipertensivas** (elevación aguda de la PA sin síntomas específicos ni daño de órgano diana) ó situaciones de **emergencia hipertensiva** (elevación aguda de la PA que provoca daño en órganos diana). Es necesario evaluar ambas situaciones y tener en cuenta los fármacos precisos (furosemida, labetalol, antagonistas del calcio e IECA) por vía sublingual ó parenteral para conseguir reducir la PA a niveles óptimos.



FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La PA es el resultado del gasto cardiaco por la resistencias periféricas. Por tanto, la HTA persistente se puede desarrollar sólo en respuesta a un aumento del gasto cardiaco, a una elevación de la resistencia periférica o ambas, pudiéndose presentar fallos en uno o varios de los múltiples factores que regulan estas dos fuerzas. La interacción de trastornos en los factores que afectan al gasto cardiaco y a la resistencia periférica pueden precipitar la enfermedad y estas anomalías pueden diferir en el tipo y grado según los pacientes. Además, esta regulación de la PA es un proceso dinámico en continua adaptación para asegurar la adecuada perfusión tisular, aún en condiciones de demanda metabólica muy variables. El gasto cardiaco depende del retorno venoso, de la contractilidad, de la frecuencia cardiaca, y de la postcarga; y las resistencias periféricas están determinadas en último extremo por las arteriolas que son las que realmente oponen resistencia a la circulación del torrente sanguíneo. El diámetro de la luz de las arteriolas depende del tono basal (actividad intrínseca del músculo liso vascular), de los metabolitos locales (ácido láctico, potasio, etc.) que modifican el flujo sanguíneo según las necesidades metabólicas, de los sistemas hormonales, de la propia pared vascular (prostaglandinas, óxido nítrico (NO), endotelina, etc.), de las hormonas circulantes (SRAA, catecolaminas) y del sistema nervioso autónomo.

Los esfuerzos por esclarecer la fisiopatología de la HTA esencial se ven dificultados porque al ser tantos y tan diversos los factores que actúan sobre la HTA y al estar relacionados entre sí, al variar uno lo hacen los demás y cuando se comprueba un cambio es difícil decidir si es primario o secundario y por tanto, cuál es su significado. Además, todos estos mecanismos de control interactúan entre sí, lo que obliga a considerar la HTA desde un punto de vista multifactorial.

MECANISMOS DE CONTROL

De forma clásica se ha considerado que los controladores de la PA son el riñón, el sistema endocrino, el sistema nervioso y el endotelio vascular, con importantes interacciones entre ellos. Sin embargo, recientemente ha aumentado la relevancia de la inflamación y sus mediadores en la biología vascular, y por tanto, en la etiopatogenia de la HTA.

∞ Riñón y control de la presión arterial

El riñón juega un papel imprescindible en la regulación de la PA al ser el principal responsable de mantener la homeostasis del sodio y del agua, principales determinantes de la volemia. Aproximadamente el 99.5% del sodio filtrado es reabsorbido en los distintos segmentos de los túbulos renales. Aunque sólo una mínima parte del total del sodio reabsorbido se realiza en el túbulo colector, ésta es fundamental



porque es la que efectúa el último ajuste para que la cantidad finalmente eliminada equilibre a la ingerida. Esta reabsorción final está mediada por un receptor mineralcorticoide epitelial que es estimulado principalmente por la aldosterona. Este receptor también puede ser estimulado por el cortisol y por precursores de las hormonas esteroideas. Aunque en condiciones normales este estímulo es de escasa importancia, en situaciones de exceso incontrolado de dichas hormonas, como ocurre en el síndrome de Cushing y en algunas hiperplasias adrenales congénitas, suele haber HTA. El papel del riñón en el control de la PA no se limita al control de la homeostasis del sodio y agua; la referida aldosterona es producida por la corteza suprarrenal bajo la influencia estimuladora de la angiotensina II, producto de una cascada proteolítica en la que la renina, producida por el aparato yuxtaglomerular, tiene un papel clave. Por otro lado, aferencias nerviosas procedentes del riñón inducen hiperactividad simpática a nivel central, implicada también en el aumento de la PA⁸³.

⇒ **Control endocrino de la presión arterial**

Múltiples hormonas tienen acciones que influyen en los valores de PA. Las prostaglandinas son un amplio sistema hormonal en el que algunas tienen acciones vasodilatadoras y otras vasoconstrictoras. La hormona antidiurética favorece la reabsorción de agua y posee acciones vasoconstrictoras. El sistema calicreína-kinina ejerce efectos diuréticos y vasodilatadores. Los glucocorticoides estimulan el receptor mineralocorticoide del túbulo colector renal y favorecen la respuesta vasoconstrictora a nivel de las arteriolas. Péptidos producidos en las aurículas cardíacas y a nivel cerebral, en respuesta a elevaciones de presión, tienen acción natriurética potente y rápida. Sin embargo, las hormonas que, a la luz de los conocimientos actuales, tienen mayor intervención en el control de la PA y en el desarrollo o en mantenimiento de la HTA son las integrantes del denominado SRAA. Además, este sistema también está implicado en la aparición del daño vascular provocado por la HTA.

⇒ **Control del sistema nervioso de la presión arterial**

La parte del sistema nervioso más implicada en la regulación de la PA es el sistema nervioso autónomo, fundamentalmente su vertiente simpática. La actividad parasimpática, por su acción bradicardizante y vasodilatadora, disminuye la PA.

Por el contrario, la activación simpática incrementa la PA porque acelera la frecuencia cardíaca, induce vasoconstricción arteriolar y favorece la reabsorción renal de sodio, provocando tanto un aumento del gasto cardíaco como de las resistencias periféricas.

La estimulación más importante del sistema simpático se produce por la activación de los barorreceptores localizados a nivel central y periférico en respuesta a las caídas tensionales. Además, la estimulación simpática también se puede producir desde aferencias renales; a su vez, aferencias simpáticas en el riñón favorecen la reabsorción tubular de sodio. Hay un efecto sinérgico entre el sistema simpático y el SRAA⁸⁴,



también existente a nivel de las paredes vasculares que provoca su remodelado y la aparición de lesión en los órganos diana. Esta sinergia es un claro ejemplo de la interacción existente entre los diferentes sistemas de control fisiológico de la PA.

➤ Endotelio y presión arterial

El endotelio vascular modula el tono de la pared vascular, la agregación de las plaquetas y el sistema de la coagulación plasmática. Por todo ello, su disfunción está implicada en el desarrollo de la HTA, en el del remodelado vascular que ésta provoca y en el desarrollo de la aterotrombosis. Estas acciones están mediadas fundamentalmente por dos moléculas producidas por las células endoteliales, el NO y la endotelina⁸⁵.

El NO es un potente vasodilatador, inhibe la proliferación y la migración de las células musculares lisas de la pared vascular e inhibe la adhesión y la agregación plaquetarias. Su producción, a partir del terminal nitrógeno guanidínico de la arginina por la acción catalítica de un grupo de enzimas denominadas óxido nítrico-sintetasas, está estimulada por múltiples factores, la mayoría relacionados con la tensión en la pared vascular, aunque también lo está por la insulina, que puede abrir una nueva hipótesis para explicar la asociación positiva existente entre HTA, resistencia a la insulina y DM. Los aniones superóxidos y la angiotensina II inactivan al NO y provocan disfunción endotelial.

La endotelina, por su parte, es un péptido con actividad paracrina y sistémica que posee efectos fundamentalmente vasoconstrictores.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INFLAMACIÓN

Aunque en los esquemas tradicionales de la etiopatogenia de la HTA no se incluía la inflamación, diversos estudios han demostrado que existen una estrecha relación entre HTA e inflamación.

En la última década ha aumentado la relevancia de la inflamación y sus mediadores en la biología vascular; el papel de la inflamación en la aterogénesis está siendo objeto de multitud de estudios^{86,87}. Existen datos que muestran que elementos de la inmunidad innata y adaptativa están involucrados en la formación, progresión y desarrollo de complicaciones de la aterosclerosis⁸⁷. Los niveles plasmáticos de moléculas inflamatorias circulantes como la proteína C reactiva (PCR) y la Interleucina (IL) 6 han mostrado ser factores predictores de enfermedad cardiovascular y los fármacos que modifican sus niveles disminuyen el riesgo de infarto cerebral y de miocardio⁸⁸.

Se sabe que la HTA es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, actualmente, existen datos limitados sobre la relación entre HTA e inflamación, aunque la evidencia científica de esta asociación está creciendo de forma exponencial en los últimos años.



La inflamación y la HTA comparten mecanismos fisiopatológicos y, por tanto, el tratamiento de una podría tener un impacto en la otra. Estudios experimentales y clínicos muestran que la activación inflamatoria está presente en el desarrollo de HTA y sus consecuencias cardiovasculares. Sin embargo, todavía se necesita aclarar si la inflamación es un inductor patogénico de la propia HTA o si la HTA precede a los eventos inflamatorios de la aterosclerosis.

➤ ¿La hipertensión arterial produce inflamación?

La HTA es uno de los factores determinantes de la disfunción endotelial y el daño vascular, lo que favorece la activación de las células endoteliales, el reclutamiento de células inflamatorias en la pared arterial y la activación de factores locales vasculares.

Se ha demostrado una respuesta inflamatoria en arterias de modelos animales de HTA. Este fenómeno se caracteriza por la expresión de citoquinas (IL6, IL1, factor de necrosis tumoral (TNF) α 2), quimioquinas (proteína quemoatrayente de monocitos-1 (MCP-1)), moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular -1 (VCAM-1)), y se ha relacionado con la activación del sistema del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células β activadas (sistema NF- κ B)⁸⁹⁻⁹¹. Los mecanismos que conducen a esta respuesta inflamatoria involucran al estrés mecánico de la pared arterial y a los efectos proinflamatorios de factores humorales como la angiotensina II. La angiotensina II, además de regular el tono vascular, podría ejercer efectos proinflamatorios sobre la pared vascular. La angiotensina II induce la activación de NF- κ B desencadenando la producción de citoquinas inflamatorias, promoviendo la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) seguida de la liberación de especies reactivas de oxígeno y reduce la vasodilatación dependiente del endotelio al disminuir la producción de NO⁹². El tratamiento con ARA II en modelos animales ha mostrado que la mayoría de los efectos negativos a nivel de la función endotelial desaparecen y se reduce el nivel de inflamación de la pared arterial^{90,92}. Estos estudios en animales han sido confirmados en estudios clínicos mostrando cómo el tratamiento con IECA Y ARA II disminuyen los niveles de IL6, TNF α , MCP-1 y PCR^{93,94}.

Por tanto, parece claro que la HTA promueve un estado de inflamación.

➤ ¿La inflamación *per se* produce hipertensión arterial?

Las observaciones epidemiológicas de que la inflamación leve precede a la aparición de HTA ha incrementado el interés en buscar el nexo entre inflamación e HTA. La evidencia disponible por el momento no clarifica totalmente si la inflamación *per se* puede causar modificaciones estructurales y funcionales en la pared arterial y finalmente causar HTA. Aunque se han postulado diversas hipótesis para explicar esta relación.



Independientemente de su fuente, algunas moléculas circulantes pueden modificar los mecanismos de regulación del tono vascular.

La PCR produce alteraciones en la pared arterial, causando disfunción endotelial y reduciendo la disponibilidad de NO⁹⁵. Además, la PCR podría interactuar con lipoproteínas, promover la activación inflamatoria de los monocitos y de las células endoteliales y disparar el comienzo de las complicaciones trombóticas. Por esta razón, el potencial efecto de la PCR en la aterogénesis y la HTA ha sido ampliamente estudiado aunque los datos disponibles no son definitivos⁹⁶.

La citoquinas y las quimioquinas podrían también jugar un papel activo en la modulación, proliferación, migración y comportamiento de las células musculares lisas observado durante la aterosclerosis y la re-estenosis⁹⁷. El remodelado de la pared vascular se caracteriza por la presencia de células musculares lisas con fenotipos inmaduros y se ha mostrado cómo las arteriolas de pacientes hipertensos presentan un aumento de fenotipos inmaduros con respecto a los sujetos normotensos⁹⁸.

Durante la aterogénesis, se observa que las moléculas inflamatorias podrían contribuir a los cambios estructurales de la pared arterial. El incremento de PAS, la caída de la PAD y el incremento resultante en la presión de pulso se consideran una manifestación de la rigidez arterial. Los cambios estructurales en estas arterias rígidas incluyen fracturas en la elastina, proliferación del colágeno y depósito de calcio. Sin embargo, se ha planteado la posibilidad de que la rigidez arterial precediese a la aparición de HTA⁹⁹. Curiosamente, la velocidad de la onda de pulso (una medida de la distensión de los vasos) se ha asociado con niveles circulantes de moléculas inflamatorias (PCR, IL6, TNF α)¹⁰⁰⁻¹⁰², sugiriendo que la inflamación podría contribuir a la rigidez arterial. El depósito de calcio en la pared arterial no puede considerarse un fenómeno pasivo; se han observado células osteogénicas in vivo en el interior de lesiones ateroscleróticas¹⁰³ y experimentos in vitro han mostrado que las células musculares lisas pueden adquirir un fenotipo osteogénico y depositar calcio¹⁰⁴. Esta transición entre células musculares lisas hacia un fenotipo osteoblástico / condrogénico está inducido por fosfatos inorgánicos¹⁰⁵, factores urémicos y mediadores de la inflamación (TNF α y IL6).

Los cambios estructurales a nivel vascular y tubulointerstitial renal se relacionan con la aparición de HTA¹⁰⁶. En modelos animales hipertensos se ha mostrado infiltración inflamatoria por macrófagos y linfocitos del riñón. Esta inflamación tubulointerstitial se observa en edades tempranas y parece preceder a la aparición de HTA¹⁰⁷. También se ha demostrado que el bloqueo del reclutamiento inmune mediante el bloqueo del sistema NF- κ B, hace regresar la HTA en estos modelos animales¹⁰⁸. Por tanto parece que la infiltración de células inmunes y el stress oxidativo en el intersticio renal juegan un papel fundamental en el futuro desarrollo de la HTA.



➤ Evidencias clínicas de la relación entre inflamación e hipertensión arterial

La evidencia de la relación entre HTA e inflamación proviene de estudios transversales y prospectivos que muestran que los niveles circulantes de moléculas inflamatorias están aumentados en pacientes hipertensos y que estos niveles predicen la aparición de HTA.

Los niveles plasmáticos de PCR, citoquinas como TNF α e IL6, o moléculas de adhesión como P-selectina o sICAM-1 están aumentados en pacientes con HTA esencial sin enfermedad cardiovascular¹⁰⁹⁻¹¹¹.

La misma asociación ha sido observada en pacientes con pre-hipertensión. En este subgrupo de pacientes, los niveles de PCR, TNF α 2, amiloide A, homocisteína y leucocitos son mayores que en controles¹¹². Algunos autores han mostrado que los pacientes hipertensos tienen niveles plasmáticos elevados de CD40L soluble y la expresión de CD40/CD40L en plaquetas también está aumentada¹¹³.

Para comprobar si la inflamación crónica de bajo grado puede predecir la aparición de HTA o si es una consecuencia de la misma, se realizaron estudios prospectivos. Engstrom *et al*¹¹⁴ mostraron en un estudio de 1796 sujetos sanos, que aquellos con niveles más altos de fibrinógeno, α 1 antitripsina, haptoglobulina o ceruloplasmina tenían una mayor riesgo de desarrollar HTA en el seguimiento. Además, en aquellos sujetos que presentaban elevación en varias de estas moléculas, el riesgo era mayor, sugiriendo la importancia del nivel de inflamación frente a la acción exclusiva aislada de una de estas moléculas. Sesso *et al*¹¹⁵ han mostrado en una cohorte con más de 20000 pacientes que los niveles de PCR predicen la aparición de HTA con un seguimiento de 7.8 años. Estos resultados han sido confirmados por otros autores como Niskanen *et al*¹¹⁶ que, con un periodo de seguimiento de 11 años, objetivaron que aquellos sujetos con valores de PCR > 3 mg/l tienen un mayor riesgo de desarrollar HTA frente a aquellos con valores de PCR < 1 mg/l. En este mismo estudio, la asociación entre inflamación e HTA se mantenía incluso ajustándola por el resto de factores de RCV.

De la misma forma en el estudio Attica¹¹², los individuos prehipertensos presentaban unos niveles de PCR un 31% superiores a los normotensos. Esta observación fue confirmada en el estudio de King *et al*¹¹⁷.

Además de la PCR, hay otras moléculas inflamatorias como las citoquinas y las moléculas de adhesión que han sido evaluadas como posibles determinantes de la PA y la disfunción endotelial. Aunque por el momento estas moléculas no se recomiendan como marcadores de la función endotelial y la PA¹¹⁷, existen multitud de estudios que confirman esta relación.

Chae *et al*¹⁰⁹ mostraron cómo los niveles de sICAM 1 se asociaban con la PAS, la presión de pulso y la PA media y los niveles de IL6 con todas las medidas de PA. Engström *et al* en un estudio prospectivo con un seguimiento de 15 años, mostraron una clara asociación entre proteínas inflamatorias (fibrinógeno, haptoglobina, ceruloplasmina) y futuros incrementos en la PA¹¹⁹. Aun más, los niveles del receptor soluble de TNF α y de los antagonistas del receptor de IL6 e IL1 se correlacionan con la masa ventricular izquierda en pacientes hipertensos¹²⁰.



Con relación al sistema CD40-CD40L, Yan *et al*¹¹³ encontraron una relación entre HTA y la expresión de CD40 y CD40L en las plaquetas de estos sujetos. Ferroni *et al*¹²¹ identificaron un subgrupo de pacientes hipertensos con microalbuminuria que presentaba mayores niveles de CD40L soluble que aquellos hipertensos sin microalbuminuria o individuos normotensos.

En la tabla 9 se resumen los principales estudios que demuestran la asociación entre marcadores inflamatorios e HTA.

Tabla 9. Principales estudios que demuestran la asociación entre marcadores inflamatorios e HTA (Antagonista receptor interleucina-1 (IL-1ra), lipoproteína-asociada fosfolipasa-A2 (Lp-PLA2), metaloproteínasa-9 (MMP-9), mieloperoxidasa (MPO), osteoprotegerina (OPG), plaquetas-CD40 (P-CD40), ligando CD40 soluble (sCD40L), molécula de adhesión intercelular soluble 1 (sICAM-1), receptor soluble factor necrosis tumoral (sTNFRs), molécula de adhesión celular vascular soluble (sVCAM-1), factor tisular (FT), receptor II del factor de necrosis tumoral (TNFR-II), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor von Willebrand (vWF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1).

Autor	Tamaño Muestral	Marcador	Asociación
Bautista <i>et al.</i> ¹²²	300	PCR	Prevalencia HTA
Chae <i>et al.</i> ¹⁰⁹	508 hombres	sICAM-1, IL-6	PAS/PAD
Schönbeck <i>et al.</i> ¹²³	260 mujeres	sCD40L	Incremento RCV
Abramson <i>et al.</i> ¹²⁴	9867	PCR	Presión de pulso
Engström <i>et al.</i> ¹¹⁹	2262 hombres	Fibrinógeno, α 1-antitripsina, haptoglobina, ceruloplasmina, orosomucoide	Incremento futuro de PA
Sesso <i>et al.</i> ¹¹⁵	20525 mujeres	PCR	Incremento futuro de PA
Saito <i>et al.</i> ¹²⁵	908	PCR	PAS
Schillaci <i>et al.</i> ¹¹⁰	175	PCR	PAS/ Presión de pulso
Pedrinelli <i>et al.</i> ¹²⁶	220	PCR	Microalbuminuria
Yasmin <i>et al.</i> ¹⁰²	427	PCR	Rigidez arterial / presión de pulso
Chrysohoou <i>et al.</i> ¹¹²	3042	PCR, TNF- α , amiloide-a, homocisteína, leucocitos	PreHTA
King <i>et al.</i> ¹¹⁷	19966	PCR	PreHTA
Yan <i>et al.</i> ¹¹³	170	PCR, P-CD40/CD40L, sCD40L	PA
Nagano <i>et al.</i> ¹⁰¹	870	PCR	Rigidez arterial
Mahmud <i>et al.</i> ¹⁰⁰	78	PCR, TNF- α , IL-6	Rigidez arterial
Duprez <i>et al.</i> ¹²⁷	391	PCR	Rigidez arterial
Stumpf <i>et al.</i> ¹¹¹	30	PCR, MCP-1, IL-6, TNF- α , IL-10, P-selectina	PA media
Davey Smith <i>et al.</i> ¹²⁸	4286 mujeres	PCR	PA/Presión de pulso
Glowinska-Olszeweska <i>et al.</i> ¹²⁹	85	ICAM-1, E-selectina	Vasodilatación mediada por flujo
Lieb <i>et al.</i> ¹³¹	1.29	PCR	Descendencia de padres hipertensos
Schanbel <i>et al.</i> ¹³²	2409	PCR, fibrinógeno, IL-6, ICAM-1, Lp-PLA2, MCP-1, MPO, CD40L, p-selectina, TNFR-II, OPG	PA media (TNFR-II) Velocidad onda pulso carótida, femoral (IL-6, OPG)
Navarro-González <i>et al.</i> ¹³³	61	PCR, TNF- α	Microalbuminuria Producto Cornell
Ferroni <i>et al.</i> ¹²¹	75	PCR, P-selectina, ADMA, factor WF, sCD40L	Microalbuminuria
Sardo <i>et al.</i> ¹³⁴	121	PCR, monocitos	Grosor íntima de carótida
Dauphinot <i>et al.</i> ¹³⁵	335	PCR	Incremento futuro PA
Roselló-Lletí <i>et al.</i> ¹²⁰	251	sTNFRs, IL-6, IL-1ra	Índice masa Ventrículo izquierdo
Sascha <i>et al.</i> ¹³⁶	190	Angiopietina-2	HTA
Stumpf <i>et al.</i> ¹³⁷	30	PCR, VEGF, MCP-1, IL-6, TNF- α	HTA



⇒ Implicaciones para el tratamiento

Si existe una relación entre inflamación e HTA, el tratamiento enfocado a la reducción de la inflamación podría influir en los niveles de PA.

Se ha demostrado cómo el ejercicio físico es un potente antiinflamatorio⁶⁴, y dietas como la DASH, reducen los niveles de PCR¹³⁸. Nasca *et al* mostraron que modificaciones dietéticas en las mujeres postmenopáusicas disminuían los niveles de moléculas de adhesión¹³⁹.

Con respecto al tratamiento farmacológico con antihipertensivos, la demostración del posible efecto positivo en parámetros inflamatorios es particularmente interesante ya que puede ayudar a discriminar el papel de la reducción del HTA *per se* y la presencia de efectos pleiotrópicos (en este caso antiinflamatorios) de algunos fármacos antihipertensivos .

Ya es conocida la implicación del SRAA como modulador de la respuesta inflamatoria por lo que no sorprende que el tratamiento con IECA o ARAlI disminuya la inflamación y mejore la función endotelial¹⁴⁰. El tratamiento con telmisartán durante 6 semanas ha demostrado mejorar la función endotelial en pacientes con HTA y de la misma forma el tratamiento con olmesartán mejoró la dilatación coronaria dependiente del endotelio en pacientes hipertensos¹⁴¹.

Las estatinas tienen un potente efecto anti-inflamatorio y se ha demostrado cómo el tratamiento con estatinas induce la respuesta al tratamiento antihipertensivo¹⁴², sugiriendo la conexión entre inflamación e HTA. También resultados del estudio UCSD (University of California San Diego Statin Study) demuestran cómo el tratamiento con pravastatina o simvastatina reduce la PA¹⁴³ comparado con placebo.

El tratamiento con etanercept (un antagonista de TNF) provoca disminución en la PA, apuntando una vez más al papel de la inflamación en la HTA¹⁴⁴.

⇒ Papel de las citoquinas en la hipertensión arterial

Las citoquinas son componentes fundamentales de la regulación de los linfocitos T y sus productos, siendo unas proinflamatorias (ej: IL6, TNF α) y otras antiinflamatorias (IL10). Un ambiente rico en citoquinas proinflamatorias promoverá la acumulación de células inmunes que producirán más citoquinas inflamatorias y exacerbarán la cascada inflamatoria, lo que, en determinadas circunstancias, podría contribuir a los mecanismos que llevan a la HTA y al daño sobre órgano diana.

Recientemente se ha demostrado que la transferencia de linfocitos T previene de la HTA sistólica, el stress oxidativo, la expresión de moléculas de adhesión y la disfunción endotelial en ratones. Estos efectos beneficiosos se acompañaron de un descenso en los macrófagos, infiltración linfocitos T y una modificación en los niveles de citoquinas circulantes. Esta administración conseguía restaurar los niveles de citoquinas



en ratones hipertensos a los mismos niveles que presentaban los ratones control, disminuyendo los niveles de TNF α e IL6 y un aumento de los niveles IL10¹⁴⁵.

Se ha demostrado que la IL10 juega un papel fundamental en la patogénesis de la HTA en modelos de HTA asociada al embarazo¹⁴⁶. Cuando se trataron los animales con IL10 recombinante la PAS, la disfunción endotelial y la excreción urinaria de proteínas regresaron a niveles normales. Kinsey *et al* demostraron que la IL10 interviene en los efectos protectores de los linfocitos T en el daño renal secundario a daño por isquemia-reperfusión¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. Didion *et al*¹⁴⁹ estudiaron el efecto de la infusión de angiotensina II en ratones modificados para IL10 y encontraron que el efecto en PA era similar en los ratones no modificados y en los modificados, pero el *stress* oxidativo que condicionaba disfunción endotelial sólo se observó en los ratones modificados.

Madhur *et al*¹⁵⁰ han demostrado que la citoquina inflamatoria IL17 contribuye a la HTA. El incremento de PA en ratones modificados para IL17, en respuesta a la infusión de angiotensina II, fue similar al incremento en los ratones no modificados pero el efecto no era sostenido en los ratones modificados. Además, el incremento en producción de superóxido y la reducción en la vasodilatación dependiente de endotelio observado en los ratones no modificados, no se observaba en los modificados. Finalmente, los vasos de los ratones modificados mostraban menor infiltración de células T que en los ratones no modificados.

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO ENFERMEDAD POLIGÉNICA

Desde 1923 se conoce que la HTA es una enfermedad hereditaria⁸⁴ y el riesgo de desarrollar HTA en un individuo se multiplica por dos por cada familiar de primer grado hipertenso³². Se estima que el porcentaje de variación en la PA atribuible a factores genéticos es de hasta un 50-70% en gemelos y de un 20-25% en familias³³⁻³⁵.

Además de comprobarse la relación de la herencia con el desarrollo de HTA, también se ha demostrado la relación entre herencia y susceptibilidad a sufrir un daño en alguno de los órganos diana de la HTA⁸⁵.

Pero la naturaleza genética de la HTA ha sido debatida desde los días de Robert Platt y George Pickering en los años 40. Platt argumentaba que la HTA era causada por defectos genéticos mendelianos que producían una distribución bimodal de los valores de PA¹⁵¹, mientras que Pickering consideraba una herencia poligénica que condicionaba un continuo en los valores de PA con distribución unimodal con los valores de HTA en la cola derecha¹⁵² (figura 8). La teoría de Platt se apoyaba en raras variantes con grandes efectos que causan síndromes monogénicos de HTA (tabla 10); por otro lado la teoría de Pickering se fundamentaba en muchas variantes con pequeños efectos, que colectivamente contribuyen a



la aparición de HTA. Los proyectos realizados sobre el genoma humano y los subsiguientes estudios de mapeo han confirmado la naturaleza poligénica de la HTA¹⁵³.

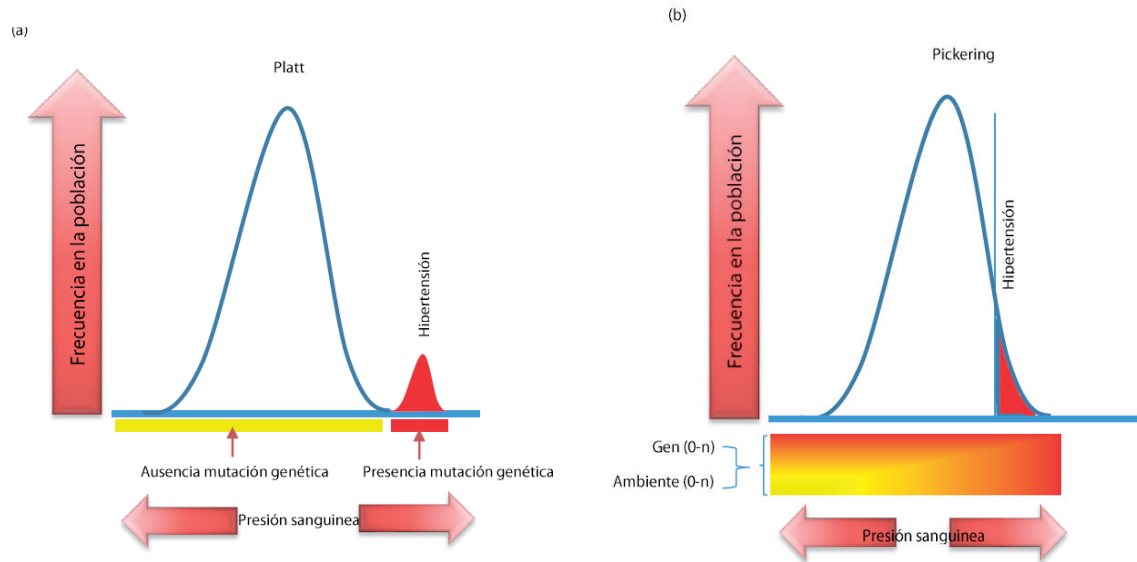


Figura 8.- Representación gráfica de las teorías de Platt y Pickering sobre la naturaleza cuantitativa o cualitativa de la PA.



Tabla 10.- Síndromes monogénicos de HTA¹⁵⁴.

Síndrome	Vía	Gen	Mecanismo
Aldosteronismo glucocorticoideo	Síntesis esteroides/ aldosterona	11 β -hidroxilasa y aldosterona sintasa (CYP11B1 y CYP11B2)	La actividad de la aldosterona sintasa está dirigida por la hormona adrenocorticotrópica
Deficiencia metiloxidasa II corticosterona	Síntesis esteroides/ aldosterona	Aldosterona sintasa (CYP11B2)	Disfunción enzimática resultante en disminución de los niveles de aldosterona
Deficiencia hidroxilasa 21 esteroidea	Síntesis esteroides/ aldosterona	Hidroxilasa 21 esteroidea (CYP21A2)	Disfunción enzimática resultante en disminución de los niveles de aldosterona
Exceso aparente mineralocorticoides	Síntesis esteroides/ aldosterona	11 β -hidroxisteroide dehidrogenasa (11B-HSD)	Hiperactivación mediada por cortisol del receptor de mineralocorticoides
Resistencia familiar glucocorticoidea	Síntesis esteroides/ aldosterona	Receptor glucocorticoideo (NR3C1)	La disfunción del receptor de glucocorticoides conlleva un aumento del cortisol y una hiperactivación del receptor de mineralocorticoides
Deficiencia 11 β -hidroxilasa esteroidea	Síntesis esteroides/ aldosterona	11 β -hidroxilasa (CYP11B1)	La disfunción enzimática lleva al aumento de los niveles de las hormonas activadoras del receptor de mineralocorticoides
Deficiencia de 17 α -hidroxilasa y/o 17, 20-liasa	Síntesis esteroides/ aldosterona	17- α -hidroxilasa (CYP17A1)	La disfunción enzimática lleva al aumento de los niveles de las hormonas activadoras del receptor de mineralocorticoides
Hipertensión exacerbada por el embarazo	Señalización aldosterona	Receptor mineralocorticoideo	El receptor de mineralocorticoides se encuentra activo sin ligando, mayor activación por la progesterona en el embarazo
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo I	Señalización aldosterona/ canales iónicos renales	Receptor mineralocorticoideo, o canal de sodio subunidad α , β o γ (MR, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G)	Pérdida de función por la mutación determinando una menor actividad del canal
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II	Regulación canales iónicos	<i>With-no-lysine</i> kinasa 1 o 4 (WNK1, WNK4)	Las mutaciones en la kinasa conlleva una super-regulación del cotransportador Na-Cl
Síndrome Liddle	Regulación canales iónicos	Canal de Sodio subunidad β o γ (SCNN1B, SCNN1G)	Menor aclaramiento en el canal de sodio epitelial (ENaC) y mayor actividad
Síndrome Gitelman	Regulación canales iónicos	Cotransportador Na-Cl (SLC12A3)	Menor reabsorción de sodio
Síndrome Bartter tipo I	Regulación canales iónicos	Cotransportador Na-K-2Cl (SLC12A1)	Menor reabsorción de sodio
Síndrome Bartter tipo II	Regulación canales iónicos	Canal potasio (KCNJ1)	Menor reabsorción de sodio
Síndrome Bartter tipo III	Regulación canales iónicos	Canal Cloro kb (CLCNKB)	Menor reabsorción de sodio
Resistencia a la insulina e HTA	Regulación transcripcional	Receptor gamma activado por proliferador peroxima (PPAR γ)	Resistencia a la insulina e HTA
HTA, hipercolesterolemia, e hipomagnesemia	Síntesis proteínas	Isoleucina codificada mitocondrial tRNA (MT-TI)	Se reduce las ligaduras de los ribosomas



➤ Polimorfismos genéticos

En el DNA humano, uno de cada pocos cientos de nucleótidos varía de un individuo a otro sin que exista necesariamente una expresión fenotípica de esta variación; a cada una de estas variaciones se le denomina polimorfismo⁸⁶.

Los SNPs (*Single nucleotide polymorphism*) son diferencias de una sola base en la secuencia del DNA que pueden ser observadas en distintos individuos de la población¹⁵⁵. La frecuencia de media de SNPs en el genoma humano es de 1 por cada 1000 pares de bases. Dado que tan solo un 3-5% del DNA codifica proteínas, la mayoría de los SNP se encuentran en regiones que no codifican proteínas.

Puesto que los polimorfismos abundan en el genoma, cuando un gen responsable de una enfermedad se identifica y caracteriza, se dispone de bastantes polimorfismos situados dentro o en zonas adyacentes a dicho gen que pueden modificar la acción del mismo. A pesar de que las consecuencias moleculares del polimorfismo no producen el mismo efecto que las mutaciones patogénicas, una variante polimórfica, en un gen dado, puede asociarse con un fenotipo determinado o una susceptibilidad aumentada con respecto a los que no la tienen.

El hecho de caracterizar una mutación en un gen causante de una enfermedad, puede aplicarse al paciente o a su familia para confirmar o descartar un diagnóstico y para identificar a los portadores de la enfermedad con riesgo de transmitirla a su descendencia. Descubrir un polimorfismo en un gen o grupo de genes puede asociarse a un aumento de la susceptibilidad a padecer algún trastorno específico o por el contrario ser un factor de protección¹⁵⁵.

Se han realizado estudios de genes candidatos, estudios genómicos de ligamiento y estudios genómicos de asociación. Estos estudios difieren en los principios genéticos sobre los que se basan, el tamaño de muestra, la frecuencia y tamaño del efecto de las variantes analizadas, la necesidad de fundamentos fisiopatológicos a priori y la interpretación de los resultados¹⁵⁶.

Los estudios de genes candidatos y los estudios genómicos de asociación analizan la relación entre un alelo y un rasgo en los individuos, mientras que los estudios genómicos de ligamiento analizan una región genómica y un rasgo en familias. Los estudios de ligamiento precisan analizar familias y detectan variantes raras con grandes efectos, mientras que los estudios de genes candidatos y los estudios genómicos de asociación tienen una flexibilidad en la población analizada y típicamente detectan variantes comunes con pequeños efectos. Los estudios genómicos, tanto los de asociación como los de ligamiento, analizan el genoma para identificar genes o vías no conocidas previamente mientras que los estudios de genes candidatos preseleccionan genes a estudiar según la fisiopatología.



Hasta ahora, la búsqueda en genes candidatos ha proporcionado una gran información. Entre los genes candidatos caracterizados en los estudios de la HTA se podrían incluir, aquellos implicados en todos los sistemas fisiológicos de control de la PA así como los genes que ya han demostrado implicación en modelos animales.

Los estudios en base a genes candidatos para la HTA han identificado alteraciones en los canales iónicos renales, en el sistema de la aldosterona, en la vía de las catecolaminas, en la regulación iónica de canales, en la vasoconstricción y en la inflamación¹⁵⁶. En la tabla 11 se resumen los estudios más importantes de genes candidatos realizados hasta el momento.

**Tabla 11.** Resumen de los estudios más importantes de genes candidatos.

Vía	Genes	Confirman Asociación	No confirman Asociación
Aldosterona	Renina	157-159	160,161
Aldosterona	Angiotensina	162	163,164
Aldosterona	ECA	165	47,166,167
Aldosterona	Receptor tipo 1 de la angiotensina II	169	170
Canal iónico renal	Co-transportador sodio-cloro	170	171-173
Canal iónico renal	Co-transportador sodio-potasio-cloro	174,175	159
Canal iónico renal	Canal de potasio subfamilia J, miembro 1	176	177
Regulación canal iónico	Kinasa 1	178-180	172
Regulación canal iónico	Kinasa 4	172,178	181
Regulación canal iónico	Kinasa 1 reguladora de glucocorticoides séricos	182,183	184
Canal iónico renal	Canal de sodio, subunidades α , β y γ	184,185	186,187
Canal iónico renal	Canal Cl kb	188,189	173,177,190
Regulación canal iónico	Aducina 1	192	193,194
Regulación canal iónico	Aducina 2	194	191,195
Regulación canal iónico / vasoconstricción	Hidroxilasa tirosina	196	197
Regulación canal iónico / vasoconstricción	Receptor dopamina D1	198	199,200
Regulación canal iónico / vasoconstricción	Receptor dopamina D2	201	-
Regulación canal iónico / vasoconstricción	Catecol-O-metiltransferasa	202	-
Regulación canal iónico / vasoconstricción	Beta-hidroxilasa dopamina	203	-
Regulación canal iónico	Receptor kinasa 4 de proteína G	204	205
Regulación canal iónico / vasoconstricción	Receptor adrenérgico β 2	206	206
Regulación canal iónico / vasoconstricción	Receptor adrenérgico α 1A	207,208	209
Regulación canal iónico / vasoconstricción	Receptor adrenérgico, β 3	212,213	-
Vasoconstricción	NO sintasa 3	213,214	215,216
Vasoconstricción	Endotelina 1	217,218	219
Vasoconstricción	Receptor endotelina tipo A	220	-
Vasoconstricción	Citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 8	221	222
Inflamación	IL 6	-	223
Inflamación	Factor crecimiento transformante T β 1	223,224	-



➤ Estudios de polimorfismos genéticos e inflamación

Dentro de los estudios de polimorfismos genéticos y su relación con la inflamación y la HTA destacan los realizados con los genes que codifican citoquinas. Como se ha comentado previamente, las citoquinas son componentes fundamentales de la regulación de los linfocitos T y sus productos y por tanto de la inflamación, lo que en determinadas circunstancias, podría contribuir a los mecanismos que llevan a la HTA y al daño sobre órgano diana.

* IL10

La IL10 se considera la citoquina antiinflamatoria por excelencia. Disminuye la producción de todo el rango de citoquinas, moléculas de adhesión y moléculas HLA II²²⁵. La IL10 aumenta la expresión del inhibidor tisular de la metaloproteasa 1 y por tanto estabiliza la placa aterosclerótica²²⁶. El gen que codifica IL10 se encuentra en el cromosoma 1 (1q31-q32). El alelo C de la sustitución C por A en la posición -627 del promotor de IL10 se ha asociado a una mayor concentración de IL10²²⁷. Se ha demostrado que el genotipo IL10 -627CC protege frente a la HTA²²⁶, pero tan solo en un estudio aislado en población rusa y con un limitado número de pacientes.

* IL12

La IL12 es una citoquina producida fundamentalmente por los macrófagos y es el inductor fundamental de la respuesta celular inmune de tipo Th1²²⁸. Se compone de dos subunidades, p35 y p40, codificadas por el gen IL12A en el cromosoma 3 (3p12-q13.2) y el IL12B en el cromosoma 5 (5q31.1-q33.1). Se ha mostrado que las líneas celulares con el genotipo AA en la posición -1159 del gen IL12B presentan significativamente mayor expresión de IL12 que la líneas con el genotipo CC²²⁹. En un estudio se demostró que pacientes con HTA y el genotipo IL12B -1188 AA tendrían mayor riesgo de sufrir un infarto cerebral²²⁶.

* TNFA

El TNF α es una citoquina proinflamatoria con múltiples actividades biológicas. Se ha descrito un polimorfismo en la región promotora de TNFA en la posición -308 G>A; ser portador del alelo A aumenta la actividad transcripcional y se asocia a mayores niveles circulantes de TNF α ²³⁰. En un reciente meta-análisis, con más de 1000 hipertensos y 1000 controles, se ha demostrado que el polimorfismo genético TNFA 308G>A se asocia con la susceptibilidad a desarrollar HTA²³⁰.

* CD40

CD40 es parte de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral y se expresa en la superficie de diversas células del sistema inmune no hematopoyéticas como los macrófagos, células dendríticas, fibroblastos y células endoteliales, bajo determinadas circunstancias. Su ligando, CD40 ligando (CD154),



se expresa fundamentalmente en la superficie de la células T CD4+. Las interacciones CD40-CD40 ligando son necesarias para la activación de la respuesta celular inmune y humoral²³¹. Y aunque se ha relacionado CD40-CD40L con la HTA²³² y algunos polimorfismos genéticos se han relacionado con la aparición de síndrome coronario agudo²³³, por el momento no se ha relacionado ningún polimorfismos de CD40-CD40L con HTA o con rigidez de la pared arterial²³⁴.



~ HIPÓTESIS Y OBJETIVOS ~

2





2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En 1892 Sir William Osler dijo "Si no existiese variabilidad entre los individuos, la Medicina podría ser una ciencia y no un arte". Este pensamiento es el que ha regido la Medicina en el pasado y el papel de los médicos en la decisión de qué tratamiento ofrecer a cada paciente ha sido considerado un arte.

La falta de datos que permitan el tratamiento individualizado de cada uno de los pacientes todavía persiste en nuestros días y, actualmente, el tratamiento de la HTA continúa siendo esencialmente empírico, apoyándose en unos datos limitados que predicen la respuesta individual a determinados tipos de fármacos .

Se sabe que existe una gran variabilidad en la respuesta a fármacos entre los distintos individuos. Los estudios en el campo de la genética intentan individualizar los tratamientos; sin embargo, en el momento actual, las aplicaciones son mínimas, excepto en aquellos pacientes afectados por alguna enfermedad monogénica.

Dada la importancia clínica, social y económica de la HTA, la necesidad de ofrecer un tratamiento más eficaz a los pacientes hipertensos se encuentra más vigente que nunca. La comprensión de la fisiopatología de la HTA es un paso indispensable para poder ofrecer tratamientos más específicos y eficaces. Por tanto, existe la necesidad de profundizar en la relación entre inflamación e HTA y concretamente en las implicaciones de los polimorfismos genéticos de genes que codifican moléculas inflamatorias.

La complejidad de la fisiopatología de la HTA y las múltiples interacciones existentes entre sus distintos mecanismos determina que resulte complicado llevar a cabo un análisis genético de esta enfermedad, ya que es difícil delimitar el papel de cada uno de los genes considerados, y la propia identidad de este tipo de estudios hace difícil extraer conclusiones globales que sean aplicables a la población en general. Sin embargo, actualmente nos encontramos en las puertas de identificar las diferencias intrínsecas de cada individuo que puedan predecir su predisposición a padecer una enfermedad concreta o su respuesta a un fármaco determinado. La visión de Sir William Osler de la medicina como un arte puede mantener su vigencia pero cada día dispondremos de más datos que nos faciliten su interpretación como ciencia.

Nosotros planteamos, de forma original, un estudio que determine si existen diferencias a nivel genético entre hipertensos (controlados y refractarios) y sujetos sanos en nuestra población. En la selección de los genes a estudio (IL10, IL12, TNFA y CD 40), decidimos basarnos en los datos que apuntan al papel fundamental de la inflamación en la fisiopatología de la HTA.



HIPÓTESIS

“Existen diferencias a nivel genético en genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación que condicionan la aparición de HTA y su respuesta al tratamiento entre distintos individuos”.

OBJETIVOS

GENERALES

Realizar un estudio descriptivo de una población de pacientes con diagnóstico de HTA controlada o refractaria, analizando datos demográficos, factores de RCV asociados, tratamiento y afectación de órgano diana.

Analizar si existen diferencias a nivel genético en genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación entre pacientes hipertensos y sujetos no hipertensos.

Analizar si existen diferencias a nivel genético en genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación entre pacientes hipertensos refractarios y controlados.

ESPECÍFICOS

Analizar la distribución de los **genotipos y alelos** de los polimorfismos IL10 -627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA -238 G>A, TNFA -308G>A, CD40 -1>T en pacientes hipertensos (controlados y refractarios) y en sujetos no hipertensos.

Analizar, en pacientes hipertensos, los valores de diversos **marcadores inflamatorios** según el tipo de HTA (controlada y refractaria) y según la distribución de los genotipos de los polimorfismos IL10 -627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA -238 G>A, TNFA -308G>A, CD40 -1>T.

Analizar, en pacientes hipertensos, la **afectación de órgano diana** (HVI y retinopatía hipertensiva) según la distribución de los genotipos de los polimorfismos IL10 -627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA -238 G>A, TNFA -308G>A, CD40 -1>T y según los valores de diversos marcadores inflamatorios.



~ PACIENTES Y MÉTODOS ~

3





3. PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio analítico observacional de casos y controles. De cada uno de los genes de estudio se realizó un análisis según los diversos grupos preestablecidos, incluyendo un análisis por genotipos y otro por alelos.

PACIENTES

De acuerdo con el cálculo del tamaño muestral necesario para contrastar la hipótesis de este trabajo (ver sección análisis estadístico) se seleccionaron 284 pacientes hipertensos, de los cuales 50 fueron definidos como hipertensos refractarios, y 160 sujetos no hipertensos (controles).

HIPERTENSOS

Se consideró como hipertenso a aquellos sujetos con PAS mantenida \geq a 140 mmHg y/o diastólica \geq 90 mmHg, y a sujetos diabéticos con PAS mantenida \geq a 130 mmHg y/o PAD \geq a 80 mmHg.

Según las recomendaciones de la ESC-ESH⁴, el diagnóstico de HTA se realizó con al menos 2 determinaciones de PA en al menos 3 visitas distintas. La medición de la PA se realizó tras varios minutos de reposo, con las medidas espaciadas 1-2 minutos, con un manguito de presión adecuado al tamaño del brazo del sujeto y colocado a la altura del corazón independientemente de la posición del paciente. En los casos en los que no se obtuvo un diagnóstico preciso se recomendó la realización de una medición de PA ambulatoria con un dispositivo homologado (MAPA SPACE-LABS modelo 90207, Spacelabs Inc, Estados Unidos).

↻ Hipertensos refractarios

Para seleccionar los pacientes hipertensos refractarios incluidos en el estudio, se revisaron las historias de los pacientes hipertensos remitidos a la Unidad de HTA del Hospital Universitario de Salamanca hasta alcanzar el número predeterminado.

Se consideró HTA refractaria a aquellas situaciones en las que no fue posible alcanzar el objetivo de PA (definidas $<$ 140/90 mmHg o $<$ 130/80 mmHg en diabéticos) en pacientes que seguían correctamente



modificaciones en el estilo de vida y tomaban las dosis adecuadas de una terapia farmacológica de 3 o más fármacos incluyendo un diurético.

Se excluyeron aquellos pacientes con HTA secundaria. En todos los pacientes remitidos a la Unidad de HTA se realiza un despistaje de las causas más frecuentes de HTA secundaria:

- Enfermedad renal crónica: creatinina sérica > 1.5 mg/dl.
- Enfermedad vasculorrenal: en los pacientes en los que se sospecha la presencia de HTA de origen vasculorrenal se realiza test de captopril y, en caso de que sea procedente, renograma isotópico.
- Coartación de aorta: se descarta mediante medición de PA en ambos brazos y palpación de pulsos femorales y confirmación en caso necesario mediante ecografía, TAC y/o aortografía.
- Hiperaldosteronismo primario: en los pacientes con HTA e hipopotasemia, en los que se sospecha la presencia de esta patología, se realiza un cociente aldosterona plasmática/renina en plasma y, cuando es necesario, una prueba de imagen para la localización del adenoma.
- Síndrome de Cushing: se realiza una determinación de cortisol libre en una muestra de orina de 24 horas y, si fuera positiva pruebas de supresión. En caso necesario se complementa con pruebas de imagen.
- Feocromocitoma: se estudia la presencia de metanefrinas en orina de 24 horas y se realizan estudios de imagen en los casos precisos.
- HTA inducida por toma de anticonceptivos orales: en todos los casos se interroga acerca de la toma de anticonceptivos orales.
- Hiper/hipotiroidismo: se realiza una determinación de T3, T3L, T4, T4L, y TSH.
- Hiperparatiroidismo: se solicitan niveles de parathormona en pacientes con hipercalcemia asintomática y, en aquellos en los que existe sintomatología sugerente, se completa con una prueba de imagen.

También fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con HTA refractaria "no verdadera" debida a:

- Medición inadecuada de la PA (HTA de bata blanca): en los pacientes en los que se sospecha esta entidad se realiza un estudio de medición ambulatoria de la PA y fueron excluidos los pacientes con PA controlada en alguna medición.
- Sobrecarga volumétrica: se instruye a los pacientes en las medidas dietéticas, realizando especial hincapié en la ingesta de sal. En cada visita se realiza de forma sistemática un recordatorio de las medidas higiénico/dietéticas.
- Inducida por fármacos: se revisan los tratamientos excluyendo pacientes con dosis insuficientes, combinaciones medicamentosas inadecuadas, en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la COX-2, simpaticomiméticos, esteroides suprarrenales, ciclosporina, tacrolimus y eritropoyetina.



- ~ Hábitos tóxicos: se excluyeron pacientes alcohólicos, y aquellos consumidores habituales de cocaína u otras drogas.
- ~ Falta de cumplimiento: se entrega a los pacientes informes con su tratamiento de forma detallada; se insiste en cada visita en la necesidad de un cumplimiento estricto del tratamiento; se realizan test de cumplimiento y se monitoriza el cumplimiento de algunos fármacos mediante la analítica.

CONTROLES

Se seleccionaron como controles sujetos mayores de 60 años y no hipertensos (PAS <140 y PAD <90 mmHg) ni en tratamiento con fármacos que pudiesen potencialmente interferir en los controles de la PA.

Por tanto, se incluyeron en el estudio 444 sujetos según la siguiente distribución: 234 hipertensos controlados, 50 hipertensos refractarios y 160 controles (Figura 9).

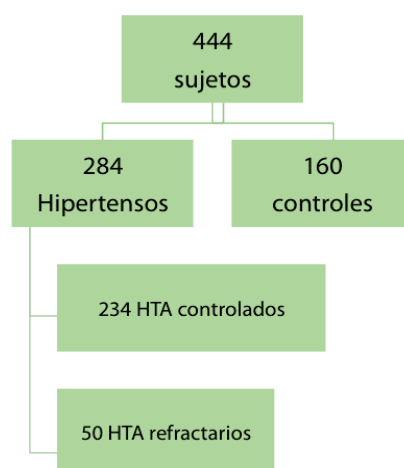


Figura 9.- Esquema del total de los individuos incluidos en el estudio según el grupo al que pertenezcan.



OBTENCIÓN DE MUESTRAS Y DATOS

En todos los pacientes seleccionados se obtuvo el consentimiento informado y se extrajeron 10 ml de sangre periférica mediante venopunción para aislamiento del DNA.

Se completaron los siguientes datos de los pacientes hipertensos:

- Tratamiento: tipo de fármaco y dosis.
- Afectación de órgano diana:
 - * Retiniana: estudio de fondo de ojo (consideramos que existe afectación retiniana en los grados 2, 3, y 4 según la clasificación de Keith-Wagener-Baker).
 - * Cardíaca: ecocardiograma (se considera que tienen afectación cardíaca aquellos pacientes en los que en el ecocardiograma se demuestra una alteración en la relajación –valorado por el flujo mitral TD>240 ms, TRIV>90 ms, E/A<1- o un índice de masa ventricular izquierda >125 g/m² en hombres o 110 g/m² en mujeres) o, en su defecto, análisis del electrocardiograma valorando posibles signos de HVI o del tabique (empleamos los criterios de Sokolow-Lyon SV1+RV5-6 > 38 mm, o el de Cornell SV3+RaVL > 20 mm en mujeres o 28 mm en varones) .
- Analítica de sangre periférica mediante venopunción para determinación de PCR, LDH, leucocitos, fibrinógeno y VSG.



MÉTODOS

AISLAMIENTO DEL DNA DE ALTO PESO MOLECULAR

➤ Obtención de muestras de sangre periférica

En los pacientes seleccionados, se obtuvieron 10 ml de sangre periférica mediante venopunción antecubital en tubos con anticoagulante EDTA (ácido etilendiamino-tetraacético) que se conservaron a 4°C hasta su procesamiento.

➤ Obtención de células mononucleadas de sangre periférica

Se centrifugan los tubos durante 15 minutos a 1500 revoluciones por minuto (rpm) a 4°C. De esta forma se obtienen tres fases: la superior que contiene el plasma, la interfase que contiene las células nucleadas de la sangre y la fase inferior o eritrocitaria.

Se selecciona, mediante pipeteo, la interfase de células nucleadas y se depositan en un tubo de plástico de 50 ml. Se consigue llevar la muestra hasta un volumen final de 50 ml con H₂O destilada, se mezcla la inversión y se centrifuga de nuevo durante 15 minutos a 1500 rpm. Con este paso se consigue la lisis de los hematíes por diferencia osmótica.

Se decanta el sobrenadante obtenido evitando perder el botón celular resultante y se repite en una segunda ocasión el paso anterior (alcanzar 50 ml con H₂O destilada y centrifugar). Tras decantar de nuevo el sobrenadante, se incuba la muestra con tampón Fornace (0.25 M sacarosa, 50 mM Tris-HCl pH 7.5; 25mM KCl; 5mM MgCl₂). Finalmente, se centrifuga durante 10 minutos a 1500 rpm y se decanta el sobrenadante.

➤ Aislamiento del DNA total de alto peso molecular

A la muestra obtenida en el paso anterior se añade EDTA 10mM, proteinasa K (Boehringer Mannheim FGR, 50 µg/ml) y SDS (dodecil sulfato sódico al 1%). Esta mezcla se incuba a 55°C durante 8-16 h.



➤ Purificación del DNA

Tras la incubación anterior, se purifica el DNA mediante extracción con fenol-CIAA (cloroformo/alcohol isoamílico 24:1 v/v) y se centrifuga durante 10 minutos a 1800 rpm.

Se recupera la fase acuosa sobrenadante superior (contiene el DNA en solución) evitando la interfase proteica y se añade el mismo volumen obtenido de fenol-CIAA. Nuevamente se centrifuga a 1800 rpm durante 10 minutos.

Una vez recuperada de nuevo la fase acuosa, el DNA en solución se precipita mediante la adición de 2.5 volúmenes de etanol absoluto al 100% frío (-20°C). El DNA extraído se lava con etanol al 70% y, tras una breve centrifugación a 1600 g, se deja evaporar el etanol residual y se disuelve el DNA en tampón TE (Tris-HCl 10 mM pH 7.5; EDTA 1mM) o en H₂O destilada.

➤ Cuantificación del DNA

La concentración y el grado de contaminación proteica del DNA obtenido se calculan tras medir la absorbancia a 260 y 280 nm en un espectrofotómetro (GeneQuant, Pharmacia). Para determinar la concentración se utiliza la fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/ml} = \text{DO } 260 \times \text{factor de dilución} \times 50$$

DO= densidad óptica

50 es un factor de corrección introducido ya que una unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es el valor de absorbancia que tienen 50 µg de DNA/ml.

El cociente DO 260/DO 280 se utiliza para determinar el grado de contaminación proteica: 260 nm es la longitud de onda a la que se absorbe el DNA y 280 nm a la que se absorben las proteínas. Se consideraron aceptables los valores comprendidos entre 1.6 y 2. siendo el óptimo 1.8. Valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o por solventes orgánicos; en estos casos se procede a la realización de una nueva purificación del DNA. Valores superiores indican un exceso de RNA, que se elimina tratando la solución de DNA con RNAasa y purificando nuevamente según el método antes descrito.

Las muestras de DNA con una concentración entre 1000 y 1500 µg/mL se almacenan a -20°C en tubos Eppendorf con el fin de evitar la degradación progresiva del DNA así como su posible contaminación por microorganismos.



AMPLIFICACIÓN DEL DNA MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA

POLIMERASA

Las reacciones de amplificación se realizaron con:

- ~ 125 µL del compuesto comercial PCR supermix (GIBCO-BRL) que proporciona los reactivos necesarios para la amplificación
- ~ 2 µL de la mezcla de los dos oligonucleótidos flanqueantes
- ~ 1 µL de DNA (concentración 0.1-0.2 µg/mL)
- ~ 10 µL de H₂O

Como control de calidad, para asegurar que no existe contaminación y que las reacciones son específicas para cada muestra de partida, se prepara una reacción conteniendo todos los reactivos antes citados, excepto el DNA molde.

Todas las reacciones de amplificación fueron realizadas en un termociclador automático y la manipulación tras la reacción en cadena de la polimerasa se realizan en un laboratorio distinto de donde se lleva a cabo la extracción del DNA.

Entre 10 y 17 µL de los productos amplificados se visualizan realizando electroforesis en geles de agarosa al 2% en tampón TBE 0.5x (TBE: 0.089 M Tris base/ 0.089 M ácido bórico) a 120 voltios durante 20-30 minutos y tinción con bromuro de etidio (0.5 mg/mL) para su visualización con luz ultravioleta.

DIGESTIÓN ENZIMÁTICA CON ENDONUCLEASAS DE RESTRICCIÓN

Las endonucleasas de restricción reconocen secuencias específicas de DNA y lo escinden en ese punto. El estudio de los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción (restriction fragment length polymorphism- RFLP) es una técnica que permite discriminar distintos alelos de un gen, analizando el tamaño de los fragmentos generados tras la digestión del DNA con enzimas de restricción.

Las digestiones se llevan a cabo incubando 17 µL del producto de la reacción en cadena de la polimerasa a la temperatura adecuada con 1 µL de la endonucleasa de restricción seleccionada, utilizando como tampón de digestión el específico para cada endonucleasa o un tampón universal (Tris 100 mM pH 7.5; NaCl 50 mM; MgCl₂; espermidina 10 mM; β-mercapto-etanol 1 mM).

Los fragmentos obtenidos tras la digestión fueron separados mediante electroforesis en geles de agarosa o acrilamida, a diferentes concentraciones, según el tamaño de la muestra. En todos los geles se incluye un marcador de tamaño.

Para monitorizar la migración del DNA en el gel se incluyen dos colorantes en el tampón de carga: xileno-cianol y azul de bromofenol. Tras la electroforesis, el DNA se visualiza tiñendo el gel con bromuro de etidio (0.5 µg/mL) y se realiza una fotografía digital bajo iluminación UV, usando el programa Kodak Science ID (Kodak, SA).



GENOTIPADO USANDO SONDAS TAQMAN

Este método se basa en la amplificación, mediante reacción en cadena de la polimerasa, de una región que flanquea el polimorfismo, de aproximadamente 100-150pb, en presencia de dos sondas, cada una específica para uno de los alelos.

Las sondas presentan una señal fluorescente (Reporter) en el extremo 5', que no emiten cuando están en solución, al estar unida en el extremo 3' a un inactivador (Quencher) que absorbe la fluorescencia. Durante la PCR, la Taq DNA polimerasa encuentra la sonda unida al DNA y, al sintetizar nuevo DNA, libera el "reporter" del "quencher", aumentando la fluorescencia. Si la sonda no es la del alelo, no se une al DNA y no emite fluorescencia. La presencia de dos sondas, marcada cada una con un fluorocromo diferente, permite discriminar entre los dos alelos y detectarlos en el mismo tubo, no necesitando ningún procesamiento pos-reacción en cadena de la polimerasa (Figura 10).

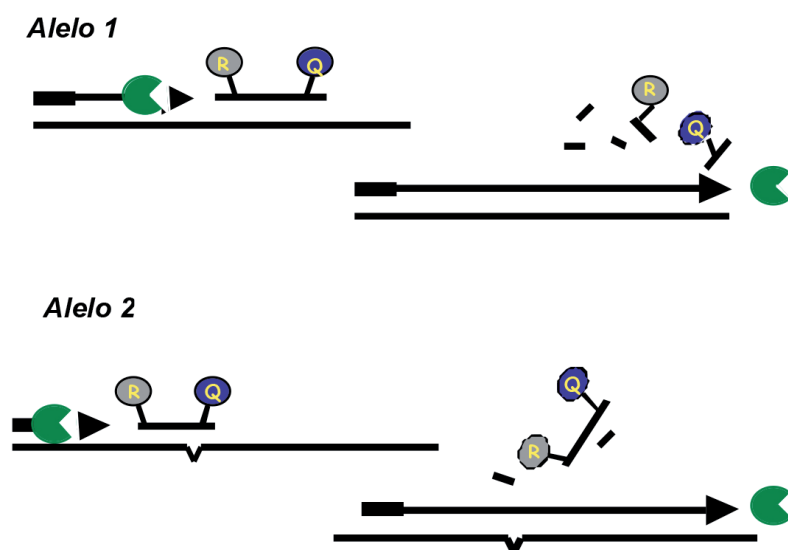


Figura 10. Esquema representativo del genotipado mediante sondas Taqman.

ANÁLISIS GENÉTICO

➤ Análisis del polimorfismo IL10 -627 C>A (rs1800872)

Se estudió mediante reacción en cadena de la polimerasa con los cebadores:

- 5' GGT GAG CAC TAC CTG ACT AGC 3'
- 5' CCT AGG TCA CAG TGA CGT GG 3'

Las condiciones de la reacción en cadena de la polimerasa fueron en ambos casos:

- * ciclo de desnaturalización a 95° 5 minutos (1 ciclo)
- * posteriormente desnaturalización 94° 30 segundos
- * anillamiento 52° 30 segundos
- * extensión 72° 30 segundos

la desnaturalización, anillamiento y extensión se repitieron 35 ciclos.

- * último ciclo de 72° durante 10 minutos.

Tras la amplificación y digestión con la endonucleasa de restricción RsaI, se generaron fragmentos de 412, 236 y 176 pb.

Los genotipos que se determinaron en el análisis de este polimorfismo fueron (Figura 11):

- Genotipo CC: un fragmento de 412 pb
- Genotipo AA: dos fragmentos de 236 pb y 176 pb
- Genotipo AC: tres fragmentos de 412 pb, 236 pb y 176 pb

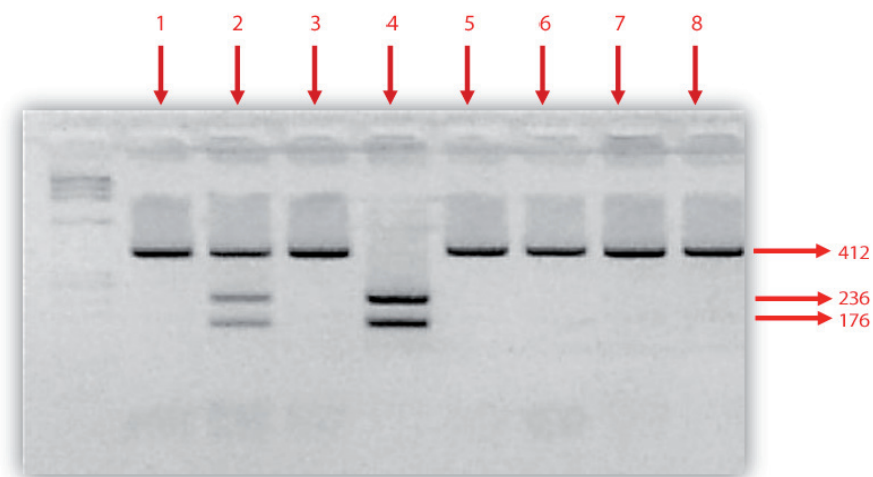


Figura 11. Separación en gel de agarosa de los fragmentos resultantes de digestión con RsaI del polimorfismo IL10 -627 C>A amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa. Los carriles 1, 3, 5, 6, 7 y 8 muestran individuos homocigotos CC, el carril 2 muestra un individuo heterocigoto CA y el carril 4 muestra un individuo homocigoto AA.



➤ Análisis del polimorfismo IL12B -1188 A>C 3'UTR (rs3212227)

El polimorfismo de la IL12B -1188 A>C 3'UTR se amplificó con los cebadores:

- ~ 5' TTC TAT CTG ATT TGC TTT A 3'
- ~ 5' TGA AAC ATT CCA TAC ATC C 3'

La amplificación se llevó a cabo según los siguientes pasos:

- * ciclo de desnaturalización a 95° 5 minutos (1 ciclo)
- * posteriormente desnaturalización 95° 30 segundos
- * anillamiento 43° 30 segundos
- * extensión 72° 60 segundos

La desnaturalización, anillamiento y extensión se repitieron 40 ciclos

- * último ciclo de 72° durante 7 minutos

Tras la amplificación de la secuencia, posteriormente fue digerida con la endonucleasa de restricción TaqI generando distintos fragmentos. Los genotipos que se determinaron en el análisis de este polimorfismo fueron (Figura 12):

- ~ Genotipo AA: un fragmentos de 233 pb
- ~ Genotipo CC: dos fragmentos de 165 pb y 68 pb
- ~ Genotipo AC: tres fragmentos de 233 pb, 165 pb y 68 pb

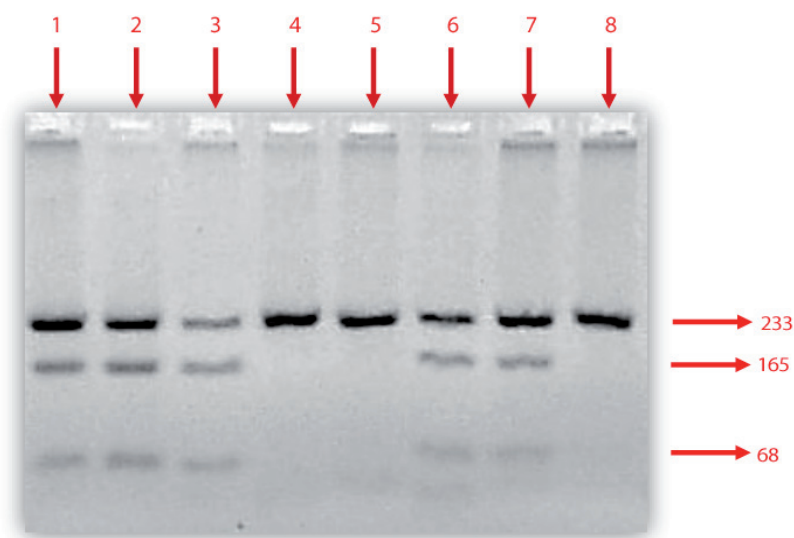


Figura 12. Separación en gel de agarosa de los fragmentos resultantes de la digestión con la enzima TaqI del polimorfismo IL12B -1188 A>C 3'UTR mediante reacción en cadena de la polimerasa. Los carriles 1, 2, 3, 6 y 7 muestran individuos heterocigotos AC, y los carriles 4,5 y 8 muestran individuos homocigotos AA.



➤ Análisis de los polimorfismos de la región promotora del TNFA

TNFA -238 G>A (rs361525)

El polimorfismo TNFA -238 G>A se amplificó con los cebadores:

- A1: 5' ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG 3'
- M2: 5' AGAAGACCCCCTCGGAACC 3'

La reacción de amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones de desnaturalización:

- * ciclo de desnaturalización a 95° 5 minutos (1 ciclo)
- * posteriormente 35 ciclos de desnaturalización 95° 60 segundos
- * anillamiento 59° 60 segundos
- * extensión 70° 60 segundos
- * último ciclo de 70° durante 5 minutos

Tras la amplificación de la secuencia, posteriormente fue digerida con la endonucleasa de restricción MspI generando distintos fragmentos. Los genotipos que se determinan en el análisis de este polimorfismo son:

- * Genotipo GG: dos fragmentos de 132 pb y 20 pb
- * Genotipo AA: un fragmento de 152 pb
- * Genotipo GA: tres fragmentos de 152 pb, 132 pb y 20 pb

TNFA -308 G>A (rs1800629)

El polimorfismo TNFA -308 G>A se amplificó con los cebadores:

- A1: 5' ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG 3'
- M1: 5' AATAGGTTTTGAGGGCCATG 3'

La reacción de amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

- * ciclo de desnaturalización a 95° 5 minutos (1 ciclo)
- * posteriormente 35 ciclos de desnaturalización 95° 60 segundos
- * anillamiento 59° 60 segundos
- * extensión 70° 60 segundos
- * último ciclo de 70° durante 5 minutos



Tras la amplificación de la secuencia, posteriormente fue digerida con la endonucleasa de restricción NcoI generando distintos fragmentos. Los genotipos que se determinan en el análisis de este polimorfismo son:

- * Genotipo GG: dos fragmentos de 202 pb y 20 pb
- * Genotipo AA: un fragmento de 222pb
- * Genotipo GA: tres fragmentos de 222 pb, 220 pb y 22 pb

➤ Análisis del polimorfismo CD40 -1C>T (rs1883832)

Las reacciones de PCR para estudio del gen CD40 se realizaron con un termociclador Step One (Perkin Elmer Inc, Boston, Massachusetts, USA), usando el producto "assay by design" para genotipado C_11655919_10 (Applied Biosystems Foster City; California, USA) (Figura 13).

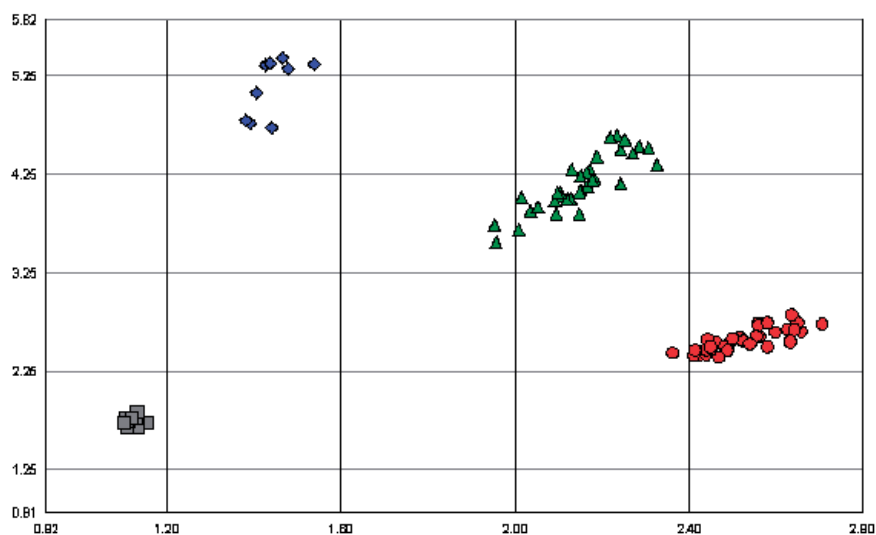


Figura 13. Representación gráfica de la amplificación de genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T mediante sondas Taqman.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un cálculo del tamaño muestral necesario para contrastar la hipótesis. Estimando la proporción de genotipos según datos publicados en la literatura²²⁶ y asumiendo un nivel de confianza del 95% y potencia del 80%, se calculó necesario incluir 160 controles y 160 hipertensos. Como se planteó un subanálisis preespecificado entre pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados, según los datos publicados previamente por nuestro grupo^{235,236}, se incluyeron 50 pacientes hipertensos refractarios y se aumentó el número de hipertensos controlados hasta 234 sujetos.

Los resultados para variables continuas fueron expresados como media \pm desviación estándar. Los análisis entre dos grupos se realizaron con t-student y para más de dos grupos se utilizó el test de ANOVA. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje (%) y se analizaron con el test de chi cuadrado de Pearson, expresando la magnitud de la asociación mediante la odds ratio (OR) y la precisión mediante el intervalo de confianza de la OR. Cuando se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, se realizó un ajuste por edad y sexo mediante un análisis de regresión logística binaria.

En todos los casos se consideró que existen diferencias estadísticamente significativas cuando se obtuvieron valores de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 18.0 por una persona independiente al estudio.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio fue presentado y aceptado por el Comité Ético del Complejo Hospitalario Universitario de Salamanca. Todas las muestras se obtuvieron, previo consentimiento informado (Anexo 1), siguiendo las normas legales para estudios clínicos en España y las del Comité Ético del Complejo Hospitalario Universitario de Salamanca.



~ RESULTADOS ~

4





4. RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE TRATAMIENTO

El análisis se realizó estableciendo dos grupos generales: pacientes hipertensos y sujetos no hipertensos (controles). Como se observa en la tabla 12 no hubo diferencias ni en edad ni en sexo entre los dos grupos.

En la tabla 13 mostramos la distribución de los factores de RCV asociados en pacientes hipertensos, como DM en un 28.4% y tabaquismo activo en un 18.3%. En la misma tabla se especifica la afectación de órgano diana (HVI y retinopatía hipertensiva) que presentaban en los pacientes hipertensos.

Finalmente en la tabla 14 describimos el número de fármacos y la clase farmacológica con la que estaban tratados los pacientes hipertensos.

Tabla 12. Datos demográficos en pacientes hipertensos y controles.

	Hipertensos	Controles	p
Sexo (mujeres)	41.2%	48.9%	0.130
Edad	64.3±14.43	64.93±15.64	0.70

Tabla 13. Factores de RCV y afectación de órgano diana (HVI y retinopatía hipertensiva) en pacientes hipertensos.

DM	Tabaquismo	HVI	Afectación retiniana
28.4%	18.3%	47.7%	24.8%

Tabla 14. Tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos.

Nº Fármacos	IECA	ARA II	Diurético	β-bloq	α-bloq	Ca ant
2.54±1.19	35.9%	45.8%	57.7%	40%	9.5%	29.6%



DATOS ANALÍTICOS

En el grupo de pacientes hipertensos se analizaron diversos marcadores inflamatorios (PCR, LDH, leucocitos, neutrófilos, fibrinógeno y VSG). En la tabla 15 se muestran los valores medios \pm desviación estándar de estos marcadores en los pacientes hipertensos controlados, en los hipertensos refractarios y en el grupo total de hipertensos. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los hipertensos controlados y los hipertensos refractarios.

Tabla 15. Valores analíticos de marcadores inflamatorios en pacientes hipertensos (expresados como media \pm desviación estándar, en mg/dl, U/l, $\times 10^3$ /microL, $\times 10^3$ /microL, mg/dl y mm respectivamente según orden de aparición en la tabla).

	Hipertensos controlados	Hipertensos Refractarios	Total	p
PCR	1.78 \pm 3.42	2.907 \pm 4.951	1.96 \pm 3.06	0.409
LDH	327.13 \pm 79.81	321.29 \pm 69.47	327.89 \pm 77.89	0.756
Leucocitos	7.092 \pm 2.46	6.630 \pm 1.38	7.011 \pm 2.3	0.245
Neutrófilos	4.72 \pm 5.7	3.68 \pm 1.22	4.53 \pm 5.2	0.236
Fibrinógeno	323.13 \pm 88	305.51 \pm 67.37	320.41 \pm 85.32	0.198
VSG	20.97 \pm 19.20	26.26 \pm 37.7	21.99 \pm 23.92	0.362

En la población hipertensa se analizó la relación entre los marcadores inflamatorios y la afectación de órgano diana (Tabla 16 y 17) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 16. Valores analíticos de marcadores inflamatorios en pacientes hipertensos según la presencia de HVI (expresados como media \pm desviación estándar, en mg/dl, U/l, $\times 10^3$ /microL, $\times 10^3$ /microL, mg/dl y mm respectivamente según orden de aparición en la tabla).

	No HVI	HVI	p
PCR	1.73 \pm 2.55	0.35 \pm 0.55	0.211
LDH	320.10 \pm 81.10	310.85 \pm 63.13	0.502
Leucocitos	7.13 \pm 2.37	6.90 \pm 1.64	0.555
Neutrófilos	4.16 \pm 1.66	3.86 \pm 1.27	0.281
Fibrinógeno	304.08 \pm 77.18	293.43 \pm 60.68	0.474
VSG	20.73 \pm 18.69	24.19 \pm 36.07	0.531

Tabla 17. Valores analíticos de marcadores inflamatorios en pacientes hipertensos según la presencia de retinopatía (expresados como media \pm desviación estándar, en mg/dl, U/l, $\times 10^3$ /microL, $\times 10^3$ /microL, mg/dl y mm respectivamente según orden de aparición en la tabla).

	No retinopatía	Retinopatía	p
PCR	1.23 \pm 1.33	0.78 \pm 0.59	0.587
LDH	315.92 \pm 70.74	319.17 \pm 62.86	0.84
Leucocitos	7.19 \pm 2.43	6.69 \pm 1.89	0.667
Neutrófilos	4.18 \pm 1.52	6.33 \pm 12.11	0.154
Fibrinógeno	305.93 \pm 72.7	291.88 \pm 42.68	0.453
VSG	18.23 \pm 14.06	16.74 \pm 11.72	0.652



ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

IL10 -627 C>A

Se analizó el polimorfismo -627 C>A del gen IL10 comparando la distribución de genotipos entre pacientes hipertensos y controles. Se observó que existían diferencias en la distribución de los mismos (Tabla 18, Figura 14).

Tabla 18. Distribución de los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos y controles.

	CC	AC	AA	p
CONTROLES	59.7%	29.9%	10.4%	0.001
HTA	45.5%	48.5%	6.11%	

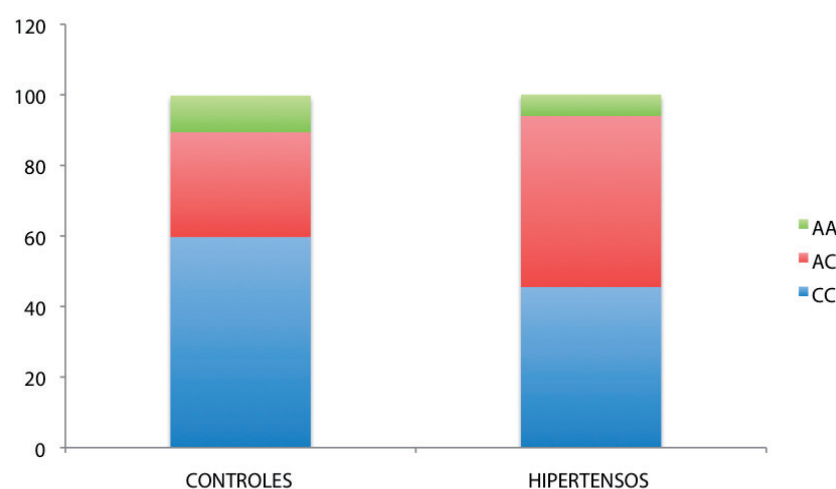


Figura 14.- Representación gráfica de los diversos genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos y controles (p 0.001).

Al realizar el análisis, agrupando los pacientes homocigotos para el alelo C (CC) y los pacientes portadores del alelo A (AC+AA), se observó que el alelo A fue más frecuente en los pacientes hipertensos que en los controles (Tabla 19, Figura 15).

Estas diferencias fueron también estadísticamente significativas cuando se ajustó por edad y sexo en un análisis de regresión logística (p 0.005, RR 1.88, IC 95% 1.20-2.94).



Tabla 19.- Distribución de los alelos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos y controles.

	CC	AC+AA	p
CONTROLES	59.7%	40.3%	0.005 OR 1.78 (1.19-2.64)
HTA	45.5%	54.5%	

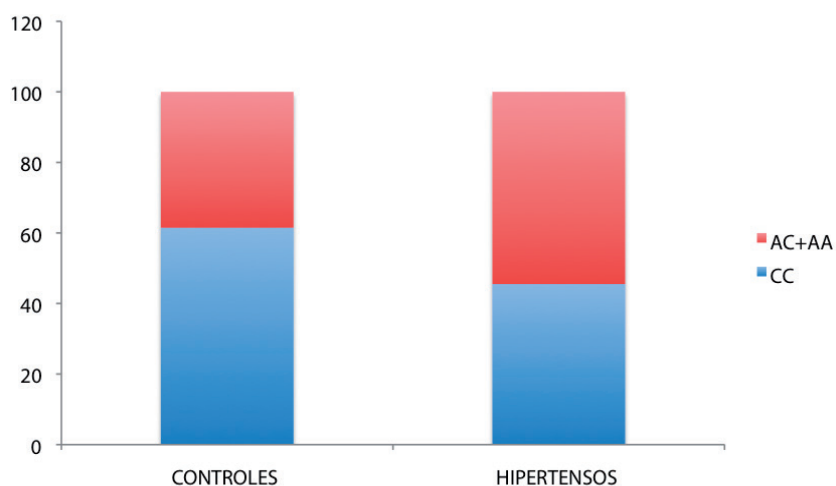


Figura 15.- Representación gráfica del porcentaje de los diversos alelos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos y controles (p 0.005, OR 1.78 (1.19-2.64)).

Al comparar la distribución de genotipos en pacientes con HTA refractaria frente a hipertensos controlados no se encontraron diferencias (Tabla 20) y tampoco hubo diferencias en la distribución por alelos (Tabla 21).

Tabla 20. Distribución de los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	CC	AC	AA	p
HTA	44.8%	48.9%	6.3%	0.84
HTA R	48.8%	46.5%	4.7%	

Tabla 21. Distribución de los alelos del polimorfismo IL10 -627 C>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	CC	AC+AA	p
HTA	44.8%	55.2%	0.626
HTA R	48.8%	51.2%	



También se estudiaron en los pacientes hipertensos diversos marcadores inflamatorios y su relación con los genotipos del gen IL10 -627 C>A, sin encontrar diferencias (Figura 16).

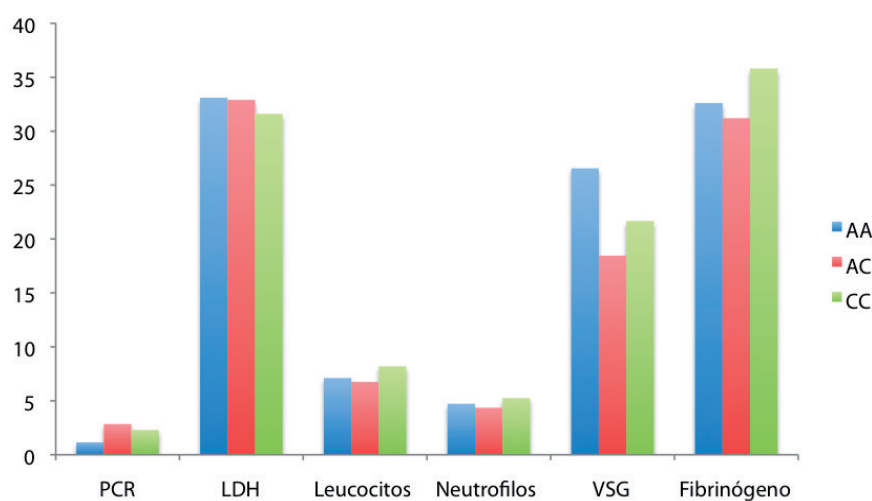


Figura 16. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos según los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A. PCR, LDH, leucocitos, neutrófilos, VSG y fibrinógeno expresados en mg/dl, $\times 10^1$ U/l, $\times 10^3$ /microL, $\times 10^3$ /microL, mm y $\times 10^1$ mg/dl respectivamente. (p 0.30, 0.81, 0.89, 0.79, 0.076, 0.169 respectivamente).

Finalmente, se analizó en los pacientes hipertensos la relación entre los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A y la afectación de órgano diana. No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con HVI o retinopatía según la distribución de genotipos (Figuras 17 y 18).

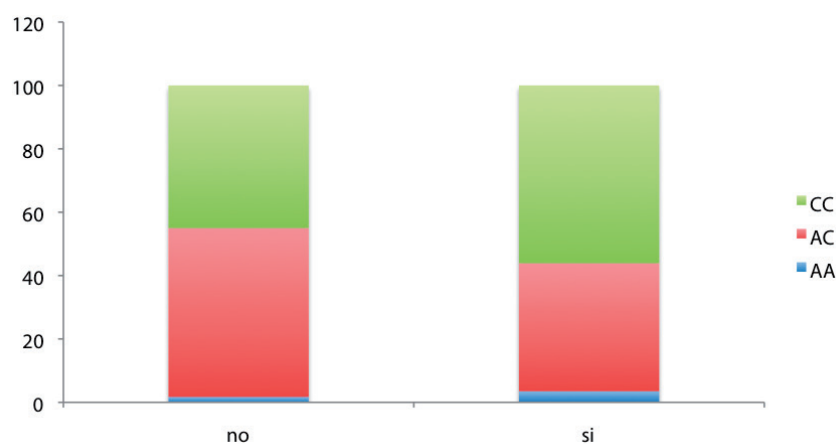


Figura 17. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A según la presencia de HVI (p 0.34).

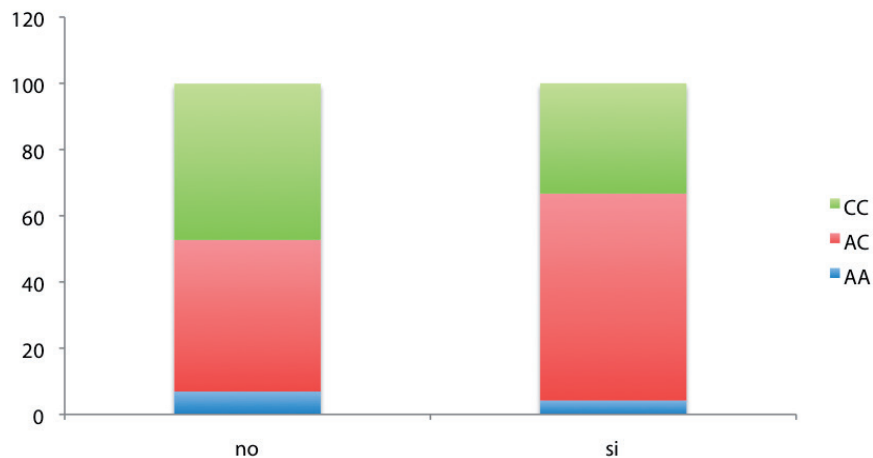


Figura 18. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo IL10 -627 C>A según la presencia de retinopatía (p 0.365).

⇒ IL12B -1188 A>C

Se analizó el polimorfismo IL12B -1188 A>C comparando la distribución de genotipos y alelos entre pacientes hipertensos y controles, no encontrando diferencias en la distribución de los mismos (Tablas 22 y 23).

Tabla 22.- Distribución de los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C en pacientes hipertensos y controles.

	AA	AC	CC	p
CONTROLES	55.4%	38.5%	6.1%	0.435
HTA	59.1%	37.4%	3.5%	

Tabla 23.- Distribución de los alelos del polimorfismo IL12B -1188 A>C en pacientes hipertensos y controles.

	CC	AC+AA	p
CONTROLES	6.1%	93.9%	0.22
HTA	3.5%	96.5%	



De la misma forma, se analizó la distribución de genotipos y alelos en los pacientes hipertensos controlados y los hipertensos refractarios, sin obtener diferencias significativas (Tablas 24 y 25).

Tabla 24. Distribución de los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	AA	AC	CC	p
HTA	59.4%	36.9%	3.7%	0.88
HTA R	57.5%	40%	2.5%	

Tabla 25. Distribución de los alelos del polimorfismo IL12B -1188 A>C en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	CC	AC+AA	p
HTA	3.7%	96.3%	0.7
HTA R	2.5%	97.5%	

Además, analizamos diversos marcadores inflamatorios en pacientes hipertensos, y su posible relación con los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C y no se encontraron diferencias significativas (Figura 19).

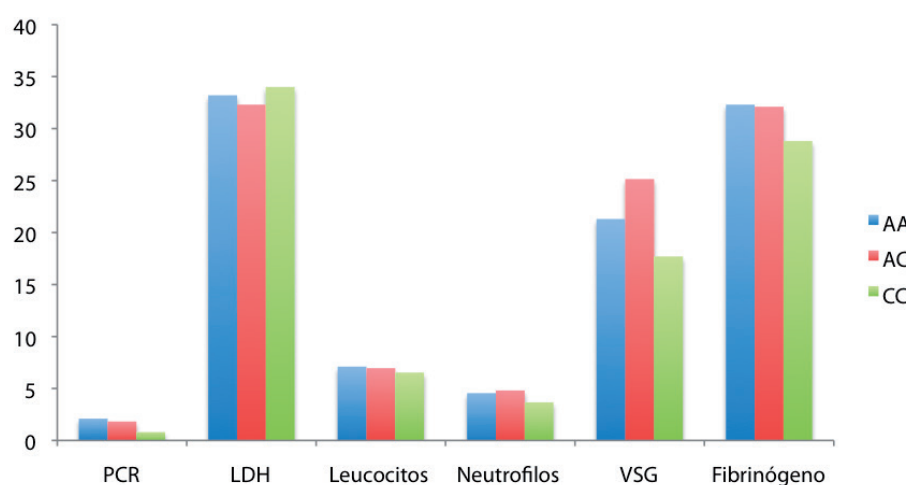


Figura 19. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C. PCR, LDH, leucocitos, neutrófilos, VSG y fibrinógeno expresados en mg/dl, $\times 10^1$ U/l, $\times 10^3$ /microL, $\times 10^3$ /microL, mm y $\times 10^1$ mg/dl respectivamente. (p 0.92, 0.71, 0.78, 0.864, 0.55, 0.675 respectivamente).



Por último, analizamos en los pacientes hipertensos la relación entre genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C y la afectación de órgano diana. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con retinopatía o HVI según la distribución de genotipos del gen IL12B -1188 A>C (Figuras 20 y 21).

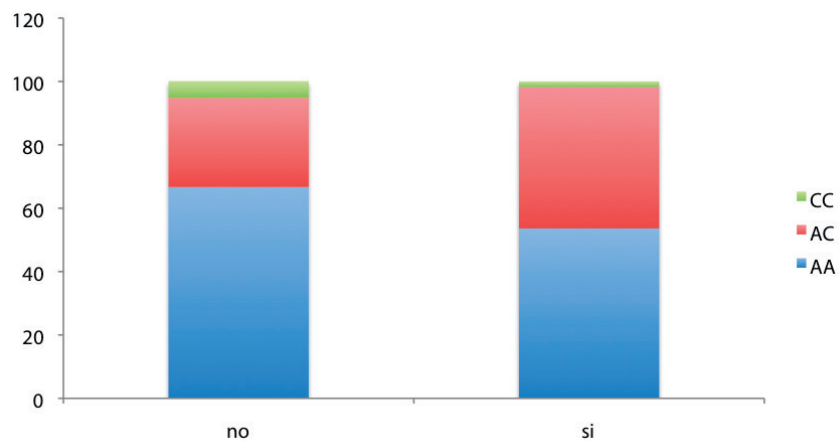


Figura 20. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C según la presencia de HVI (p 0.14).

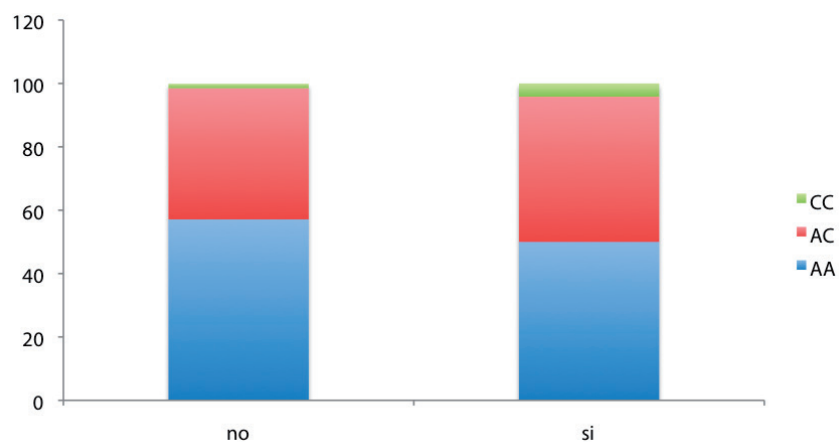


Figura 21. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo IL12B -1188 A>C según la presencia de retinopatía (p 0.64).



➤ TNFA -238G>A

Se estudió el polimorfismo -238G>A del gen TNFA, y se comparó la distribución de genotipos entre pacientes hipertensos y controles, sin observar diferencias significativas en la misma (Tabla 26). Sin embargo, en el análisis por alelos, el alelo A fue más frecuente en el grupo de controles que en el grupo de hipertensos (Tabla 27 y Figura 22).

Tabla 26. Distribución de los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos y controles.

	GG	GA	AA	p
CONTROLES	80.3%	17%	2.7%	0.082
HTA	78.6%	21.1%	0.4%	

Tabla 27. Distribución de los alelos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos y controles.

	GG+GA	AA	p
CONTROLES	97.3%	2.7%	0.039 OR 0.442 (0.28-0.69)
HTA	99.6%	0.4%	

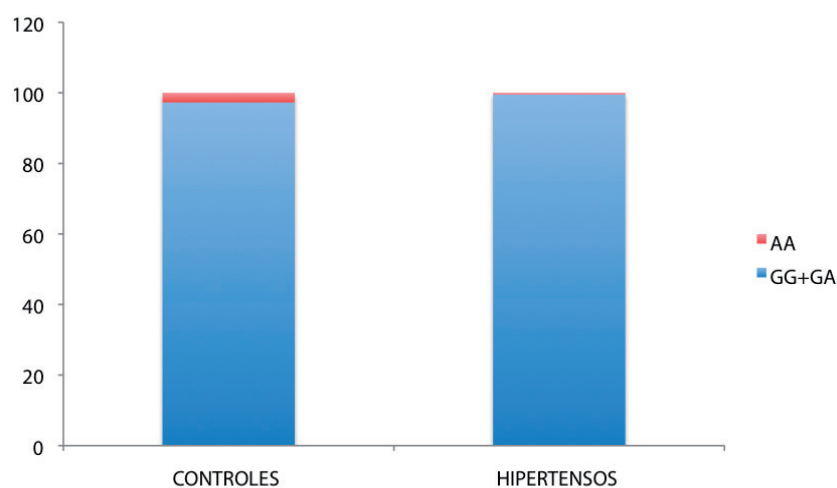


Figura 22. Representación gráfica del porcentaje de los diversos alelos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos y controles (p 0.039, OR 0.442 (0.28-0.69)).

Pero estas diferencias no mantuvieron su significación estadística cuando se ajustaron por edad y sexo en un análisis de regresión logística (p 0.051, RR 9.078, IC 95% (0.993-82.97)).



De la misma forma se analizó la distribución de genotipos y alelos entre los pacientes hipertensos controlados y los hipertensos refractarios, sin encontrarse diferencias (Tablas 28 y 29).

Tabla 28. Distribución de los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	GG	GA	AA	p
HTA	77.7%	21.8%	0.5%	0.67
HTA R	85.3%	16.7%	0%	

Tabla 29. Distribución de los alelos del polimorfismo TNFA -238G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	GG+GA	AA	p
HTA	99.5%	0.5%	0.662
HTA R	100%	0%	

También se analizó en pacientes hipertensos la relación entre los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A y diversos marcadores inflamatorios sin encontrar diferencias significativas (Figura 23).

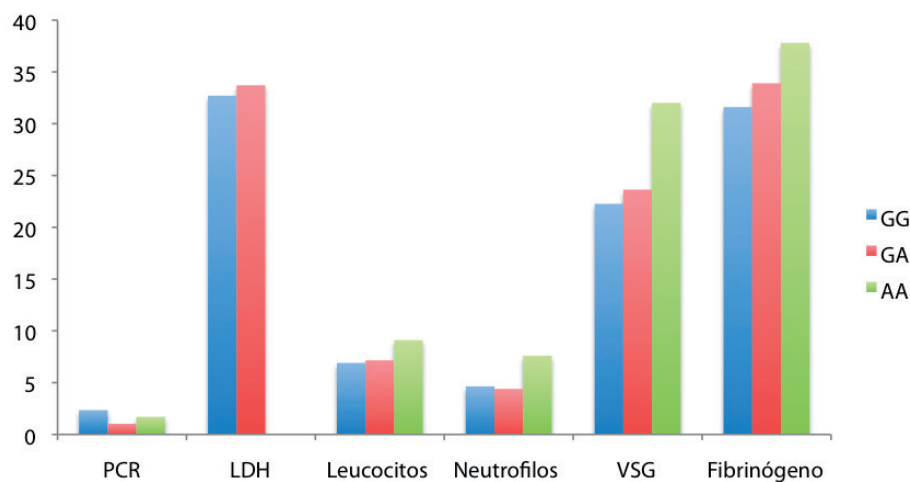


Figura 23. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A. PCR, LDH, leucocitos, neutrófilos, VSG y fibrinógeno expresados en mg/dl, $\times 10^1$ U/l, $\times 10^3$ /microL, $\times 10^3$ /microL, mm y $\times 10^1$ mg/dl respectivamente. (p 0.61, 0.43, 0.604, 0.81, 0.88, 0.302 respectivamente).



Por último, se analizó en los pacientes hipertensos la relación entre los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A y la afectación de órgano diana, sin encontrarse diferencias (Figuras 24 y 25).

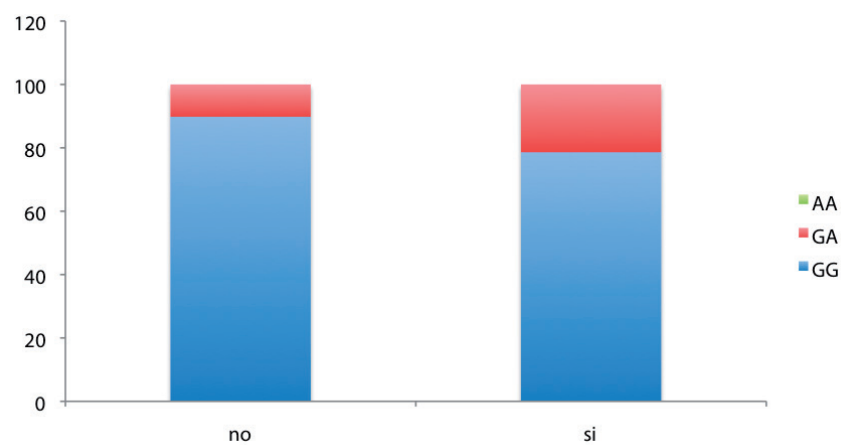


Figura 24. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A según la presencia de HVI (p 0.097).

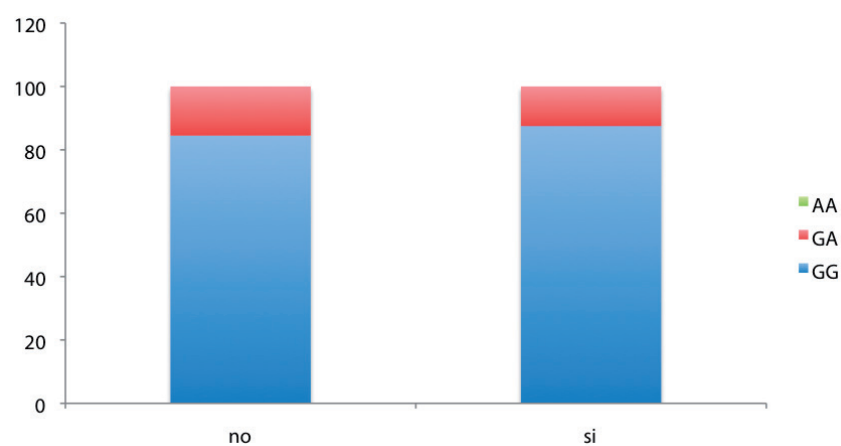


Figura 25. Representación gráfica de genotipos del polimorfismo TNFA -238G>A según la presencia de retinopatía (p 0.097).



➤ TNFA-308 G>A

El estudio del polimorfismo -308 G>A del gen TNFA en pacientes hipertensos y controles no mostró diferencias significativas (Tablas 30 y 31).

Tabla 30. Distribución de los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos y controles.

	GG	GA	AA	p
CONTROLES	77.9%	20.8%	1.3%	0.509
HTA	80.2%	19.5%	0.4%	

Tabla 31. Distribución de los alelos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos y controles.

	GG+GA	AA	p
CONTROLES	98.7%	1.3%	0.271
HTA	99.6%	0.4%	

Cuando se analizó la distribución de genotipos entre los pacientes hipertensos controlados y los hipertensos refractarios, se encontró que existían diferencias en la distribución genotípica (Tabla 32 y Figura 26).

Tabla 32. Distribución de los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	GG	GA	AA	p
HTA	79.1%	20.9%	0%	0.032
HTA R	85.7%	11.9%	2.4%	

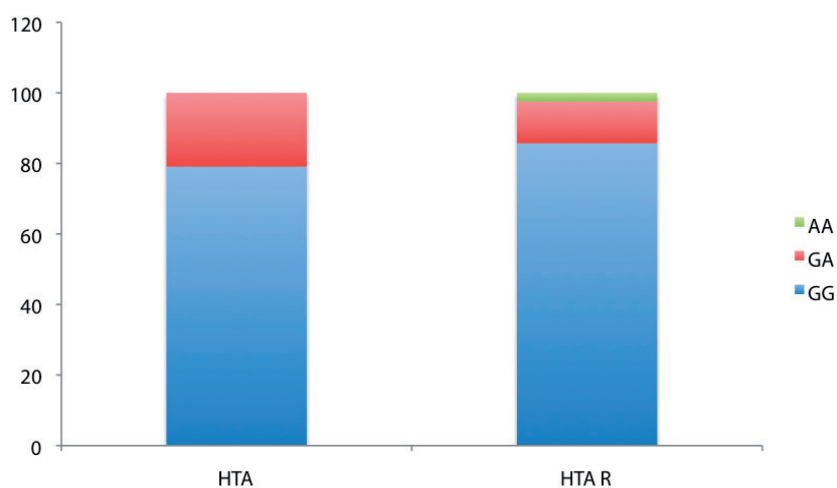


Figura 26. Representación gráfica de los diversos genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados (p 0.032).



Al realizar el análisis por alelos, se observó que el alelo A sólo estaba presente en el grupo de pacientes hipertensos refractarios (Tabla 33 y Figura 27).

Tabla 33. Distribución de los alelos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos controlados e hipertensos refractarios.

	GG+GA	AA	p
HTA	100%	0%	0.02
HTA R	97.6%	2.4%	

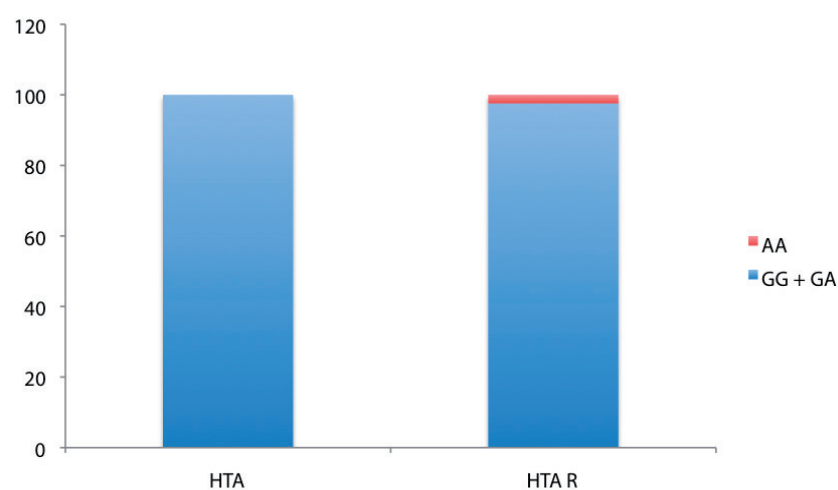


Figura 27. Representación gráfica de los diversos alelos del polimorfismo TNFA -308 G>A en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados (p 0.02).

Se estudiaron también en pacientes hipertensos, diversos marcadores inflamatorios y se relacionaron con los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A, sin encontrar diferencias significativas (Figura 28).

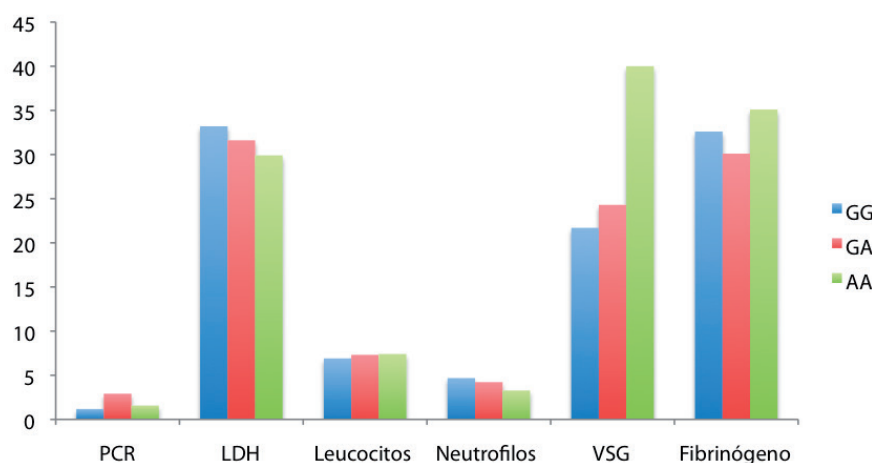


Figura 28. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A. PCR, LDH, leucocitos, neutrófilos, VSG y fibrinógeno expresados en mg/dl, x 10¹ U/l, x 10³/microl, x 10³/microl, mm y x 10¹ mg/dl respectivamente (p 0.72, 0.50, 0.63, 0.65, 0.31 respectivamente).



Por último, se analizó en los pacientes hipertensos la relación entre los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A y la afectación de órgano diana, sin encontrarse diferencias según la distribución de genotipos (Figuras 29 y 30).

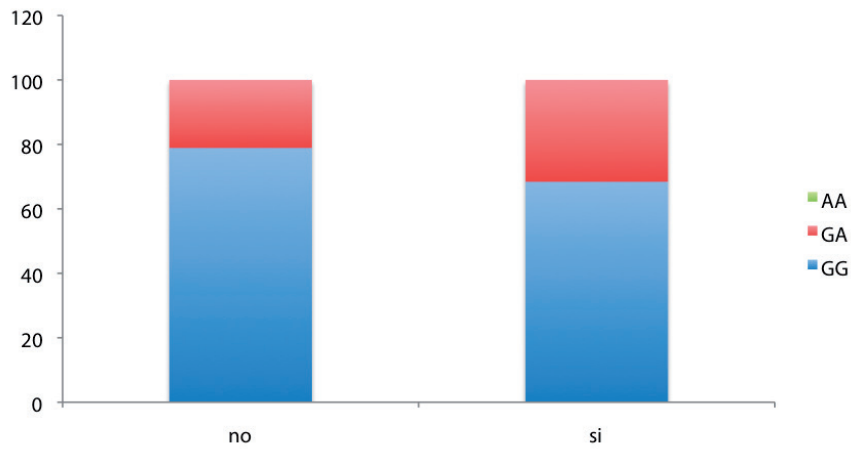


Figura 29. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A según la presencia de HVI (p 0.20).

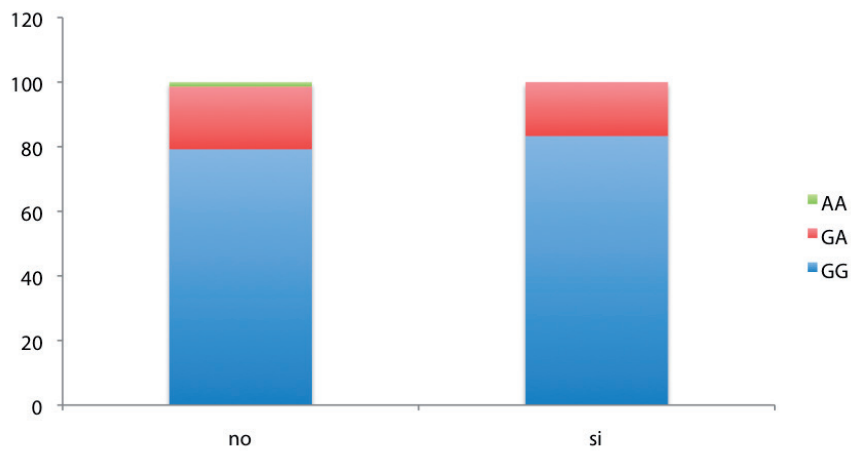


Figura 30. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo TNFA -308 G>A según la presencia de retinopatía (p 0.80).



➤ CD40 -1C>T

Se analizó el polimorfismo -1C>T del gen CD40, comparando la distribución de genotipos y alelos entre pacientes hipertensos y controles, sin obtener diferencias significativas en la distribución de los mismos (Tablas 34 y 35).

Tabla 34. Distribución de los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T en pacientes hipertensos y controles.

	CC	CT	TT	p
CONTROLES	53.6%	35.8%	10.6%	0.31
HTA	50%	42.4%	7.6%	

Tabla 35. Distribución de los alelos del polimorfismo CD40 -1C>T en pacientes hipertensos y controles.

	CC+CT	TT	p
CONTROLES	89.4%	10.6%	0.29
HTA	92.4	7.6%	

De la misma forma, analizamos la distribución de genotipos y alelos entre los pacientes hipertensos controlados y los hipertensos refractarios, sin observar diferencias significativas (Tablas 36 y 37).

Tabla 36. Distribución de los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	CC	CT	TT	p
HTA	48.4%	43.9%	7.7%	0.49
HTA R	58.1%	34.9%	7%	

Tabla 37. Distribución de los alelos del polimorfismo CD40 -1C>T en pacientes hipertensos refractarios e hipertensos controlados.

	CC+CT	TT	p
HTA	92.3%	7.7%	0.87
HTA R	93%	7%	



El análisis, en pacientes hipertensos, de diversos marcadores inflamatorios y su relación con los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T, no mostró diferencias significativas (Figura 31).

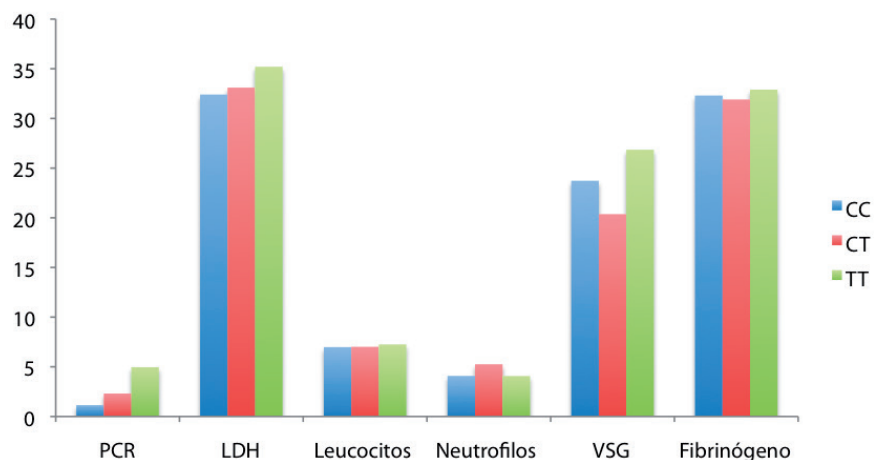


Figura 31. Valores medios de diversos marcadores inflamatorios, en pacientes hipertensos, según los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T. PCR, LDH, leucocitos, neutrófilos, VSG y fibrinógeno expresados en mg/dl, x 10¹ U/l, x10³/microL, x10³/microL, mm y x 10¹ mg/dl respectivamente (p 0.75, 0.48, 0.91, 0.27, 0.53, 0.90 respectivamente).

Por último, analizamos en los pacientes hipertensos la relación entre los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T y la afectación de órgano diana, sin encontrarse diferencias (Figuras 32 y 33).

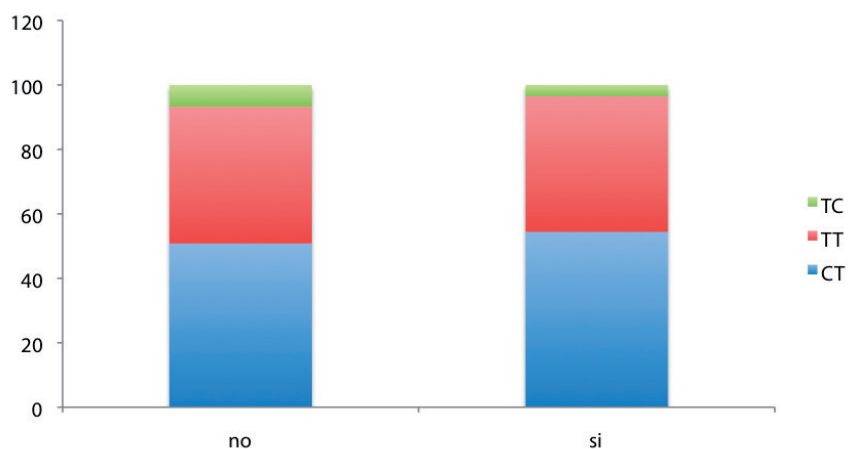


Figura 32. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T según la presencia de HVI (p 0.71).

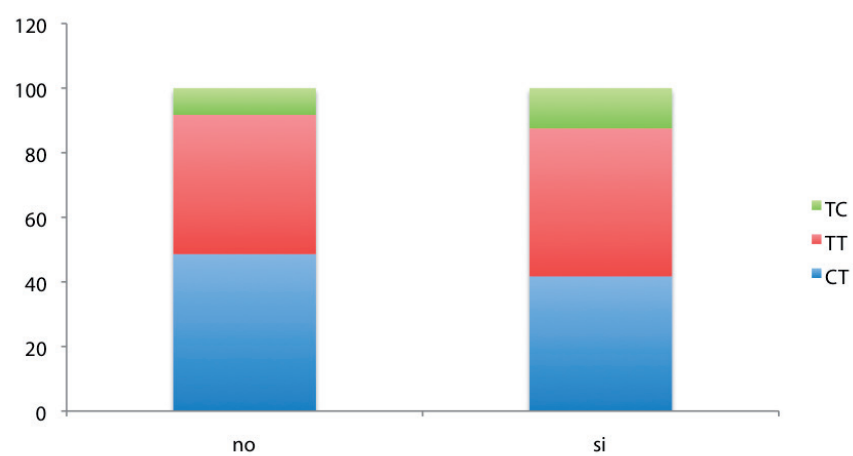


Figura 33. Representación gráfica de los genotipos del polimorfismo CD40 -1C>T según la presencia de retinopatía (p 0.75).

6

~ DISCUSIÓN ~

5





5. DISCVSIÓN

La HTA es uno de los principales problemas sanitarios en los países occidentales. Actualmente, su prevalencia se sitúa en torno al 30% y se espera que en el 2025 se alcance la cifra de 1560 millones de personas hipertensas⁴⁵.

La HTA constituye el principal factor de riesgo de mortalidad global y se coloca en tercer lugar como motivo de incapacidad ajustada por años de vida²⁷. Es el factor de riesgo de mayor importancia para sufrir enfermedades cardiovasculares en los países desarrollados. En España se relaciona con un 42% de las muertes por cardiopatía isquémica y se asocia en más del 70% de los casos a otros factores de RCV²³. En base a datos actuales y de la época anterior a la existencia de tratamientos eficaces, se estima que la HTA no tratada conduce a una reducción de 10 a 20 años en la esperanza de vida²³⁷.

El tratamiento de la HTA no se contempla sólo como una mera reducción de las cifras de PA sino como una disminución de las complicaciones cardiovasculares que esta enfermedad implica. El tratamiento se asocia con una disminución de un 20-25% en la aparición de cardiopatía isquémica y en un 50% en la progresión a insuficiencia cardíaca⁴⁶. Sin embargo los datos disponibles indican que las cifras de control de la PA distan mucho de ser las adecuadas y se sitúan en torno al 30 %⁴⁶.

Sólo la comprensión detallada de la fisiopatología de la HTA permitiría un tratamiento óptimo de esta enfermedad. Sin embargo, la fisiopatología de la HTA primaria es multifactorial y compleja lo que dificulta su comprensión. Aunque no se incluía en la concepción clásica de la fisiopatología de la HTA, el papel de la inflamación en la génesis de la HTA parece demostrado. Pero existe una deficiencia de estudios que analicen el papel de los polimorfismos genéticos de genes relacionados con la inflamación en la aparición o mantenimiento de HTA.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INFLAMACIÓN

La inflamación y la HTA comparten mecanismos fisiopatológicos y la HTA produce un estado inflamatorio⁸⁸⁻⁹¹. Estas dos realidades han llevado a que durante mucho tiempo se considerase que el estado inflamatorio que presentan los enfermos con HTA era una consecuencia de la HTA y no una de las causas de la misma. Sin embargo, la evidencia científica disponible apunta a un nexo causal y no una simple consecuencia de esta enfermedad.

La relación entre HTA e inflamación ha sido demostrada en estudios transversales y prospectivos que muestran que los niveles circulantes de moléculas inflamatorias están aumentados en pacientes hipertensos y que estos niveles incluso predicen la aparición de HTA. Los niveles plasmáticos de moléculas inflamatorias están aumentados en pacientes con HTA esencial¹⁰⁹⁻¹¹¹ o pre-HTA¹¹². También se ha demos-



trado cómo los sujetos sanos, con niveles más altos de moléculas inflamatorias, presentan más riesgo de desarrollar HTA a medio o largo plazo^{114,115}.

La hipótesis más plausible es que las moléculas inflamatorias son capaces de modificar los mecanismos de regulación del tono vascular e, incluso, las moléculas inflamatorias podrían contribuir a los cambios estructurales de la pared arterial y, de forma significativa, podrían condicionar estos cambios a nivel vascular y tubulointersticial renal, lo que condicionaría la aparición de HTA¹⁰⁶.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL, INFLAMACIÓN Y CITOQUINAS

Dentro del complejo proceso de la inflamación y de su relación con la HTA las citoquinas juegan un papel fundamental.

En los últimos años, multitud de estudios han evaluado el papel de la inmunidad en las enfermedades cardiovasculares revelando un nuevo paradigma que incluye la participación activa de los macrófagos y otras células inmunocompetentes en los mecanismos asociados con la fisiopatología de la HTA²³⁸. La inmunidad adaptativa y la innata determinan en parte la relación entre inflamación e HTA por tres mecanismos: producción de citoquinas, estimulación del sistema nervioso central y daño renal¹⁵⁴.

Las citoquinas son proteínas que regulan la respuesta inmune y participan en las comunicaciones intercelulares formando una compleja red con sistemas de retroalimentación positivos y negativos que permiten aumentar la respuesta o disminuirla. El microambiente de las citoquinas puede convertirse en pro-inflamatorio y propagar la inflamación de bajo grado, lo que contribuiría al daño vascular y a la afectación de órgano diana de la HTA. Por tanto, la producción de citoquinas es uno de los mecanismos por los que la inflamación contribuye a la HTA.

En modelos animales, se ha demostrado que la transferencia de linfocitos T previene el desarrollo de HTA arterial sistólica en ratones¹⁴⁵. El *stress* oxidativo, la expresión de moléculas de adhesión y la disfunción endotelial se evitaba con esta transferencia. Estos efectos beneficiosos se acompañaron de un descenso en los macrófagos, de la infiltración de linfocitos T y de una modificación en los niveles de citoquinas circulantes. Esta transferencia conseguía restaurar los niveles de citoquinas en ratones hipertensos a los mismos niveles que presentaban los ratones control, disminuyendo los niveles de TNF α e IL6 y aumentando los de IL10. Madhur *et al*¹⁵⁰ han demostrado que la citoquina inflamatoria IL17 contribuye a la HTA. El incremento de PA en ratones modificados para IL17 en respuesta a la infusión de angiotensina II fue similar al incremento en los ratones no modificados, pero el efecto no era sostenido en los ratones modificados. Además, el incremento en producción de superóxido y la reducción en la vasodilatación



dependiente de endotelio, observados en los ratones no modificados, no se observaban en los ratones modificados. Finalmente, los vasos de los ratones modificados mostraban menor infiltración de células T que los de los ratones no modificados.

En humanos, se ha demostrado que los niveles de citoquinas, como IL6 y TNF α , están aumentados en la HTA^{109-111,239}, e incluso esta asociación ha sido observada en pacientes con pre-HTA: en este subgrupo los niveles de TNF α 2 son mayores que en controles¹¹².

Algunos autores han mostrado que los pacientes hipertensos tienen niveles plasmáticos elevados de CD40L soluble y que la expresión de CD40/CD40L en plaquetas también está aumentada¹¹³.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Ya desde el siglo pasado se debate sobre el modelo genético que condiciona la HTA^{151,152}, y actualmente con los estudios realizados, se puede concluir que la HTA es una enfermedad poligénica¹⁵³.

Para el estudio de la HTA, desde un punto de vista genético, se han realizado estudios de genes candidatos, estudios genómicos de ligamiento y estudios genómicos de asociación. Estos estudios difieren en los principios genéticos sobre los que se basan, el tamaño de muestra, la frecuencia y tamaño del efecto de las variantes analizadas, la necesidad de fundamentos fisiopatológicos a priori y la interpretación de los resultados¹⁵⁶.

En este estudio, planteamos una aproximación de genes candidatos en base a la fisiopatología de la HTA y su relación con la inflamación. La búsqueda en genes candidatos ha proporcionado una gran información en el estudio de la genética de la HTA y se han encontrado varios polimorfismos genéticos que pueden determinar la aparición de HTA o su gravedad¹⁵⁴.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL, POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y CITOQUINAS

Son muy escasos los estudios en los que se haya analizado la relación entre polimorfismos de genes que codifican citoquinas y la HTA.

El gen más estudiado ha sido IL6, mostrando resultados contradictorios. El alelo IL6 -174G>C de la región promotora se ha asociado con HTA en población europea²⁴⁰. En otro estudio, en pacientes con enfermedad renal crónica, este polimorfismo también se asoció a HTA²⁴¹ y se confirmó esta relación en población china²⁴². Sin embargo, no se encontró relación en pacientes ancianos italianos²⁴³. Por otro



lado, el polimorfismo en la región promotora IL6 -634C>G no se ha asociado con HTA en población china, donde es un polimorfismo muy frecuente²⁴⁴, pero sí en población japonesa²⁴⁵. El polimorfismo IL6 -572G>C también ha sido estudiado sin demostrar su asociación con HTA^{226,240,246,247}.

Con respecto a otras citoquinas, se ha demostrado que el genotipo IL10 -627CC protege frente a la HTA²²⁶, pero sólo en un estudio aislado en población rusa y con un limitado número de pacientes. En un reciente meta-análisis se ha descrito que el polimorfismo genético TNFA -308G>A se asocia con la susceptibilidad a desarrollar HTA. En nuestro conocimiento no se ha establecido la relación de diversos polimorfismos genéticos de IL12 o CD40 y la HTA esencial en general. No hemos identificado ningún estudio en el que se haya analizado la relación de estos polimorfismos con HTA refractaria.

Por tanto, los objetivos generales de nuestro trabajo fueron en primer lugar realizar una descripción de la población incluyendo datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular asociados, tratamiento y afectación de órgano diana. Y en segundo lugar analizar si existen diferencias en la distribución de genotipos de polimorfismos de genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación entre pacientes hipertensos y sujetos no hipertensos y entre pacientes hipertensos refractarios y controlados.

Para ello realizamos un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 284 pacientes hipertensos de los cuales 50 pacientes fueron definidos como hipertensos refractarios y 160 sujetos no hipertensos y se realizó un análisis por genotipos y alelos de los polimorfismos IL10 -627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA -238 G>A, TNFA -308G>A y CD40 -1C>T.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN INCLUYENDO DATOS DEMOGRÁFICOS, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS, TRATAMIENTO Y AFECTACIÓN DE ÓRGANO DIANA

Los datos demográficos fueron similares a los descritos recientemente tanto a nivel nacional²⁴⁸ como en Castilla y León²⁵.

En relación a **los factores de RCV** estudiados, nuestra población tiene una prevalencia de DM y tabaquismo similar a las descritas en otros estudios de población hipertensa española tanto en atención primaria como en atención especializada²⁴⁸⁻²⁵⁰.

En relación con **la afectación de órgano diana**, en el presente estudio describimos una prevalencia de HVI y retinopatía mayor al referido en otros estudios.

En el PRESCAP²⁴⁸ la prevalencia de HVI era del 7.9% y el de retinopatía del 1.4%. El PRESCAP²⁴⁸ es el



estudio observacional transversal más amplio realizado en España en pacientes hipertensos, incluyó 12961 pacientes hipertensos atendidos en atención primaria y se recogieron fundamentalmente datos demográficos y de control de la PA. En su metodología no figura como fue valorada y clasificada la HVI o la retinopatía y solamente se especifica que se recogió si los pacientes presentaban antecedentes de HVI o de retinopatía avanzada. Por tanto la comparación con nuestros resultados no es rigurosa al ser poblaciones distintas y desconocer la metodología empleada.

Si comparamos nuestros resultados con pacientes hipertensos remitidos a unidades específicas de HTA observamos que los valores obtenidos son más cercanos. En el estudio QUALIHTA²⁴⁹, que incluyó 5144 pacientes hipertensos atendidos en unidades de HTA en España, se describe una tasa de retinopatía del 20.6% que es ligeramente inferior a la descrita en nuestro estudio. Esta diferencia puede ser atribuible a que debido al planteamiento del presente estudio en nuestra muestra se incluyeron hasta un 17.6% de pacientes hipertensos refractarios. Considerando que en una población hipertensa no seleccionada el porcentaje de hipertensos refractarios sería inferior al 5%¹⁶, y que ya se ha descrito que los pacientes hipertensos refractarios presentan mayores cifras de afectación de órgano diana²⁵⁰, las pequeñas diferencias encontradas son esperables.

Por otro lado, en el estudio QUALITHA se describe una prevalencia de HVI del 24.3% que es muy inferior a la que describimos en este estudio. Sin embargo no se especifica como se evaluó la HVI en el estudio QUALITHA. Para la detección de la HVI en la práctica clínica diaria se utiliza el electrocardiograma y el ecocardiograma. En la mayoría de las ocasiones dada la falta de disponibilidad del ecocardiograma se evalúa con el electrocardiograma. El electrocardiograma tiene una sensibilidad más baja para la detección de la HVI comparada con el ecocardiograma²⁵¹. En un reciente meta-análisis que incluyó 40444 pacientes hasta un 24% de los varones presentaban HVI valorado por electrocardiograma²⁵². Por otro lado, valorado por ecocardiograma hasta el 40-50% de los hipertensos presentan HVI²⁵³. En nuestro estudio hasta en el 75% de los casos la HVI fue valorada por ecocardiografía, lo que podría justificar la alta prevalencia de HVI. Además, se debe considerar, que el elevado porcentaje de pacientes hipertensos refractarios incluidos puede incrementar las tasas de afectación de órgano diana. De la Sierra *et al*²⁵⁰ mostraron como los pacientes hipertensos refractarios presentan una mayor HVI comparado con hipertensos controlados, y Cuspidi *et al*²⁵⁴ en un meta-análisis que incluyó 3325 pacientes mostraron que la HVI en pacientes hipertensos refractarios puede llegar al 55-75% valorándose por ecocardiografía.

En relación con **el tratamiento**, el número de fármacos empleados es ligeramente superior al descrito en poblaciones de hipertensos no seleccionadas²⁴⁸. Pero en unidades de hipertensión arterial hasta el 79% de los pacientes está en tratamiento con más de un fármaco²⁴⁹, lo que se aproxima a los datos de nuestro estudio. Además cabe señalar que el grupo farmacológico más empleado en los pacientes incluidos en nuestra población son los diuréticos. En general, los fármacos más empleados para el tratamiento



de la HTA son los ARAll y los IECA seguido por los diuréticos²⁴⁸, pero, de nuevo, se debe tener en cuenta el alto número de pacientes hipertensos refractarios incluidos en nuestra población. La definición de HTA refractaria exige que los pacientes estén tratados con un diurético, lo que conlleva el elevado porcentaje de pacientes tratados con diurético en nuestra muestra.

En resumen, la población incluida en este estudio presenta un perfil demográfico y de factores de RCV similares al de otras poblaciones descritas. La prevalencia de afectación de órgano diana, y el número y tipo de fármacos empleados para el tratamiento de nuestra población son los esperables para pacientes evaluados en una unidad de HTA especializada y considerando el elevado porcentaje de pacientes hipertensos refractarios incluidos.

ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS Y ALELOS DE LOS POLIMORFISMOS IL10-627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA-238 G>A, TNFA-308G>A, CD40-1>T EN PACIENTES HIPERTENSOS (CONTROLADOS Y REFRACTARIOS) Y EN SUJETOS NO HIPERTENSOS

≈ IL10 -627 C>A

La IL10 es una citoquina multifuncional antiinflamatoria secretada fundamentalmente por los linfocitos y los monocitos. Las células β y los granulocitos son potencialmente una fuente importante de IL10²⁵⁵ e incluso células no inmunes como los queratinocitos, las células epiteliales o células tumorales pueden producir esta citoquina^{256,257}.

La IL10 es una potente citoquina inmunoreguladora y es capaz de inhibir la síntesis de citoquinas inflamatorias como IL2, IL3 o TNF α , moléculas de adhesión y moléculas de clase HLA II²²⁴. Se ha demostrado que la IL10 protege la función endotelial tras un estímulo inflamatorio agudo, mediante la limitación de la producción de superóxido en la pared vascular ²⁵⁸.

La IL10 se ha relacionado con múltiples enfermedades como enfermedades autoinmunes²⁵⁹, tumores²⁶⁰ o cardiopatía isquémica^{88,261}. Con respecto a la HTA se ha demostrado que la IL10 juega un papel fundamental en la patogénesis de la HTA en modelos de HTA asociada al embarazo¹⁴⁶. Cuando se tratan animales de experimentación con IL10 recombinante, la PAS, la disfunción endotelial y la excreción urinaria de proteínas regresan a niveles normales. Kinsey *et al* demostraron que la IL10 interviene en los efectos protectores de los linfocitos T en el daño renal secundario a isquemia-reperusión¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. Didion *et al*¹⁴⁹ estudiaron el efecto de la infusión de angiotensina II en ratones modificados para IL10 y encontraron que el efecto sobre la PA era similar en los ratones no modificados y en los ratones modificados, pero el *stress* oxidativo que condicionaba disfunción endotelial solo se observó en los ratones modificados.



El gen que codifica IL10 se encuentra en el cromosoma 1 (1q31-q32) y se ha demostrado que las diferencias en el perfil antiinflamatorio de esta citoquina están determinadas no sólo por los niveles de producción sino también por los polimorfismos de este gen. Se han descrito diversos polimorfismos funcionales en el gen IL10²⁶² y se ha demostrado la asociación de estos polimorfismos de IL10 con múltiples enfermedades como tumores²⁶³ o enfermedad de Alzheimer²⁶⁴.

En nuestro conocimiento tan solo hay un estudio en el que se haya demostrado la asociación entre polimorfismos de IL10 e HTA. En dicho estudio el genotipo IL10 -627CC protege frente a la HTA²²⁶, pero es un estudio aislado en población rusa y con un limitado número de pacientes. En otro estudio más reciente, los polimorfismos del gen IL10 (1170C>T y 819C>T) o sus receptores (IL10RA Y IL10RB) se han relacionado con la HTA pero en pacientes con infarto cerebral²⁶⁵ en población coreana.

En nuestro estudio mostramos que **el genotipo IL10 -627CC es más frecuente en controles que en la población hipertensa** y no encontramos diferencias entre pacientes hipertensos e hipertensos refractarios. Ya se había mostrado previamente que el alelo C en la posición -627 del promotor del gen IL10 se ha asociado con una mayor concentración de IL10²²⁷. Por tanto una mayor concentración de IL10 podría tener un efecto antiinflamatorio y de esta forma dificultar el desarrollo de HTA por esta vía. En esta línea se ha demostrado que el incremento sérico de IL10 se ha asociado con un mejoría en la vasoreactividad endotelial en pacientes con niveles elevados de PCR ya que el balance entre mediadores inflamatorios y antiinflamatorios podría determinar la función endotelial²⁶⁶.

Por tanto, la IL10 podría ser una diana terapéutica en el tratamiento o prevención de la HTA y ya se han ensayado los efectos de la modulación de la expresión de IL10 o su bloqueo mediante anticuerpos en modelos animales²⁶⁷.

➤ IL12B-1188 A>C

La IL12 es una citoquina proinflamatoria producida fundamentalmente por los macrófagos que actúa como inductor fundamental de la respuesta celular inmune de tipo Th1²²⁸. Adicionalmente, la IL12 tiene una función de inhibición de la angiogénesis²⁶⁸.

La IL12 se compone de dos subunidades, p35 y p40, codificadas por el gen IL12A en el cromosoma 3 (3p12-q13.2) y el gen IL12B en el cromosoma 5 (5q31.1-q33.1).

Polimorfismos genéticos de IL12 se han relacionado con enfermedades como psoriasis²⁶⁹, aneurismas intracraneales²⁷⁰ o tumores²⁷¹. Con respecto a la HTA, tan solo un estudio ha demostrado que los pacientes con HTA y el genotipo IL12B -1188AA tendrían mayor riesgo de sufrir un infarto cerebral²²⁶. Previamente



se había mostrado que las líneas celulares con el genotipo IL12B-1159AA presentaban significativamente mayor expresión de IL12 que la líneas celulares con el genotipo CC²²⁹.

En el presente estudio no encontramos diferencias en la distribución alélica ni genotípica del polimorfismo de IL12 entre controles e hipertensos ni en hipertensos controlados e hipertensos refractarios.

En nuestro estudio no se recogieron datos sobre las complicaciones cardiovasculares que los enfermos pudiesen haber padecido. Existe la posibilidad de que un análisis por subgrupos en pacientes con complicaciones, como infarto de miocardio o infarto cerebral, aportase más datos sobre el papel de los polimorfismos de IL12 en pacientes hipertensos.

➤ TNFA

El TNF α es una citoquina proinflamatoria con múltiples actividades biológicas que se secreta fundamentalmente por células fagocíticas mononucleares. TNF α induce a las células endoteliales a secretar sustancias vasoactivas a través de un modelo autocrino o paracrino, lo que induce vasodilatación o vasoconstricción y, por tanto, es capaz de regular la PA²⁷².

El TNF α es un marcador muy sensible de inflamación y tiene un efecto directo sobre las células endoteliales según su concentración²³⁰. En concentraciones bajas, TNF α es un factor regulador que puede inducir a las células sobre las que actúa a producir citoquinas y anticuerpos. A concentraciones altas, TNF α puede salir al torrente sanguíneo y mostrar efectos tipo hormona. Concentraciones elevadas de TNF α ejercen un efecto inmediato citotóxico facilitando la degranulación de los neutrófilos, el metabolismo oxidativo y la aceleración de la peroxidación lipídica. El TNF α puede destruir la integridad y función de la células endoteliales que secretan diversas sustancias. La disminución de la síntesis y liberación de sustancias vasodilatadoras, como la endotelina y las prostaglandinas, indirectamente causan vasoconstricción y elevan las resistencias periféricas y, por tanto, determinan la aparición de HTA y en consecuencia originan daño en órgano diana por hipoperfusión²⁷³. Ya en 2003, Bodganski *et al*²⁷⁴ mostraron que los niveles de TNF α estaban aumentados en sujetos hipertensos con respecto a sanos y que estos niveles aumentaban con el proceso de la HTA. Mazor *et al*²⁷⁵ confirmaron estos resultados en modelos animales.

El gen TNFA se localiza en la región del complejo mayor de histocompatibilidad II en el cromosoma 6p21.3. La mayoría de los estudios de polimorfismos de este gen realizados hasta el momento se han centrado en la región promotora y en su influencia en la expresión del gen. Los polimorfismos de TNFA también se han asociado a otras muchas enfermedades como síndrome metabólico, infarto cerebral, enfermedades infecciosas o hiperuricemia^{230,276-278}. Fundamentalmente se han estudiado dos polimorfismos en la región promotora: el TNFA -238 G>A y el TNFA -308G>A.



Con respecto al polimorfismo TNFA -308G>A, ser portador del alelo A aumenta la actividad transcripcional y se asocia a mayores niveles circulantes de TNF α ²³⁰. Este alelo ha sido asociado con obesidad, DM, enfermedad coronaria y resistencia a la insulina²⁷⁸. En un reciente meta-análisis²³⁰, con más de 1000 hipertensos y 1000 controles, se ha demostrado que el polimorfismo TNFA -308G>A se asocia con la susceptibilidad a desarrollar HTA, mostrando una asociación significativa en el modelo alélico (OR 1.45), en el modelo recesivo (OR 3.18) y en el modelo homocigoto (OR 3.54).

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la distribución alélica o genotípica de TNFA -308G>A entre pacientes hipertensos y controles. La explicación a estas diferencias, con respecto a estudios previos, puede radicar en las diferencias étnicas. En el meta-análisis²³⁰ mencionado previamente, las poblaciones incluidas fueron fundamentalmente asiáticas (China y Corea) excepto un único estudio con pacientes argentinos y no existen datos que confirmen la relación entre este polimorfismo e HTA en poblaciones europeas.

Sin embargo, y de forma original, describimos una **asociación entre el alelo A de TNFA -308G>A y el desarrollo de HTA refractaria**. Nuestro grupo ha sido muy activo en el estudio de polimorfismos genéticos en HTA refractaria²³⁵ y ya se ha mostrado cómo la HTA refractaria podría estar condicionada, al menos en parte, a nivel genético²⁷⁹⁻²⁸¹. Aunque ya se ha apuntado el posible nexo entre inflamación, disfunción endotelial e HTA refractaria²⁸², en nuestro conocimiento ésta es la primera vez en la que se describe la asociación entre un polimorfismo genético implicado en el proceso de la inflamación y la HTA refractaria.

Como ya se ha comentado, ser portador del alelo A aumenta la actividad transcripcional y se asocia a mayores niveles circulantes de TNF α ²³⁰ y, a su vez, mayores niveles de TNF α podrían condicionar disfunción endotelial. Esta alteración a nivel endotelial podría justificar el incremento en la gravedad de la HTA o la peor respuesta a fármacos en estos pacientes. El hallazgo aquí descrito podría ser un primer paso hacia nuevas dianas terapéuticas en este subgrupo de pacientes con importantes implicaciones en el manejo y la morbi-mortalidad de esta enfermedad. Ya se ha demostrado, en modelos animales, que el tratamiento con antagonistas de TNF α , como el etanercept, reduce la HTA en un modelo animal de lupus eritematoso²⁸³ o cómo previene la disfunción endotelial o la HTA producida por Angiotensina II²⁸⁴.

Con respecto al polimorfismo TNFA -238G>A, se ha asociado con enfermedades tan variadas como la resistencia a la insulina²⁸⁵, neumoconiosis²⁸⁶ o hepatitis B²⁸⁷, pero por el momento no se había analizado su relación con HTA. En nuestro estudio se planteó dicho análisis dado que hipotéticamente este polimorfismo en la región promotora podría tener un efecto similar al mostrado por la presencia del alelo A en posición 308 y que en otras enfermedades se ha descrito la asociación de ambos polimorfismos²⁸⁸.



En nuestro estudio se observa una asociación entre la presencia del alelo A y la aparición de HTA pero esta asociación no se mantiene al ajustarse por edad y sexo. La baja frecuencia de este alelo en la población analizada en nuestro estudio hace difícil interpretar los resultados obtenidos por lo que son necesarios estudios que incluyan un mayor número de pacientes y en otras poblaciones para confirmar o rechazar estos resultados.

⇒ CD40 -1C>T

CD40 es miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral y se expresa en la superficie de células como macrófagos, células dendríticas, células B, fibroblastos y células endoteliales en ciertas situaciones²³¹. Su ligando, CD40L (CD154) se expresa fundamentalmente en la superficie de células T CD4+. La interacción CD40/CD40L es necesaria para la activación de la respuesta inmune celular y humoral²³¹.

La vía CD40-CD40L juega un papel fundamental en diversas enfermedades autoinmunes como el lupus, la artritis reumatoide o la enfermedad de Graves²⁸⁹⁻²⁹¹. También se ha descrito la asociación entre CD40 y el síndrome coronario agudo²⁹². Las interacciones CD40/CD40L se han involucrado en la inflamación y trombosis y se ha mostrado *in vitro* cómo la estimulación de macrófagos vía CD40 resulta en cambios fenotípicos similares a aquellos que produce TNF α como expresión de moléculas de adhesión²⁹³, generación de factor tisular²⁹⁴ y liberación y aumento de producción de especies reactivas de oxígeno²⁹⁵.

Con respecto a la HTA y probablemente por su acción por la misma vía que TNF α , se ha sugerido la relación entre HTA y CD40/CD40L²³². Yan *et al*¹¹³ han encontrado una relación entre HTA y la expresión de CD40 y CD40L en las plaquetas de sujetos hipertensos. Ferroni *et al*¹²¹ han identificado un subgrupo de pacientes hipertensos con microalbuminuria que presentaba mayores niveles de CD40L soluble que aquellos hipertensos sin microalbuminuria o individuos normotensos. Algunos polimorfismos genéticos de CD40/CD40L se han relacionado con la aparición de síndrome coronario agudo²³³ pero, por el momento, no se ha relacionado ningún polimorfismo de CD40/CD40L con HTA o con rigidez de la pared arterial²³⁴.

En el presente estudio hemos analizado el polimorfismo CD40 -1C>T en controles, hipertensos e hipertensos refractarios. Hipotéticamente, la relación de CD40 con inflamación e HTA lo hacen un gen candidato adecuado, y, además, se ha demostrado que el polimorfismo analizado es un modulador de la expresión de CD40²⁹⁶. Sin embargo, no encontramos ninguna diferencia en la distribución alélica o genotípica entre estos grupos. Como hemos comentado, no se ha identificado ningún estudio previo que haya relacionado ningún polimorfismo de CD40 con la HTA.



CD40/CD40L presenta una abundancia de efectos biológicos como inflamación, disfunción endotelial, activación plaquetaria o trombosis que determinan la peculiaridad de esta molécula. En general CD40/CD40L, actúa como un potente amplificador de la inflamación mediante la liberación de otras citoquinas y activando la interacción celular. Pero tanto las plaquetas, la angiotensina II, como el sistema CD40/CD40L convergen finalmente en la vía del *stress* oxidativo con expresión de moléculas de adhesión²³². La convergencia y activación simultánea de diversas vías podría dificultar la identificación de un polimorfismo aislado de CD40/CD40L que condicionase un aumento de susceptibilidad a sufrir HTA.

ANÁLISIS, EN PACIENTES HIPERTENSOS, DE LOS VALORES DE DIVERSOS MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN EL TIPO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL (CONTROLADA Y REFRACTARIA) Y SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE LOS POLIMORFISMOS DE IL10-627 C>A, IL12B-1188 A>C, TNFA-238 G>A, TNFA -308G>A, CD40-1C>T

Marcadores de inflamación como la PCR han sido relacionados con la HTA. Sesso et al¹¹⁵ mostró, en una cohorte con más de 20000 pacientes, que los niveles de PCR predecían la aparición de HTA con un seguimiento de 7.8 años. Estos resultados fueron confirmados por otros autores como Niskanen et al¹¹⁶ que, con un periodo de seguimiento de 11 años, mostraron que aquellos sujetos con valores de PCR > 3 mg/l tenían un mayor riesgo de desarrollar HTA frente a aquellos con valores de PCR < 1 mg/l. En este mismo estudio, la asociación entre inflamación e HTA se mantenía incluso ajustándola por el resto de factores de RCV. De la misma forma, en el estudio Attica¹¹², los individuos prehipertensos presentaron unos niveles de PCR un 31% superiores a los normotensos, datos que también fueron confirmados en el estudio de King et al¹¹⁷. Una enfermedad hipertensiva más generalizada y con mayor número de órganos diana afectados se asocia a mayor activación inflamatoria y apoptótica en pacientes hipertensos²⁹⁷. Además, la intensidad de la inflamación parece relacionarse con la gravedad de la HTA y la velocidad de la onda de pulso (una medida de la distensión de los vasos) se ha asociado con niveles circulantes de moléculas inflamatorias (PCR, IL6, TNF α)¹⁰⁰⁻¹⁰², sugiriendo que la inflamación podría contribuir a la rigidez arterial. Además, se ha visto como la PCR y los leucocitos predicen la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con infarto de miocardio²⁹⁸.

Se conoce que los pacientes con HTA refractaria presentan más afectación de órgano diana²⁵⁰, mayor rigidez arterial y disfunción endotelial²⁹⁹ y, por tanto, se podría hipotetizar que estos pacientes podrían presentar niveles más elevados de marcadores inflamatorios.

En el presente estudio, y de forma original, analizamos si existen diferencias en diversos marcadores de inflamación entre hipertensos controlados y refractarios y según la distribución de genotipos.



No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las medias de los marcadores inflamatorios analizados entre hipertensos controlados y refractarios. Esta falta de diferencias puede deberse a que el análisis no está ajustado por otras variables, como años de evolución de la HTA o la afectación de órgano diana; sin embargo, el limitado tamaño muestral del grupo de los pacientes hipertensos refractarios impide realizar este tipo de subanálisis.

Tampoco encontramos diferencias en los valores de estos marcadores inflamatorios según los diversos polimorfismos genéticos estudiados. En nuestro conocimiento no hay estudios previos que hayan demostrado o analizado esta asociación. La enorme cantidad de factores que puede modificar los valores de los marcadores inflamatorios hace difícil el análisis planteado y limitan la extrapolación de los resultados.

ANÁLISIS, EN PACIENTES HIPERTENSOS, DE LA AFECTACIÓN DE ÓRGANO DIANA (HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y RETINOPATÍA HIPERTENSIVA) SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE LOS POLIMORFISMOS DE IL10-627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA-238 G>A, TNFA-308G>A, CD40-1C>T Y SEGÚN LOS VALORES DE DIVERSOS MARCADORES INFLAMATORIOS

En nuestro análisis no hemos encontrado diferencias en la distribución de genotipos o alelos de los polimorfismos de IL10 -627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA -238 G>A, TNFA -308G>A, CD40 -1C>T ni en marcadores inflamatorios, ni según la presencia o ausencia de HVI, en pacientes hipertensos.

Estos resultados no son sorprendentes si consideramos que la etiología de la HVI es multifactorial y estudios clínicos previos han mostrado que la relación entre marcadores inflamatorios e HVI es controvertida^{120,300}.

En un estudio con 35 pacientes hipertensos, aquellos con mayores masas ventriculares izquierdas no presentaban de forma consistente valores más altos de citoquinas comparados con aquellos con masa ventricular normal³⁰⁰. Sin embargo, Rosello-Lleti et al¹²⁰ analizaron la asociación de diferentes niveles de citoquinas con HVI en 251 pacientes hipertensos asintomáticos: los pacientes con HVI presentaron niveles más altos de citoquinas y además, la prevalencia de HVI era mayor en el grupo de pacientes con niveles más altos. Sin embargo, el análisis de regresión mostró que el receptor 1 de TNF α era un predictor independiente de HVI y de índice de masa ventricular izquierda pero hay que tener en cuenta que todos los pacientes estaban en tratamiento antihipertensivo y algunos de los fármacos empleados podrían modificar los niveles de citoquinas³⁰¹.

Los estudios de polimorfismos genéticos en genes relacionados con citoquinas, realizados hasta el momento, tampoco son concluyentes. Patel et al³⁰² encontraron que el polimorfismo TNFA -308G>A,



pero no el IL-6 -174G>C, se asociaba con mayor índice de masa ventricular izquierda en pacientes diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica. Losito *et al*²⁴¹ analizaron el polimorfismo IL-6 -174G>C en una cohorte de 161 pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis y encontraron que los portadores del alelo C (CC+GC) presentaban mayor índice de masa ventricular que aquellos homocigotos GG; sin embargo, la etiología de la HVI en estos pacientes puede ser distinta a la de los pacientes con HTA esencial. En este sentido, Chen *et al*²⁴⁴ no encontraron asociación entre el polimorfismo IL-6 -634C>G y la HVI en pacientes con HTA esencial exclusivamente.

Del mismo modo, en nuestro análisis no hemos encontrado diferencias en la distribución de genotipos o alelos de los polimorfismos de IL10 -627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA -238 G>A, TNFA -308G>A, CD40 -1C>T ni en marcadores inflamatorios, según la presencia o ausencia de retinopatía hipertensiva en pacientes hipertensos.

Como se ha comentado para la HVI, la etiología de la retinopatía hipertensiva es multifactorial y los análisis realizados no están ajustados por todos estos posibles factores. Además los datos disponibles sobre la relación entre marcadores inflamatorios y retinopatía hipertensiva son muy escasos. Algunos estudios han relacionado la inflamación con la retinopatía hipertensiva³⁰³, mostrando cómo el tratamiento antihipertensivo consigue disminuir la inflamación a ese nivel e incluso se ha llegado a correlacionar esta afectación con los niveles de PCR³⁰⁴. Y aunque se disponen de algunos estudios de polimorfismos y retinopatía³⁰⁵⁻³⁰⁷, ningún ensayo por el momento ha demostrado la relación entre polimorfismos genéticos de genes relacionados con las citoquinas y la retinopatía hipertensiva.



LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- La principal limitación del estudio es la dificultad de valorar la variable de respuesta (HTA), al influir sobre la misma numerosos factores, no sólo genéticos y las interacciones entre los mismos. Sin embargo, como se puede comprobar en la literatura, este problema es común a todos los estudios sobre el tema.
- Como diseño del estudio seleccionamos un estudio de casos y controles porque es el que mejor se adapta al complejo análisis del efecto de múltiples variantes genéticas que hemos realizado, aunque la extrapolación de los resultados con este tipo de diseño es limitada.
- Debido al reducido número de pacientes con datos de función renal y de recogida de orina realizada de forma correcta, no se valoró la afectación renal dentro del análisis del daño sobre órgano diana.
- Dadas las características intrínsecas a cualquier estudio que analice polimorfismos genéticos, resulta difícil generalizar a la población global los resultados obtenidos en la muestra seleccionada. En concreto, las limitaciones de los estudios de genes candidatos incluyen: el limitado poder estadístico de la mayoría de ellos, la variación entre poblaciones diferentes, la necesidad de un correcto análisis del fenotipo, el relativo escaso efecto de los genes estudiados en la prevalencia general de la HTA y la imposibilidad de realizar recomendaciones terapéuticas en base a los datos obtenidos hasta el momento. Además este tipo de estudios ignoran la epistasis, las interacciones con el medio ambiente y las variantes raras. Por tanto, en el momento actual, los estudios de genes candidatos no tienen una aplicabilidad inmediata en la práctica clínica.



~ CONCLVSiONES ~

6





6. CONCLUSIONES

CON RESPECTO A LOS OBJETIVOS GENERALES:

La población de hipertensos estudiada presenta un perfil demográfico y de factores de RCV similar al de otras series descritas a nivel nacional. La prevalencia de HVI y de retinopatía, así como el número y tipo de fármacos empleados para el tratamiento de nuestra población, son los esperables para pacientes evaluados en una unidad de HTA especializada y considerando el elevado porcentaje de pacientes hipertensos refractarios incluidos.

Existen diferencias en la distribución de los genotipos de polimorfismos de genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación entre pacientes hipertensos y sujetos no hipertensos.

Existen diferencias en la distribución de los genotipos de polimorfismos de genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación entre pacientes hipertensos refractarios y controlados.



CON RESPECTO A LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

PRIMERA.

Variaciones en el polimorfismo IL10 -627C>A predisponen a la HTA y variaciones en el polimorfismo TNFA -308 G>A predisponen a la HTA refractaria.

Sin embargo, variaciones en los polimorfismos IL12B -1188 A>C, TNFA -238G>A y CD40 -1C>T no predisponen a la HTA ni a la HTA refractaria.

SEGUNDA.

En pacientes hipertensos, no existen diferencias en los valores de diversos marcadores inflamatorios entre hipertensos controlados e hipertensos refractarios, ni según las variaciones de los polimorfismos IL10 -627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA -238 G>A, TNFA -308G>A y CD40 -1 C>T.

TERCERA.

En pacientes hipertensos, los marcadores de inflamación analizados no se relacionan con la afectación de órgano diana. Variaciones en los polimorfismos IL10 -627 C>A, IL12B -1188 A>C, TNFA -238 G>A, TNFA -308G>A y CD40 -1 C>T tampoco predisponen a la afectación de órgano diana en estos pacientes.



~ BIBLIografía ~

7





7. BIBLIOGRAFIA

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
4. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007;16:135-232.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines C. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
6. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004;164:2126-34.
7. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004;164:2113-8.
8. Russell LB, Valiyeva E, Carson JL. Effects of prehypertension on admissions and deaths: a simulation. *Arch Intern Med* 2004;164:2119-24.
9. Rudnick KV, Sackett DL, Hirst S, Holmes C. Hypertension in a family practice. *Can Med Assoc J* 1977;117:492-7.
10. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987;147:1289-93.
11. Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994;12:609-15.
12. Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988;11:1171-5.
13. Werlemann BC, Offers E, Kolloch R. [Compliance problems in therapy resistant hypertension]. *Herz* 2004;29:271-5.
14. Cushman WC, Ford CE, Einhorn PT, *et al.* Blood pressure control by drug group in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:751-60.
15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
16. Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med* 2000;107:57-60, 3-4, 7-8, 70.



17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
18. Cherry DK, Burt CW, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2001 summary. *Adv Data* 2003:1-44.
19. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
20. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.
21. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, *et al.* Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
22. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. [Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:606-12.
23. Banegas Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, de Andrés Manzano B, del Rey Calero J. [Hypertension-related mortality and arterial pressure in Spain]. *Med Clin (Barc)* 1999;112:489-94.
24. Banegas Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*.2005;22(9):353-62 2005.
25. Vega Alonso ALA, JE; Álamo Sanz, R; Lleras Muñoz, S Prevalencia de la hipertensión arterial en la población de Castilla y León. *Gaceta Sanitaria* 2008;22:330-6.
26. Botey Puig A. CPA, De la Sierra Iserte A., González Juanatey J.R., Mazón Ramos P. Hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva. In: Farreras-Rozman, ed. *Medicina Interna*. décimosexta ed. Barcelona: Elsevier; 2009:589-613.
27. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating G. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
28. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81:1077-97.
29. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434-41.
30. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
31. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
32. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23.
33. PW. W. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994;7:7S-12S.
34. MacMahon S, Peto R, Cutler J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.



35. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9.
36. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
37. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 1996;27:2020-5.
38. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, *et al.* Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001;161:1207-16.
39. Liew G, Wang JJ, Cheung N, *et al.* The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology* 2008;115:1951-6.
40. Klein R, Myers CE, Knudtson MD, *et al.* Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1019-27.
41. Smith W, Wang JJ, Wong TY, *et al.* Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2004;44:442-7.
42. Chasis H. Appreciation of the Keith, Wagener, and Barker classification of hypertensive disease. *Am J Med Sci* 1974;268:347-51.
43. Scheie HG. Retinal changes associated with hypertension and arteriosclerosis. *Ill Med J* 1952;101:126-9.
44. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1-45.
45. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
47. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
48. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión* 2005;22:5-14.
49. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, *et al.* [Control of blood pressure in Spanish hypertensive population attended in primary health-care. PRESCAP 2006 Study]. *Med Clin (Barc)* 2008;130:681-7.
50. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, *et al.* [Blood pressure control in Spanish hypertensive patients in Primary Health Care Centres. PRESCAP 2002 Study]. *Med Clin (Barc)* 2004;122:165-71.
51. Alvarez-Sala LA, Suarez C, Mantilla T, *et al.* [PREVENCAT study: control of cardiovascular risk in primary care]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:406-10.
52. A. CP. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión* 2005;22:5-14.



53. Márquez Contreras E DGJ, Luque Otero M, De Rivas Otero B, Fernández R, Sobrevuela Blázquez E. . Riesgo cardiovascular global y control de los factores de riesgo cardiovascular en una población hipertensa atendida en Atención Primaria. Estudio HICAP 2005. *Hipertensión* 2006;23:46.
54. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18:308-47.
55. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, *et al.* Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049-51.
56. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027-37.
57. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
58. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, *et al.* A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
59. Patel A, Group AC, MacMahon S, *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
60. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
61. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
62. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, *et al.* J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010;31:2897-908.
63. de la Sierra A. Main results and clinical interpretations from the TRANSCEND study. *J Hypertens Suppl* 2009;27:S22-5.
64. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
65. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
66. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
67. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
68. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.



69. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, *et al.* Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009;27:673-9.
70. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, *et al.* Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-3.
71. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, *et al.* Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296-308.
72. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev* 2009;22:93-108.
73. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
74. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.
75. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med* 1977;296:1194-200.
76. Kannel WB, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens Suppl* 1990;8:S3-8.
77. Houston MC. Nutraceuticals, vitamins, antioxidants, and minerals in the prevention and treatment of hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:396-449.
78. Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, *et al.* The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2011;27:415-33 e1-2.
79. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-34.
80. Turnbull F, Woodward M, Neal B, *et al.* Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
81. Mancia G, Zanchetti A, European Society of Hypertension-European Society of C. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008;26:164-8.
82. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124-31.
83. Symplicity HTNI, Esler MD, Krum H, *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
84. DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension* 2000;36:1083-8.
85. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol* 2009;157:527-36.



86. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
87. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
88. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:112-10.
89. Luvara G, Pueyo ME, Philippe M, *et al.* Chronic blockade of NO synthase activity induces a proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1408-16.
90. Sanz-Rosa D, Oubina MP, Cediel E, *et al.* Effect of AT1 receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: role of NF-kappaB/IkappaB system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H111-5.
91. Capers Qt, Alexander RW, Lou P, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30:1397-402.
92. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 2005;11:RA194-205.
93. Fliser D, Buchholz K, Haller H, Olmesartan EUTo, Pravastatin in I, Atherosclerosis I. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103-7.
94. Schieffer B, Bunte C, Witte J, *et al.* Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:362-8.
95. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6-11.
96. Nilsson J. CRP--marker or maker of cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1527-8.
97. Raines EW, Ferri N. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *J Lipid Res* 2005;46:1081-92.
98. Puato M, Faggini E, Favaretto E, *et al.* Prevalence of fetal-type smooth muscle cells in the media of microvessels from hypertensive patients. *Hypertension* 2004;44:191-4.
99. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension* 2005;45:426-31.
100. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118-22.
101. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005;180:189-95.
102. Yasmin, Falzone R, Brown MJ. Determinants of arterial stiffness in offspring of families with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:292-8.
103. Rattazzi M, Bennett BJ, Bea F, *et al.* Calcification of advanced atherosclerotic lesions in the innominate arteries of ApoE-deficient mice: potential role of chondrocyte-like cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1420-5.
104. Speer MY, Giachelli CM. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:63-70.



105. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005;96:717-22.
106. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:431-40.
107. Rodriguez-Iturbe B, Quiroz Y, Ferrebuz A, Parra G, Vaziri ND. Evolution of renal interstitial inflammation and NF-kappaB activation in spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol* 2004;24:587-94.
108. Rodriguez-Iturbe B, Ferrebuz A, Vanegas V, Quiroz Y, Mezzano S, Vaziri ND. Early and sustained inhibition of nuclear factor-kappaB prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:51-7.
109. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399-403.
110. Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, *et al.* Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens* 2003;21:1841-6.
111. Stumpf C, John S, Jukic J, *et al.* Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension. *J Hypertens* 2005;23:995-1000.
112. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004;17:568-73.
113. Yan JC, Ma GS, Wu ZG, Kong XT, Zong RQ, Zhan LZ. Increased levels of CD40-CD40 ligand system in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta* 2005;355:191-6.
114. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. *Stroke* 2002;33:2744-9.
115. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-51.
116. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, *et al.* Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004;44:859-65.
117. King DE, Egan BM, Mainous AG, 3rd, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:562-8.
118. Viridis A, Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Salvetti A, Taddei S. Endothelial function assessment in complicated hypertension. *Curr Pharm Des* 2008;14:1761-70.
119. Engstrom G, Janzon L, Berglund G, *et al.* Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2054-8.
120. Rosello-Lleti E, Rivera M, Martinez-Dolz L, *et al.* Inflammatory activation and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:444-50.
121. Ferroni P, Guagnano MT, Falco A, *et al.* Association of low-grade inflammation and platelet activation in patients with hypertension with microalbuminuria. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:449-55.
122. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001;19:857-61.
123. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001;104:2266-8.



124. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002;39:197-202.
125. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohruji M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003;167:73-9.
126. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Di Bello V, et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2414-9.
127. Duprez DA, Somasundaram PE, Sigurdsson G, Hoke L, Florea N, Cohn JN. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-9.
128. Davey Smith G, Lawlor DA, Harbord R, et al. Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1051-6.
129. Glowinska-Olszewska B, Tolwinska J, Urban M. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:1125-36.
130. Diaz JJ, Arguelles J, Malaga I, et al. C-reactive protein is elevated in the offspring of parents with essential hypertension. *Arch Dis Child* 2007;92:304-8.
131. Lieb W, Pencina MJ, Wang TJ, et al. Association of parental hypertension with concentrations of select biomarkers in nonhypertensive offspring. *Hypertension* 2008;52:381-6.
132. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2008;29:649-57.
133. Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Muros M, Jarque A, Herrera H, Garcia J. Association of tumor necrosis factor-alpha with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2008;26:2168-75.
134. Sardo MA, Campo S, Mandraffino G, et al. Tissue factor and monocyte chemoattractant protein-1 expression in hypertensive individuals with normal or increased carotid intima-media wall thickness. *Clin Chem* 2008;54:814-23.
135. Dauphinot V, Roche F, Kossovsky MP, et al. C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years: the Proof study. *J Hypertens* 2009;27:736-43.
136. David S, Kumpers P, Lukasz A, Kielstein JT, Haller H, Fliser D. Circulating angiotensin-2 in essential hypertension: relation to atherosclerosis, vascular inflammation, and treatment with olmesartan/pravastatin. *J Hypertens* 2009;27:1641-7.
137. Stumpf C, Jukic J, Yilmaz A, et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2009;39:31-6.
138. King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AG, 3rd, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med* 2007;167:502-6.
139. Nasca MM, Zhou JR, Welty FK. Effect of soy nuts on adhesion molecules and markers of inflammation in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2008;102:84-6.
140. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:367-74.



141. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, *et al.* Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1144-9.
142. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007;49:792-8.
143. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Ritchie JB, Criqui MH. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial. *Arch Intern Med* 2008;168:721-7.
144. Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:465-72.
145. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, *et al.* T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension* 2011;57:469-76.
146. Tinsley JH, South S, Chiasson VL, Mitchell BM. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R713-9.
147. Kinsey GR, Huang L, Vergis AL, Li L, Okusa MD. Regulatory T cells contribute to the protective effect of ischemic preconditioning in the kidney. *Kidney Int* 2010;77:771-80.
148. Kinsey GR, Sharma R, Huang L, *et al.* Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1744-53.
149. Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, Chu Y, Faraci FM. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction. *Hypertension* 2009;54:619-24.
150. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, *et al.* Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension* 2010;55:500-7.
151. Platt R. The nature of essential hypertension. *Lancet* 1959;2:55-7.
152. Pickering GW. The concept of essential hypertension. *Ann Intern Med* 1955;43:1153-60.
153. Marteau JB, Zaiou M, Siest G, Visvikis-Siest S. Genetic determinants of blood pressure regulation. *J Hypertens* 2005;23:2127-43.
154. Basson J, Simino J, Rao DC. Between candidate genes and whole genomes: time for alternative approaches in blood pressure genetics. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:46-61.
155. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;405:857-65.
156. Simino J, Rao DC, Freedman BI. Novel findings and future directions on the genetics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:500-7.
157. Hasimu B, Nakayama T, Mizutani Y, *et al.* Haplotype analysis of the human renin gene and essential hypertension. *Hypertension* 2003;41:308-12.
158. Ahmad U, Saleheen D, Bokhari A, Frossard PM. Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. *Hypertens Res* 2005;28:339-44.
159. Johnson AD, Newton-Cheh C, Chasman DI, *et al.* Association of hypertension drug target genes with blood pressure and hypertension in 86,588 individuals. *Hypertension* 2011;57:903-10.
160. Jeunemaitre X, Rigat B, Charru A, Houot AM, Soubrier F, Corvol P. Sib pair linkage analysis of renin gene haplotypes in human essential hypertension. *Hum Genet* 1992;88:301-6.
161. Fu Y, Katsuya T, Asai T, *et al.* Lack of correlation between Mbo I restriction fragment length polymorphism of renin gene and essential hypertension in Japanese. *Hypertens Res* 2001;24:295-8.



162. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1269-75.
163. Province MA, Boerwinkle E, Chakravarti A, *et al.* Lack of association of the angiotensinogen-6 polymorphism with blood pressure levels in the comprehensive NHLBI Family Blood Pressure Program. National Heart, Lung and Blood Institute. *J Hypertens* 2000;18:867-76.
164. Arfa I, Nouira S, Abid A, *et al.* Lack of association between renin-angiotensin system (RAS) polymorphisms and hypertension in Tunisian type 2 diabetics. *Tunis Med* 2010;88:38-41.
165. Fornage M, Amos CI, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation* 1998;97:1773-9.
166. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Sorensen TI, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 1997;95:2358-67.
167. Matsubara M, Suzuki M, Fujiwara T, *et al.* Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:1121-6.
168. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:63-9.
169. Castellano M, Muiesan ML, Beschi M, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism. Relationships with blood pressure and cardiovascular structure. *Hypertension* 1996;28:1076-80.
170. Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, *et al.* Genetic variants of thiazide-sensitive NaCl-cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension. *Hypertension* 2000;36:389-94.
171. Song Y, Herrera VL, Filigheddu F, *et al.* Non-association of the thiazide-sensitive Na,Cl-cotransporter gene with polygenic hypertension in both rats and humans. *J Hypertens* 2001;19:1547-51.
172. Kokubo Y, Kamide K, Inamoto N, *et al.* Identification of 108 SNPs in TSC, WNK1, and WNK4 and their association with hypertension in a Japanese general population. *J Hum Genet* 2004;49:507-15.
173. Chang PY, Zhang XG, Su XL. Lack of association of variants of the renal salt reabsorption-related genes SLC12A3 and CIC-Kb and hypertension in Mongolian and Han populations in Inner Mongolia. *Genet Mol Res* 2011;10:948-54.
174. Glorioso N, Filigheddu F, Troffa C, *et al.* Interaction of alpha(1)-Na,K-ATPase and Na,K,2Cl-cotransporter genes in human essential hypertension. *Hypertension* 2001;38:204-9.
175. Iwai N, Tago N, Yasui N, *et al.* Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population. *J Hypertens* 2004;22:1119-26.
176. Tobin MD, Tomaszewski M, Braund PS, *et al.* Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population. *Hypertension* 2008;51:1658-64.
177. Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Tomoike H. Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese. *Hypertension* 2006;48:901-7.
178. Han Y, Fan X, Sun K, *et al.* Hypertension associated polymorphisms in WNK1/WNK4 are not associated with hydrochlorothiazide response. *Clin Biochem* 2011;44:1045-9.



179. Putku M, Kepp K, Org E, *et al.* Novel polymorphic AluYb8 insertion in the WNK1 gene is associated with blood pressure variation in Europeans. *Hum Mutat* 2011;32:806-14.
180. Padmanabhan S, Menni C, Lee WK, *et al.* The effects of sex and method of blood pressure measurement on genetic associations with blood pressure in the PAMELA study. *J Hypertens* 2010;28:465-77.
181. Benjafeld AV, Katyk K, Morris BJ. Association of EDNRA, but not WNK4 or FKBP1B, polymorphisms with essential hypertension. *Clin Genet* 2003;64:433-8.
182. Busjahn A, Aydin A, Uhlmann R, *et al.* Serum- and glucocorticoid-regulated kinase (SGK1) gene and blood pressure. *Hypertension* 2002;40:256-60.
183. von Wovern F, Berglund G, Carlson J, Mansson H, Hedblad B, Melander O. Genetic variance of SGK-1 is associated with blood pressure, blood pressure change over time and strength of the insulin-diastolic blood pressure relationship. *Kidney Int* 2005;68:2164-72.
184. Jin HS, Hong KW, Lim JE, *et al.* Genetic variations in the sodium balance-regulating genes ENaC, NEDD4L, NDFIP2 and USP2 influence blood pressure and hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:15-23.
185. Zhao Q, Gu D, Hixson JE, *et al.* Common variants in epithelial sodium channel genes contribute to salt sensitivity of blood pressure: The GenSalt study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:375-80.
186. Munroe PB, Strautnieks SS, Farrall M, *et al.* Absence of linkage of the epithelial sodium channel to hypertension in black Caribbeans. *Am J Hypertens* 1998;11:942-5.
187. Wang XF, Lu XM, Lin RY, *et al.* Lack of association of functional variants in alpha-ENaC gene and essential hypertension in two ethnic groups in China. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:268-73.
188. Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, *et al.* Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens Res* 2006;29:611-9.
189. Jung J, Sun B, Kwon D, Koller DL, Foroud TM. Allelic-based gene-gene interaction associated with quantitative traits. *Genet Epidemiol* 2009;33:332-43.
190. Fava C, Montagnana M, Almgren P, *et al.* The functional variant of the CLC-Kb channel T481S is not associated with blood pressure or hypertension in Swedes. *J Hypertens* 2007;25:111-6.
191. Cwynar M, Staessen JA, Ticha M, *et al.* Epistatic interaction between alpha- and gamma-adducin influences peripheral and central pulse pressures in white Europeans. *J Hypertens* 2005;23:961-9.
192. Shin MH, Chung EK, Kim HN, *et al.* Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and essential hypertension in Korea. *J Korean Med Sci* 2004;19:812-4.
193. Niu WQ, Zhang Y, Ji KD, Gao PJ, Zhu DL. Lack of association between alpha-adducin G460W polymorphism and hypertension: evidence from a case-control study and a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2010;24:467-74.
194. Tikhonoff V, Kuznetsova T, Stolarz K, *et al.* beta-Adducin polymorphisms, blood pressure, and sodium excretion in three European populations. *Am J Hypertens* 2003;16:840-6.
195. Kato N, Miyata T, Tabara Y, *et al.* High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet* 2008;17:617-27.
196. Sharma P, Hingorani A, Jia H, *et al.* Positive association of tyrosine hydroxylase microsatellite marker to essential hypertension. *Hypertension* 1998;32:676-82.



197. Jindra A, Jachymova M, Horky K, *et al.* Association analysis of two tyrosine hydroxylase gene polymorphisms in normotensive offspring from hypertensive families. *Blood Press* 2000;9:250-4.
198. Lu Y, Zhu H, Wang X, *et al.* Effects of dopamine receptor type 1 and Gs protein alpha subunit gene polymorphisms on blood pressure at rest and in response to stress. *Am J Hypertens* 2006;19:832-6.
199. Beige J, Bellmann A, Sharma AM, Gessner R. Ethnic origin determines the impact of genetic variants in dopamine receptor gene (DRD1) concerning essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:1184-7.
200. Orun O, Nacar C, Cabadak H, *et al.* Investigation of the association between dopamine D1 receptor gene polymorphisms and essential hypertension in a group of Turkish subjects. *Clin Exp Hypertens* 2011;33:418-21.
201. Thomas GN, Critchley JA, Tomlinson B, Cockram CS, Chan JC. Relationships between the taql polymorphism of the dopamine D2 receptor and blood pressure in hyperglycaemic and normoglycaemic Chinese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:605-11.
202. Htun NC, Miyaki K, Song Y, Ikeda S, Shimbo T, Muramatsu M. Association of the catechol-O-methyl transferase gene Val158Met polymorphism with blood pressure and prevalence of hypertension: interaction with dietary energy intake. *Am J Hypertens* 2011;24:1022-6.
203. Abe M, Wu Z, Yamamoto M, *et al.* Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphism with hypertension through interaction with fasting plasma glucose in Japanese. *Hypertens Res* 2005;28:215-21.
204. Martinez Cantarin MP, Ertel A, Deloach S, *et al.* Variants in genes involved in functional pathways associated with hypertension in African Americans. *Clin Transl Sci* 2010;3:279-86.
205. Staessen JA, Kuznetsova T, Zhang H, *et al.* Blood pressure and renal sodium handling in relation to genetic variation in the DRD1 promoter and GRK4. *Hypertension* 2008;51:1643-50.
206. Lou Y, Liu J, Huang Y, *et al.* A46G and C79G polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene (ADRB2) and essential hypertension risk: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2010;33:1114-23.
207. Gu D, Ge D, Snieder H, *et al.* Association of alpha1A adrenergic receptor gene variants on chromosome 8p21 with human stage 2 hypertension. *J Hypertens* 2006;24:1049-56.
208. Freitas SR, Pereira AC, Floriano MS, Mill JG, Krieger JE. Association of alpha1a-adrenergic receptor polymorphism and blood pressure phenotypes in the Brazilian population. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:40.
209. Xie HG, Kim RB, Stein CM, Gainer JV, Brown NJ, Wood AJ. Alpha1A-adrenergic receptor polymorphism: association with ethnicity but not essential hypertension. *Pharmacogenetics* 1999;9:651-6.
210. Peng Y, Xue H, Luo L, Yao W, Li R. Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor gene are associated with essential hypertension in Chinese. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1227-31.
211. Gjesing AP, Andersen G, Albrechtsen A, *et al.* Studies of associations between the Arg389Gly polymorphism of the beta1-adrenergic receptor gene (ADRB1) and hypertension and obesity in 7677 Danish white subjects. *Diabet Med* 2007;24:392-7.
212. Ringel J, Kreutz R, Distler A, Sharma AM. The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is associated with hypertension in men with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2000;13:1027-31.
213. Kitsios GD, Zintzaras E. Synopsis and data synthesis of genetic association studies in hypertension for the adrenergic receptor family genes: the CUMAGAS-HYPERT database. *Am J Hypertens* 2010;23:305-13.



214. Jemaa R, Kallel A, Sediri Y, *et al.* Association between -786TC polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in the Tunisian population. *Exp Mol Pathol* 2011;90:210-4.
215. Barath A, Endreffy E, Bereczki C, *et al.* Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension. *Acta Physiol Hung* 2007;94:49-66.
216. Kato N, Sugiyama T, Morita H, *et al.* Lack of evidence for association between the endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension. *Hypertension* 1999;33:933-6.
217. Banno M, Hanada H, Kamide K, *et al.* Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res* 2007;30:513-20.
218. Panoulas VF, Douglas KM, Smith JP, *et al.* Polymorphisms of the endothelin-1 gene associate with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Endothelium* 2008;15:203-12.
219. Wiltshire S, Powell BL, Jennens M, *et al.* Investigating the association between K198N coding polymorphism in EDN1 and hypertension, lipoprotein levels, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Hum Genet* 2008;123:307-13.
220. Rahman T, Baker M, Hall DH, Avery PJ, Keavney B. Common genetic variation in the type A endothelin-1 receptor is associated with ambulatory blood pressure: a family study. *J Hum Hypertens* 2008;22:282-8.
221. Teh LK, Zahri MK, Zakaria ZA, Ismail R, Salleh MZ. Mutational analysis of CYP2C8 in hypertensive patients using denaturing high performance liquid chromatography. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:723-8.
222. Dreisbach AW, Japa S, Sigel A, *et al.* The Prevalence of CYP2C8, 2C9, 2J2, and soluble epoxide hydrolase polymorphisms in African Americans with hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1276-81.
223. Panoulas VF, Douglas KM, Smith JP, *et al.* Transforming growth factor-beta1 869T/C, but not interleukin-6 -174G/C, polymorphism associates with hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:113-8.
224. He F, Zhao D, Deng F, *et al.* Association of TGF-beta1 gene polymorphisms in exon1 and blood levels with essential hypertension. *Blood Press* 2010;19:225-33.
225. Girndt M, Kohler H. Interleukin-10 (IL-10): an update on its relevance for cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1976-9.
226. Timasheva YR, Nasibullin TR, Zakirova AN, Mustafina OE. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. *Biochem Genet* 2008;46:64-74.
227. Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Gilvarry E, Day CP. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut* 2000;46:540-5.
228. Bergholdt R, Ghandil P, Johannesen J, *et al.* Genetic and functional evaluation of an interleukin-12 polymorphism (IDDM18) in families with type 1 diabetes. *J Med Genet* 2004;41:e39.
229. Morahan G, Huang D, Ymer SI, *et al.* Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nat Genet* 2001;27:218-21.
230. Li YY. Tumor necrosis factor-alpha g308alpha gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants. *PLoS One* 2012;7:e35408.



231. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009;229:152-72.
232. Ferroni P, Guadagni F. Soluble CD40L and its role in essential hypertension: diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008;8:194-202.
233. Li Y, Tian CX, Wang M, Xia ZE. [Correlation of CD40 gene polymorphisms with acute coronary syndrome, hypertension and diabetes]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:690-4.
234. Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, *et al.* Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension* 2008;51:1651-7.
235. Cruz-Gonzalez I, Corral E, Sanchez-Ledesma M, Sanchez-Rodriguez A, Martin-Luengo C, Gonzalez-Sarmiento R. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:35.
236. Cruz-Gonzalez I, Corral E, Sanchez-Ledesma M, Sanchez-Rodriguez A, Martin-Luengo C, Gonzalez-Sarmiento R. An association between resistant hypertension and the null GSTM1 genotype. *J Hum Hypertens* 2009;23:556-8.
237. G W. Harrison: *Principios de Medicina Interna*: McGraw Hill Interamericana; 2001.
238. Ehret GB. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:17-25.
239. Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *J Hum Hypertens* 2003;17:223-30.
240. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001;22:2243-52.
241. Losito A, Kalidas K, Santoni S, Jeffery S. Association of interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:616-22.
242. Jeng JR, Wang JH, Liu WS, *et al.* Association of interleukin-6 gene G-174C polymorphism and plasma plasminogen activator inhibitor-1 level in Chinese patients with and without hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:517-22.
243. Pola R, Flex A, Gaetani E, Pola P, Bernabei R. The -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and essential hypertension in an elderly Italian population. *J Hum Hypertens* 2002;16:637-40.
244. Chen F, Guo J, Gao SP, *et al.* Interleukin-6 -634C>G polymorphism in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *Mol Med Report* 2011;4:283-9.
245. Tanaka C, Mannami T, Kamide K, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. *Hypertens Res* 2005;28:35-41.
246. Zamani P, Ganz P, Libby P, *et al.* Relationship of antihypertensive treatment to plasma markers of vascular inflammation and remodeling in the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis study. *Am Heart J* 2012;163:735-40.
247. Wong LY, Leung RY, Ong KL, Cheung BM. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene -572C>G polymorphism in subjects with and without hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:875-82.
248. Llisterri Caro JL, Rodriguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, *et al.* [Blood pressure control in hypertensive Spanish population attended in primary care setting. The PRESCAP 2010 study]. *Med Clin (Barc)* 2012;139:653-61.



249. Felip AP, E; Davins, J; Coca, A. Perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes atendidos en las Unidades de Hipertensión eapañolas. Resultados del estudio QUALIHTA. *Hipertensión (Madr)* 2006;24:4-10.
250. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, *et al.* Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012;30:1211-6.
251. de Vries SO, Heesen WF, Beltman FW, *et al.* Prediction of the left ventricular mass from the electrocardiogram in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:974-8.
252. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens* 2012;30:2066-73.
253. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A, Italian Society of H. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens* 2012;26:343-9.
254. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:319-24.
255. Fillatreau S, Gray D, Anderton SM. Not always the bad guys: B cells as regulators of autoimmune pathology. *Nat Rev Immunol* 2008;8:391-7.
256. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765.
257. Williams LM, Ricchetti G, Sarma U, Smallie T, Foxwell BM. Interleukin-10 suppression of myeloid cell activation--a continuing puzzle. *Immunology* 2004;113:281-92.
258. Gunnett CA, Heistad DD, Berg DJ, Faraci FM. IL-10 deficiency increases superoxide and endothelial dysfunction during inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1555-62.
259. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* 2012;32:23-63.
260. Hamidullah, Changkija B, Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:11-21.
261. Willerson JT, Yeh ET, Perin EC. Cytokine profile and ST-elevation myocardial infarction. *Circ Res* 2012;111:1256-7.
262. Koch W, Kastrati A, Bottiger C, Mehilli J, von Beckerath N, Schomig A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;159:137-44.
263. Xue H, Lin B, An J, Zhu Y, Huang G. Interleukin-10-819 promoter polymorphism in association with gastric cancer risk. *BMC Cancer* 2012;12:102.
264. Di Bona D, Rizzo C, Bonaventura G, Candore G, Caruso C. Association between interleukin-10 polymorphisms and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012;29:751-9.
265. Park HK, Kim DH, Yun DH, Ban JY. Association between IL10, IL10RA, and IL10RB SNPs and ischemic stroke with hypertension in Korean population. *Mol Biol Rep* 2013;40:1785-90.
266. Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:44-9.



267. Rico MJ, Matar P, Scharovsky OG. Modulation of IL-10/IL-10R expression by mafosfamide, a derivative of 4-hydroxycyclophosphamide, in a rat B-cell lymphoma. *Biocell* 2012;36:91-5.
268. Del Vecchio M, Bajetta E, Canova S, *et al.* Interleukin-12: biological properties and clinical application. *Clin Cancer Res* 2007;13:4677-85.
269. Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2013.
270. Li LJ, Pan XM, Sima X, *et al.* Interactions of interleukin-12A and interleukin-12B polymorphisms on the risk of intracranial aneurysm. *Mol Biol Rep* 2012;39:11217-23.
271. Zhou L, Yao F, Luan H, *et al.* Functional polymorphisms in the interleukin-12 gene contribute to cancer risk: evidence from a meta-analysis of 18 case-control studies. *Gene* 2012;510:71-7.
272. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:163-7.
273. Martens FM, Rabelink TJ, op 't Roodt J, de Koning EJ, Visseren FL. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. *Eur Heart J* 2006;27:1605-9.
274. Bogdanski P, Kujawska-Luczak M, Lacki J, Pupek-Musialik D. [Evaluation of selected interleukins, tumor necrosis factor, insulin and leptin in obese patients with hypertension]. *Pol Merkur Lekarski* 2003;15:347-9; discussion 9-51.
275. Mazor R, Itzhaki O, Sela S, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha: a possible priming agent for the polymorphonuclear leukocyte-reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase in hypertension. *Hypertension* 2010;55:353-62.
276. Yee LJ, Tang J, Herrera J, Kaslow RA, van Leeuwen DJ. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. *Genes Immun* 2000;1:386-90.
277. Sookoian S, Garcia SI, Gianotti TF, Dieuzeide G, Gonzalez CD, Pirola CJ. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2005;18:1271-5.
278. Li CQ WF, Wang YG. The Association of the TNF-a Gene of G- 308A Genotypes in Chinese hyperuricemia patients and cardiovascular risk factors. *Molecular Cardiology of China* 2010;10:29-32.
279. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Coeli-Lacchini FB, Junior HM, Tanus-Santos JE. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with hypertension and responsiveness to antihypertensive drug therapy. *Gene* 2013;515:391-5.
280. Lacchini R, Figueiredo VN, Demacq C, *et al.* MDR-1 C3435T polymorphism may affect blood pressure in resistant hypertensive patients independently of its effects on aldosterone release. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012.
281. Yugar-Toledo JC, Martin JF, Krieger JE, *et al.* Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen, and endothelial nitric oxide synthase genes. *DNA Cell Biol* 2011;30:555-64.
282. Magen E, Feldman A, Cohen Z, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells, Th1/Th2/Th17-related cytokines, and endothelial dysfunction in resistant hypertension. *Am J Med Sci* 2010;339:117-22.
283. Venegas-Pont M, Manigrasso MB, Grifoni SC, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2010;56:643-9.



- 284.** Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, *et al.* Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007;204:2449-60.
- 285.** Day CP, Grove J, Daly AK, Stewart MW, Avery PJ, Walker M. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism and decreased insulin resistance. *Diabetologia* 1998;41:430-4.
- 286.** Liu Q, Su WZ, Shan YL, *et al.* [Meta-analysis of association of tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta gene polymorphisms with Pneumoconiosis]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2012;30:587-92.
- 287.** Zheng MH, Xiao DD, Lin XF, *et al.* The tumour necrosis factor-alpha-238A allele increases the risk of chronic HBV infection in European populations. *J Viral Hepat* 2012;19:e11-7.
- 288.** Choudhuri S, Mandal LK, Paine SK, *et al.* Role of hyperglycemia-mediated erythrocyte redox state alteration in the development of diabetic retinopathy. *Retina* 2013;33:207-16.
- 289.** Vakkalanka RK, Woo C, Kirou KA, Koshy M, Berger D, Crow MK. Elevated levels and functional capacity of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus sera. *Arthritis Rheum* 1999;42:871-81.
- 290.** Faure GC, Bensoussan-Lejzerowicz D, Bene MC, Aubert V, Leclere J. Coexpression of CD40 and class II antigen HLA-DR in Graves' disease thyroid epithelial cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:212-5.
- 291.** Tamura N, Kobayashi S, Kato K, *et al.* Soluble CD154 in rheumatoid arthritis: elevated plasma levels in cases with vasculitis. *J Rheumatol* 2001;28:2583-90.
- 292.** Yan J, Wang C, Du R, Liu P, Chen G. Association analysis of CD40 gene polymorphism with acute coronary syndrome. *Clin Exp Med* 2010;10:253-8.
- 293.** Yellin MJ, Brett J, Baum D, *et al.* Functional interactions of T cells with endothelial cells: the role of CD40L-CD40-mediated signals. *J Exp Med* 1995;182:1857-64.
- 294.** Kiener PA, Moran-Davis P, Rankin BM, Wahl AF, Aruffo A, Hollenbaugh D. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes. *J Immunol* 1995;155:4917-25.
- 295.** Urbich C, Dernbach E, Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002;106:981-6.
- 296.** Tian C, Qin W, Li L, Zheng W, Qiu F. A common polymorphism in CD40 Kozak sequence (-1C/T) is associated with acute coronary syndrome. *Biomed Pharmacother* 2010;64:191-4.
- 297.** Morillas P, de Andrade H, Castillo J, *et al.* Inflammation and apoptosis in hypertension. Relevance of the extent of target organ damage. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:819-25.
- 298.** Keskin O, Ulusoy RE, Kalemoglu M, *et al.* White blood cell count and C-reactive protein predict short-term prognosis in acute myocardial infarction. *J Int Med Res* 2004;32:646-54.
- 299.** Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, *et al.* Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press* 2012;21:31-8.
- 300.** Leibowitz D, Planer D, Ben-Ivgy F, Weiss AT, Bursztyn M. Tumor necrosis factor and interleukin-6 levels in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *Blood Press* 2005;14:21-4.
- 301.** Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:735-9.



302. Patel R, Lim DS, Reddy D, *et al.* Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:2369-77.
303. Silva KC, Pinto CC, Biswas SK, de Faria JB, de Faria JM. Hypertension increases retinal inflammation in experimental diabetes: a possible mechanism for aggravation of diabetic retinopathy by hypertension. *Curr Eye Res* 2007;32:533-41.
304. Coban E, Nizam I, Topal C, Akar Y. The association of low-grade systemic inflammation with hypertensive retinopathy. *Clin Exp Hypertens* 2010;32:528-31.
305. Ravera M, Viazzi F, Berruti V, *et al.* 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and early organ damage in primary hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:371-6.
306. Kulah E, Dursun A, Acikgoz S, *et al.* The relationship of target organ damage and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with vitamin D receptor gene fok-I polymorphism in essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:344-50.
307. Baris N, Akdeniz B, Ozerkan F, Onder RM, Akarca U, Guneri S. The relationship between hypertensive retinopathy and Angiotensin converting enzyme gene polymorphism. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006;6:57-61.



~ ANEXO ~

8





8. ANEXO

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO: POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

➤ **Objetivo del estudio:**

El estudio tiene como objetivo investigar la relación de diversos polimorfismos genéticos y la HTA.

➤ **Introducción:**

Usted está siendo tratada en esta Unidad por padecer de HTA (HTA). En la mayoría de los casos la HTA no está causada por un único factor identificable, y entonces hablamos de HTA primaria o esencial. Actualmente se considera que la HTA primaria está causada por una interacción entre factores medioambientales y factores genéticos.

El objeto de este estudio es la de analizar la relación entre diversos polimorfismos genéticos y la presencia de HTA. Los estudios sobre polimorfismos genéticos comparan la presencia de un marcador genético en individuos que padecen una determinada enfermedad, con respecto a la prevalencia de ese marcador en una población control. El avance en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de la HTA permitirá su tratamiento más efectivo.

➤ **Participación del sujeto**

Si usted consiente su participación en el estudio se extraerá en el momento de la consulta, y una sola ocasión, sangre periférica (5 ml) para la determinación de diversos polimorfismos genéticos.

**EN CUALQUIER MOMENTO USTED PUEDE NEGARSE A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.
SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO EN NINGÚN CASO CAMBIARÁ SU TRATAMIENTO.
TODA LA INFORMACIÓN OBTENIDA SERÁ CONFIDENCIAL.**



Consentimiento

He sido informado verbalmente por el Dr/Dra. _____ de las características de este estudio y he leído el consentimiento informado. Doy mi consentimiento para la inclusión en el estudio antes detallado.

Nombre y apellidos del paciente: _____

Nombre y apellidos del tutor o representante legal (en su defecto) _____

DNI _____

Fecha y firma

Salamanca a _____ de _____ de 20____

