



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIDAD DE MEDICINA MOLECULAR**

TESIS DOCTORAL

Caracterización genotípica de SNPs de PPAR γ ,
endotelina, VAV-3, IL-10, IL-12B y GNB3, asociados
a factores clínicos y bioquímicos como predictores de
la evolución de la hipertensión arterial

José Ángel Martín Oterino
2016



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIDAD DE MEDICINA MOLECULAR**

Caracterización genotípica de SNPs de PPAR γ , endotelina, VAV-3,
IL-10, IL-12B y GNB3, asociados a factores clínicos y bioquímicos
como predictores de la evolución de la hipertensión arterial

TESIS DOCTORAL

José Ángel Martín Oterino

Directores

Prof. Rogelio González Sarmiento
Prof. Francisco Javier Martín Vallejo

2016



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

El Dr. D. Rogelio González Sarmiento, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y el Dr. D. Francisco Javier Martín Vallejo, Profesor del Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Caracterización genotípica de SNPs de PPAR γ , endotelina, VAV-3, IL-10, IL-12B y GNB3, asociados a factores clínicos y bioquímicos como predictores de la evolución de la hipertensión arterial”, que presenta el licenciado en Medicina y Cirugía D. José Ángel Martín Oterino, ha sido realizado bajo su dirección y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para ser presentado ante el tribunal correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca, a 14 de diciembre de 2015.

Rogelio González Sarmiento

Francisco Javier Martín Vallejo

A mi padre,
porque su recuerdo siempre me evocará qué significa ser médico

A mi madre,
por su cariño, dedicación y entrega

A Paloma,
porque no hay nada más bello que compartir una vida

A mis hijos, Paloma y Pedro,
porque son el verdadero legado

A mis residentes,
porque disfruté de su aprendizaje y me enriquecí con ellos

AGRADECIMIENTOS



Han sido muchos años, quizá demasiados, detrás de este pequeño sueño que, por fin, se hace realidad.

Muchas han sido las personas que han contribuido a que la realización de este trabajo haya sido posible. Por ello, mi agradecimiento sincero y profundo va dirigido:

Al Dr. Rogelio González Sarmiento, por su ofrecimiento a ayudarme, su confianza y, sobre todo, su amistad desde hace muchos años, ya que su insistencia para que persistiera en la realización de una tesis doctoral ha tenido su fruto.

Al Dr. Ángel Sánchez Rodríguez, porque bajo su dirección inicié mi formación como médico internista, aprendiendo que es necesario seguir estudiando siempre para combatir la enfermedad, sin perder de vista nunca la esencia de la medicina, los enfermos.

A todos los médicos de los que aprendí, porque de cada uno guardo un recuerdo que me pinta una sonrisa entrañable.

A los residentes con los que he compartido tanto, y que siempre me han alentado a que siguiera en este empeño, especialmente a Isabel, ya que sin su apoyo incondicional, su esfuerzo desinteresado y su tesón, esta tesis no habría sido posible, sin olvidarme de Esther, Noelia, Pablo, Ana, Ángela, María y Sara.

A mis compañeros de trabajo, Pepa, Juan Carlos, Marisa y Mon, con los que tantas horas he compartido en el hospital como compañeros, aliados y, sobre todo, amigos.

A las enfermeras de la sexta del Clínico, con un recuerdo especial a Carmen, maravillosa supervisora, y a las de la octava del Vega, especialmente a Maite, Lourdes e Inma, porque han sido muchos años recibiendo su cariño, y a M^a Cruz y Rosa, porque su colaboración en la unidad de HTA-RV ha sido imprescindible para llevar adelante este objetivo.

Al Dr. Javier Martín Vallejo, porque su amabilidad y disposición me han facilitado mucho el desarrollo de este trabajo y me han mostrado la belleza de otro tipo de “árboles”.

A Ricardo, por su inestimable ayuda para que el trabajo experimental en el laboratorio fuese agradable y eficaz.

A Chus, por su colaboración en todo aquello que necesitase en el procesado de las muestras.

A mi familia, porque nada será suficiente para suplir mis ausencias con ellos.

A ellos, y a todos los que, de una u otra manera, me siguen haciendo disfrutar de la medicina,

GRACIAS

Índice



ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	19
INTRODUCCIÓN	27
A- La HTA como enfermedad	29
A.1- Epidemiología de las enfermedades vasculares	29
A.2- Definición de HTA	31
A.3- Epidemiología de la HTA	31
A.3.1- Incidencia y prevalencia de la HTA	31
A.3.2- Morbimortalidad asociada a la HTA. Carga sanitaria global	32
A.4- Medición de la PA	35
A.4.1- Medición de la PA en consulta	35
A.4.2- Automedida de la PA	36
A.4.3- Medición ambulatoria de la PA	36
A.5- Patogenia de la HTA	38
A.5.1- Mecanismos patogénicos	38
A.5.2- Interacción entre los distintos mecanismos patogénicos	40
A.5.3- Implicaciones clínico-terapéuticas de la patogenia de la HTA	41
A.6- Grado de control de la HTA	43
A.6.1- Factores determinantes del mal control de la HTA	44
A.6.1.1- Inercia clínica	44
A.6.1.2- HTA resistente o refractaria	45
A.6.1.3- HTA de difícil control	46
B- La HTA en el conjunto de FRV	47
B.1- Etiopatogenia y Fisiopatología común del los FRV	48
B.2- Asociación de FRV	50
B.3- Medición del riesgo vascular	53
B.4- Nuevos biomarcadores de riesgo vascular	56
C- Genética e HTA	58
C.1- Introducción a los estudios genéticos	58
C.1.1- Análisis de ligamiento	58
C.1.2- Análisis de asociación	58
C.2- Desarrollo de la genética en la HTA	59
C.3- Proteínas y genes seleccionados	61
C.3.1- PPAR γ	61
C.3.1.1- Características estructurales y biosíntesis	61
C.3.1.2- Localización	62
C.3.1.3- Función	62
C.3.1.4- Importancia de PPAR γ en la HTA y otros FRV	63
C.3.2- Endotelina	64
C.3.2.1- Características estructurales y biosíntesis	64
C.3.2.2- Localización	67
C.3.2.3- Función	67
C.3.2.4- Importancia de Endotelina en la HTA y otros FRV	68
C.3.3- VAV-3	69
C.3.3.1- Características estructurales y biosíntesis	69
C.3.3.2- Localización	70
C.3.3.3- Función	70
C.3.3.4- Importancia de VAV en la HTA y otros FRV	71
C.3.4- Interleucina 10	72
C.3.4.1- Características estructurales y biosíntesis	72
C.3.4.2- Localización	73
C.3.4.3- Función	73
C.3.4.4- Importancia de IL-10 en la HTA y otros FRV	74
C.3.5- Interleucina 12B	75
C.3.5.1- Características estructurales y biosíntesis	75
C.3.5.2- Localización	75

C.3.5.3- Función	75
C.3.5.4- Importancia de IL-12B en la HTA y otros FRV	76
C.3.6- GNB3	77
C.3.6.1- Características estructurales y biosíntesis	77
C.3.6.2- Localización	78
C.3.6.3- Función	78
C.3.6.4- Importancia de GNB3 en la HTA y otros FRV	78
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	81
A- Justificación del estudio	83
B- Hipótesis	85
C- Objetivos	87
C.1- Objetivo general	87
C.2- Objetivos específicos	87
PACIENTES Y MÉTODOS	89
A- Tipo de estudio	91
B- Pacientes	91
B.1- Selección de pacientes	91
B.2- Variables clínicas	91
B.3- Variables analíticas	94
B.4- Variables genéticas	94
C- Metodología	95
C.1- Clasificación de los pacientes	95
C.2- Medición de la PA	96
C.2.1- Medición clínica en consulta	96
C.2.2- Medición ambulatoria de 24 h	96
C.3- Asilamiento del DNA de alto peso molecular	96
C.3.1- Obtención de muestras de sangre periférica	96
C.3.2- Obtención de células mononucleadas de sangre periférica	96
C.3.3- Aislamiento del DNA total de alto peso molecular	97
C.3.4- Purificación del DNA	97
C.4- Cuantificación del ADN	97
C.5- Discriminación alélica mediante PCR a tiempo real con sondas Taqman	98
C.6- Descripción de los polimorfismos	101
C.7- Método estadístico	101
RESULTADOS	105
A- Caracterización de la cohorte	107
A.1- Edad, género y años de evolución de la HTA	107
A.2- Grado de control de la PA	108
A.2.1- Medición clínica	108
A.2.2- Medición por MAPA 24h	109
A.2.3- Concordancia en las mediciones de PA por clínica y por MAPA	109
A.3- Factores de riesgo vascular	110
A.3.1- Tipo de FRV	110
A.3.2- Número de FRV	111
A.4- Daño orgánico asintomático	113
A.4.1.- Tipo de DOA	113
A.4.2.- Número de DOA	113
A.5- Enfermedad vascular establecida	114
A.6- Distribución del RV	114
A.7- Consumo de fármacos	115

A.7.1- Número de antihipertensivos	115
A.7.2- Potencia de antihipertensivos	115
A.8- Distribución de los SNPs de los genes estudiados	116
B- Clasificación de la cohorte según evolución de la HTA	117
B.1- Número de antihipertensivos	117
B.2- Potencia de antihipertensivos	118
C- Contraste de asociación entre variables clínicas con la evolución de la HTA	119
C.1- Edad	119
C.2- Sexo	119
C.3- Edad tomada como FRV, ajustada al género	120
C.4- Años de evolución de HTA al inicio	120
C.5- Tabaquismo	121
C.6- Dislipemia	121
C.7- Glucemia alterada en ayunas	121
C.8- Obesidad	122
C.9- Obesidad abdominal	122
C.10- Historia familiar	122
C.11- Diabetes	123
C.12- N° de FRV iniciales	123
C.13- N° de DOA inicial	123
D- Contraste de asociación entre SNPs con la evolución de la HTA	124
D.1- Análisis del riesgo del polimorfismo IL-12B. Medición clínica	124
D.1.1.- Frecuencias de genotipos y alelos	124
D.1.2.- Análisis según modelos de herencia	125
D.2- Análisis del riesgo del polimorfismo IL-12B. Medición por MAPA	126
D.2.1.- Frecuencias de genotipos y alelos	126
D.2.2.- Análisis según modelos de herencia	127
E- Interacción entre SNP de IL-12B con variables clínicas	128
E.1- Análisis de clasificación mediante medición clínica de PA	128
E.2- Análisis de clasificación mediante medición por MAPA	130
DISCUSIÓN	133
A- Aspectos clínicos	135
B- Discusión del método de clasificación de los pacientes	138
C- Aspectos relativos al método de medida de la PA	139
D- Interacción de las variables clínicas con la evolución de la HTA	141
E- Interacción de los genes estudiados en la evolución de la HTA	146
F- Interacción de IL-12B con las variables clínicas en la evolución de la HTA	153
G- Limitaciones del estudio	155
H- Directrices para futuros estudios	156
CONCLUSIONES	157
BIBLIOGRAFÍA	161
ANEXOS	187
Anexo 1- Consentimiento informado del BIOBANCO	189
Anexo 2- Tablas descriptivas de la cohorte	193
Anexo 3- Tablas de contrastes	195

Glosario de abreviaturas



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo

ACV: accidente cerebrovascular

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

AIT: accidente isquémico transitorio

AMP: adenosín monofosfato

ANOVA: análisis de la varianza

ANP: traducc. del inglés, péptido natriurético atrial o tipo A

AP 1: activador proteína 1

Apo-B: apoproteína B

ARAI: antagonista del receptor de la angiotensina II

AT1: receptor tipo 1 de la angiotensina II

ATI: angiotensina I

ATII: angiotensina II

ATP: adenosín trifosfato

AVAD: años de vida ajustados en función de la discapacidad

AMPA: automedida de la presión arterial

BB: betabloqueante

Big-ET-1: Big-endotelina 1

BNP: traducc. del inglés, péptido natriurético cerebral o tipo B

CA: calcioantagonista

CART: traducc. del inglés, árbol de clasificación y regresión

CH: traducc. del inglés, dominio homólogo de calponina

CIAA: traducc. del inglés, cloroformo/alcohol isoamílico

CNP: traducc. del inglés, péptido natriurético tipo C

Col: colesterol

Cr: creatinina

DBD: traducc. del inglés, dominio de unión al DNA

ddH₂O: agua bidestilada

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DM2: diabetes mellitus tipo 2

DNA: traducc. del inglés, ácido desoxirribonucleico

DOA: daño orgánico asintomático

ECA: enzima convertidora de angiotensina

ECE: enzima convertidora de endotelina

ECG: electrocardiograma

EDTA: traducc. del inglés, ácido etilendiaminotetraacético

ET: endotelina

FATP-1: traducc. del inglés, proteína transportadora de ácidos grasos tipo 1

FRV: factor o factores de riesgo vascular

GAA: glucemia alterada en ayunas

GABA: traducc. del inglés, ácido gamma-amino butírico

GCSF: traducc. del inglés, factor estimulador de colonias de granulocitos

GDP: guanosina difosfato

GEF: traducc. del inglés, factor de intercambio de nucleótidos

GLUT4: traducc. del inglés, transportador de glucosa tipo 4

GNB3: traducc. del inglés, proteína de unión al nucleótido de guanina

GPCR: traducc. del inglés, receptores acoplados a la proteína G

GPx: glutatión peroxidasa

GSH: glutatión reductasa

GTP: guanosín trifosfato

GWAS: traducc. del inglés, estudios de asociación completa del genoma

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL-C, HDL-col: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

HTR: hipertensión arterial resistente o refractaria

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IAM: infarto agudo de miocardio

ICAM-1: traducc. del inglés, molécula de adhesión intercelular tipo 1

IECA: inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina

IFN: interferón

IL: interleucina

ITB: índice tobillo-brazo

LBD: traducc. del inglés, dominio de unión al ligando

LES: lupus eritematoso sistémico

LD: traducc. del inglés, desequilibrios de ligamento

LDL-C, LDL-col: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad

LDL-ox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas

Lp(a): lipoproteína (a)

LPL: lipoproteínlipasa

MAPA: medición ambulatoria de la presión arterial

MAPK: traducc. del inglés, proteína quinasa activada por mitógenos

M-CSF: traducc. del inglés, factor estimulante de las colonias de macrófagos

MCP 1: traducc. del inglés, proteína 1 quimiotáctica de monocitos

MHC: traducc. del inglés, complejo mayor de histocompatibilidad

MMP: traducc. del inglés, metaloproteinasa de la matriz extracelular

MRFIT: traducc. del inglés, Multiple Risk Factor Intervention Trial

mRNA: traducc. del inglés, RNA mensajero

NADPH+: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NCEP-ATP III: traducc. del inglés, Programa nacional de educación para el colesterol – III Panel del tratamiento para adultos

NF- κ B: traducc. del inglés, factor de transcripción nuclear κ B

NK: traducc. del inglés, células, respuesta o linfocitos asesinos naturales

NHANES: traducc. del inglés, National Health and Nutrition Examination Survey

NO: traducc. del inglés, óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAI-1: traducc. del inglés, inhibidor 1 del activador tisular de plasminógeno

PAS: presión arterial sistólica

PCR: proteína C reactiva; traducc. del inglés, reacción en cadena de la polimerasa

PECAM-1: traducc. del inglés, molécula de adhesión plaqueto-endotelial

PGE2: prostaglandina E2

PGF2 α : prostaglandina F2 α

PGI2: prostaciclina I2

PI3-K: traducc. del inglés, fosfatidil inositol 3 quinasa

PKC: traducc. del inglés, proteína quinasa C

PPAR: traducc. del inglés, receptores activadores de la proliferación de peroxisomas

PPRE: traducc. del inglés, elementos de respuesta al proliferador de peroxisoma

RBP4: traducc. del inglés, proteína 4 de unión al retinol

RCV: riesgo cardiovascular

RIC: rango intercuartílico

RNA: traducc. del inglés, ácido ribonucleico

RV: riesgo vascular

SDS: traducc. del inglés, dodecil sulfato sódico

SEA: sociedad europea de Aterosclerosis

SEC: Sociedad Europea de Cardiología

SEH: Sociedad Europea de Hipertensión

SIH: Sociedad Internacional de Hipertensión

SHR: traducc. del inglés, ratas espontáneamente hipertensas

SM: síndrome metabólico

SNP: polimorfismo de nucleótido simple

SNS: sistema nervioso simpático

SOD: superóxido dismutasa

SOG: sobrecarga oral de glucosa

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

STRs: repeticiones cortas en tándem

TG: triglicéridos

TFGe: tasa de filtrado glomerular efectivo

Th1 ó 2: traducc. del inglés, respuesta o linfocitos T cooperadores 1 ó 2

TNF- α : traducc. del inglés, factor de necrosis tumoral α

t-PA: traducc. del inglés, activador tisular del plasminógeno

TZD: tiazolidindionas

VCAM: traducc. del inglés, molécula de adhesión celular vascular

VEGF: traducc. del inglés, factor de crecimiento endotelial vascular

ZF: traducc. del inglés, dominios en dedos de Zinc

Introducción



INTRODUCCIÓN

A- LA HTA COMO ENFERMEDAD

A.1- Epidemiología de las enfermedades vasculares

Las enfermedades del sistema circulatorio son la primera causa de muerte para el conjunto de la población española (fig. 1).

En el año 2011, causaron en España 122.793 muertes (55.741 en varones y 67.052 en mujeres), lo que supone el 31% de todas las defunciones (28% en varones y 36% en mujeres), con una tasa bruta de mortalidad de 257 por 100.00 habitantes (237 en varones y 275 en mujeres)¹ (fig. 1).

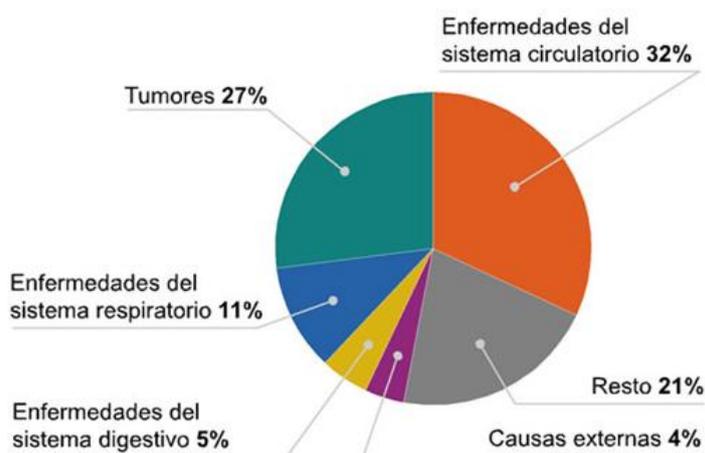


Figura 1. Mortalidad proporcional por todas las causas en ambos sexos. España, 2008. Informe SEA 2007.

Los dos principales componentes de las enfermedades del sistema circulatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, que en conjunto producen casi el 60% de la mortalidad cardiovascular total (fig. 2).

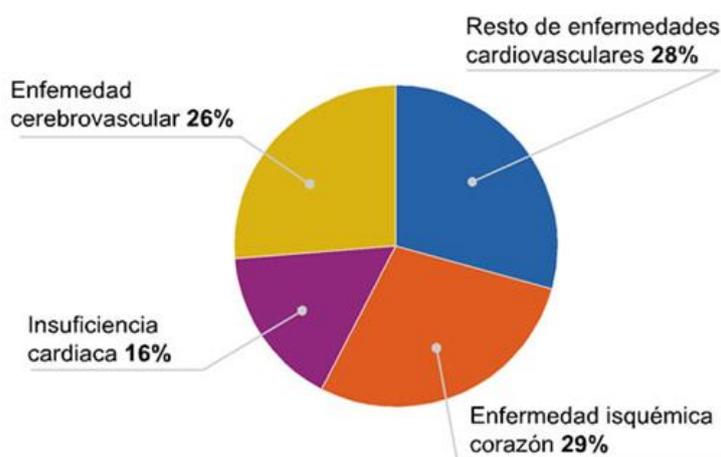


Figura 2. Mortalidad proporcional por enfermedades del aparato circulatorio. España, 2008. Informe SEA 2007.

No obstante, las tasas de mortalidad ajustadas por edad de España para el conjunto de las enfermedades del sistema circulatorio son más bajas que en otros países occidentales² (fig. 3).

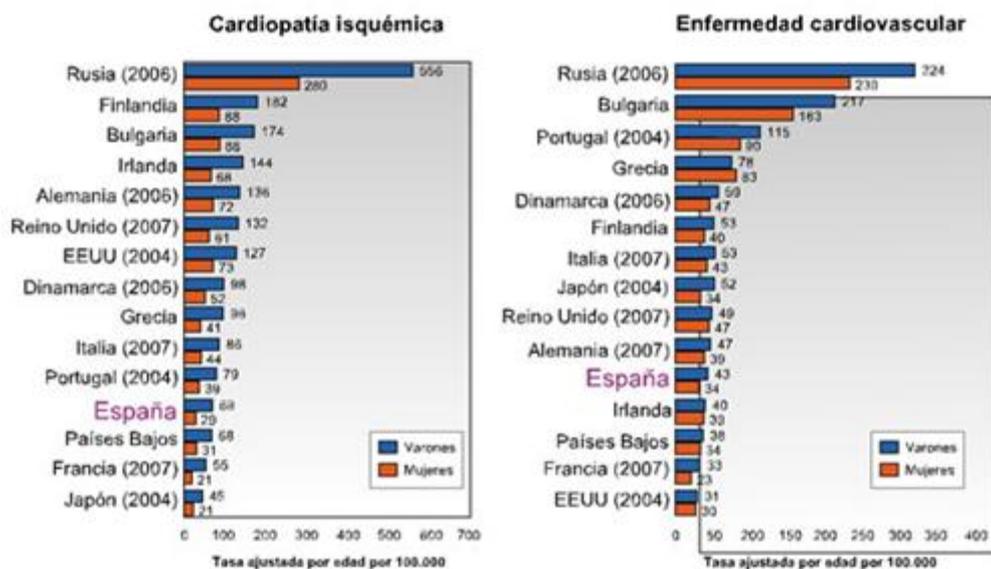


Figura 3. Tasa de mortalidad ajustada por edad y sexo para la enfermedad isquémica y cardiovascular en distintos países, 2008. Informe SEA 2007.

Además, las tasas ajustadas de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio están disminuyendo en España desde 1975. En el periodo 1975-2004 tuvieron un descenso medio anual del 3,1% (2,9% en varones y 3,3% en mujeres). La mayor parte del descenso de la mortalidad cardiovascular total se debe a la disminución media anual del 4,2% en la mortalidad cerebrovascular. En este intervalo de tiempo se ha producido una discreta disminución de la mortalidad isquémica del corazón del 1,2% anual³. Sin embargo, y debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, el número de muertes por coronariopatía ha aumentado, por lo que el impacto demográfico, sanitario y social de estas enfermedades sigue aumentando.

Pero siendo la mortalidad el factor principal que dimensiona la importancia de estas enfermedades, no lo es menos el impacto social, tanto personal como colectivo, y la carga económica que viene mejor reflejada en la morbilidad que estos procesos generan. Así, la tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio fue de 1315 por 100000 habitantes (1521 en los varones y 1186 en las mujeres) en el año 2011 en España, causando más de cinco millones de estancias hospitalarias¹. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 302 por 100000 habitantes (426 en los varones y 181 en las mujeres). Respecto a la enfermedad cerebrovascular, la tasa de morbilidad fue de 257 por 100000 habitantes (277 en los varones y 237 en las mujeres). El coste total estimado de las enfermedades cardiovasculares en los países de la Unión Europea en 2003 fue de 168757 millones de euros y España ocupa el quinto lugar entre los países de la Unión Europea con unos costes de 6997 millones de euros⁴, por detrás de Alemania, Reino Unido, Francia e Italia.

Clásicamente, existen una serie de factores de riesgo vascular (FRV) directamente implicados en el desarrollo de las enfermedades que afectan al aparato circulatorio como son la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la diabetes mellitus (DM), el tabaquismo y la obesidad.

A.2- Definición de HTA

La presión arterial (PA) es la fuerza que ejerce la sangre al circular por las arterias, mientras que tensión arterial (TA) es la forma en que las arterias reaccionan a esta presión, lo cual logran gracias a la elasticidad de sus paredes. Si bien ambos términos se suelen emplear como sinónimos, es preferible emplear el de presión arterial al referirnos a una medición concreta y reservar el de tensión arterial cuando nos referimos a una enfermedad, la hipertensión arterial, que daña el árbol vascular a partir de una cifra determinada de PA.

Los valores de la PA sistólica (PAS) y PA diastólica (PAD) presentan una distribución unimodal en la población general y el punto de corte adoptado como patológico está derivado de la evidencia científica que muestra el beneficio de reducir la PA por debajo de unas cifras concretas.

La definición y clasificación de HTA actualmente vigente, que se muestra en la tabla 1, está incluida en las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) y la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) en su informe de 2013⁵, y es la que se seguirá en este trabajo. Tuvo su origen en un primer informe del año 2003⁶, y se basó, a su vez, en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Hipertensión (SIH) de 1999⁷.

Se define como HTA a la elevación de la PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg en personas > 18 años.

Tabla 1
Clasificación de la HTA

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

HTA: hipertensión arterial.
*La categoría se define por el valor más alto de presión arterial, ya sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada debe clasificarse en grados 1, 2 o 3 según los valores de presión arterial sistólica en los intervalos indicados.

A.3- Epidemiología de la HTA

A.3.1- Incidencia y prevalencia de la HTA

Podemos definir factor de riesgo como aquella característica innata o adquirida que se asocia con una mayor probabilidad de padecer una determinada enfermedad, en este caso, la enfermedad aterosclerótica vascular. Desde un punto de vista global, la HTA es, probablemente, el principal FRV para el desarrollo de las enfermedades arteriales.

La prevalencia de la HTA está muy extendida en la población general, siendo hipertensos aproximadamente el 25 % de la población mundial adulta, con cifras mayores en los países desarrollados. Así, la prevalencia de HTA en España es elevada, aproximadamente el 35% de los individuos en la población general adulta (mayor de 18 años) son hipertensos⁸. Más recientemente, el estudio ERICE ha informado una prevalencia ajustada de HTA en España del 38%⁹.

En nuestro entorno más cercano, un amplio estudio realizado por la Consejería de Sanidad de la Junta Castilla y León en 2005 ha estimado una prevalencia de un 32,75% de

hipertensos en la población mayor de 18 años¹⁰. Además, existen muchos pacientes hipertensos que todavía desconocen que lo son, estimándose que, en total, un 38,7% de individuos de nuestra comunidad tienen cifras elevadas de presión arterial, lo que supone unas 800.000 personas.

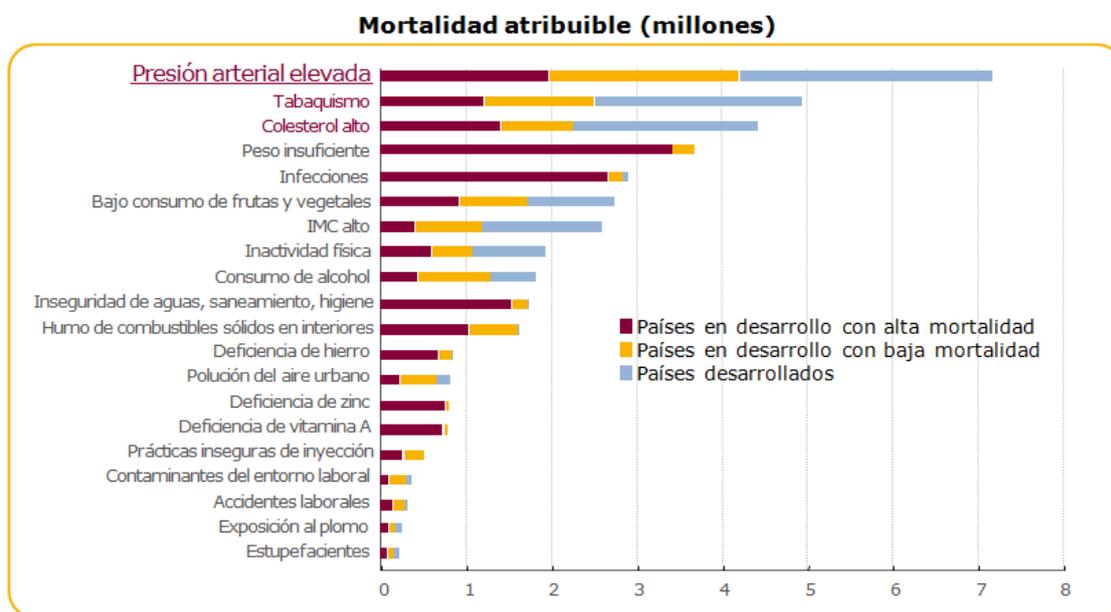
La aparición de HTA está claramente relacionada con la edad. Así, de forma paralela al envejecimiento de la población, el desarrollo de hipertensión se eleva notablemente a partir de los 60 años. En España, y en nuestra comunidad en particular, del 38% de prevalencia en la población general, estos porcentajes suben al 40-50% en edades medias, al 68% en los mayores de 60 años y al 75% de las personas mayores de 75 años¹¹.

Lejos de estabilizarse, la HTA se incrementa cada vez más en el mundo, con un aumento de pacientes de más de un 50% en las últimas décadas, estimándose que el número de personas afectadas aumentó de 600 millones en 1980 a 1000 millones desde 1980 a 2008¹².

Aunque la prevalencia de HTA en España, como en otros países desarrollados, parece haber variado menos en las últimas décadas⁸, podríamos estar asistiendo también a un cierto incremento en la misma debido al envejecimiento poblacional, a la industrialización de las poblaciones en los países en vías de desarrollo y a la mayor prevalencia de otros FRV, especialmente, a la epidemia actual de obesidad^{13,14}.

A.3.2- Morbimortalidad asociada a la HTA. Carga sanitaria global

La HTA es un factor fundamental en la mortalidad global, tanto en países desarrollados como en desarrollo, independientemente de su nivel de ingresos¹⁵.



Ezzati y col. OMS Lancet 2002;360:1347-1360

Figura 4. Mortalidad mundial atribuible por todas las causas, OMS 2002.

La HTA se comporta como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en cualquiera de los territorios vasculares, si bien los riesgos atribuibles (exceso de muertes debidas a una PA elevada) son diferentes para cada uno de ellos, de tal forma que su relación es más pronunciada para el ictus que para el resto de órganos diana.

A escala mundial, el 62% de los ictus y el 49% de los casos de enfermedad coronaria son atribuibles a un control subóptimo de la presión arterial. Globalmente, la HTA produce 7,1 millones de muertes anuales (12,8% del total)¹⁶.

En los países desarrollados, la HTA es la segunda causa de pérdida de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) tras el tabaquismo. Supone 64,3 millones de AVAD a escala mundial y causa una pérdida anual media de 5,5 días laborables por persona¹⁷.

Aunque se ha establecido como límite de HTA 140/90 mmHg, el riesgo de enfermedad coronaria e ictus se incrementa de forma lineal, tanto para la PAS como para la PAD, a partir de cifras de 115/75 mm Hg, como se demostró en una revisión del año 2002 que incluyó a más de un millón de individuos procedentes de 61 estudios prospectivos¹⁸ (fig. 5).

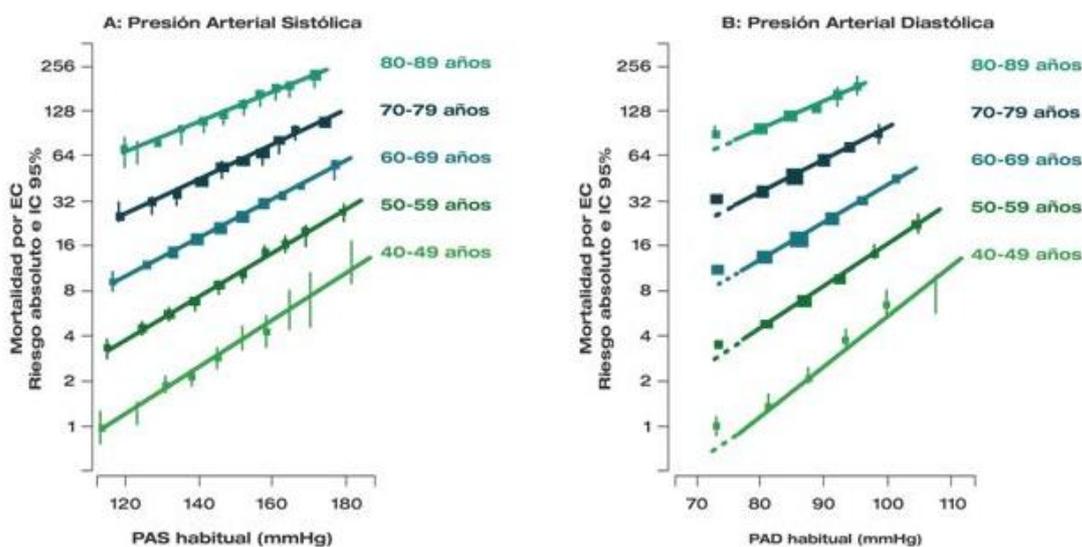


Figura 5. Mortalidad atribuible por enfermedad coronaria en función de PAS, PAD y edad.

Los estudios epidemiológicos han demostrado de forma consistente que existe una asociación continua, positiva y lineal entre los niveles de PA y el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular. Los datos del Framingham Heart Study han mostrado que valores de PA de 130-139/85-89 mmHg se asocian con un aumento de dos veces del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en comparación con aquellos con niveles de PA por debajo de 120/80 mm Hg¹⁹.

En España, el riesgo relativo individual de muerte cardiovascular se incrementa progresivamente conforme lo hacen los valores de PAS; sin embargo, el mayor riesgo de mortalidad (50%) en individuos entre 50-89 años es atribuible a la PAS elevada (HTA grados 1 y 2), mientras que las PA normal y normal-alta explican el 8,8% de todas las muertes atribuibles a la HTA²⁰ (fig. 6).

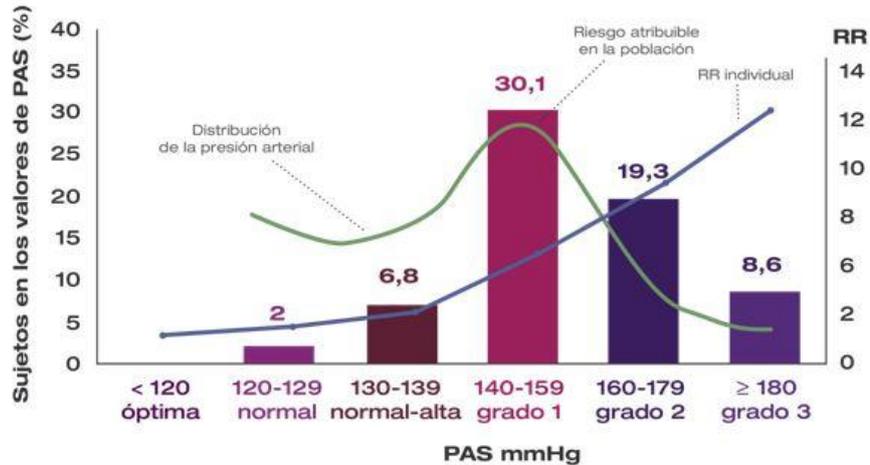


Figura 6. Mortalidad cardiovascular atribuible a la PA elevada en la población española de 50 a 89 años.

Además de ser el principal factor de riesgo para padecer enfermedades cerebrovasculares, la HTA muestra una relación independiente y gradual con el daño en los otros territorios, siendo el segundo factor de riesgo más importante para padecer enfermedad renal en fase terminal renal²¹ y el tercero, después del tabaco y la hipercolesterolemia, para sufrir angina de pecho, infarto de miocardio²², insuficiencia cardíaca²³ e isquemia crónica de extremidades inferiores²⁴.

La reducción de PA es uno de los componentes claves para la reducción del riesgo de accidentes cardiovasculares, aunque existe un límite más allá del cual el riesgo cardiovascular no puede reducirse sólo con la disminución de la PA.

Los grandes estudios de intervención²⁵ nos han mostrado que el beneficio de reducir la PA está en función de la diferencia de PA alcanzada entre las ramas que contenían diferente tratamiento antihipertensivo, con ligeras diferencias por el tipo de fármacos utilizados; a mayor diferencia de PA mayor descenso del riesgo. Pero este descenso del riesgo vascular (RV) tiene un límite a partir del cual los descensos mayores de la PA comienzan a dejar de ser beneficiosos, lo que se ha denominado “curva en J”. (fig. 7).

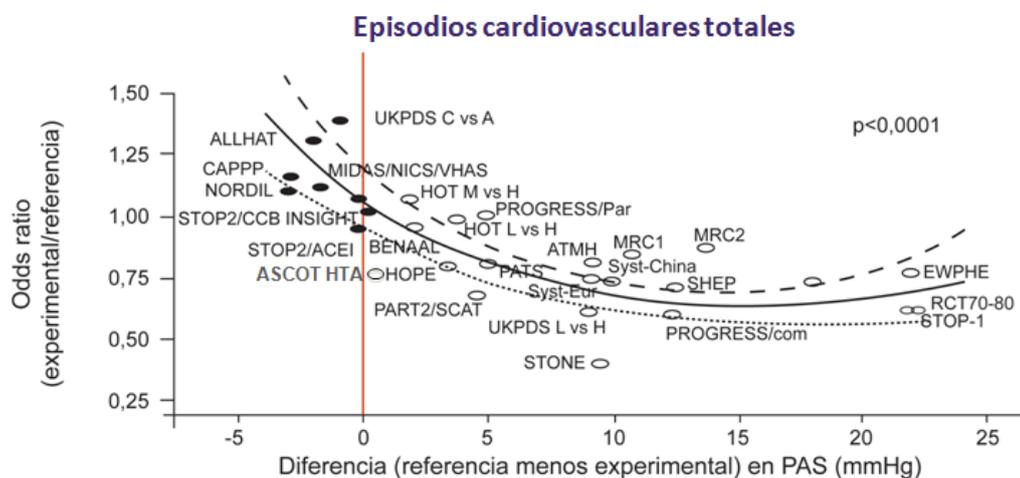


Figura 7. Importancia del descenso de la PA en la reducción del riesgo vascular.

A.4- Medición de la PA

Existen diferentes métodos para medir la PA:

1. Medición en consulta con esfigmomanómetro de mercurio (que ya no se pueden utilizar en la Unión Europea) o aparatos automáticos o semiautomáticos, auscultatorios y oscilométricos.
2. Automedida de la PA (AMPA) en domicilio, con similares aparatos a los descritos en el párrafo anterior.
3. Medición ambulatoria de la PA de 24 h (MAPA).

Desde hace años, se reconoce que la información que aportan sobre la PA del paciente no es equiparable, existiendo diferencias entre ellos, debido fundamentalmente a que la PA en consulta es más elevada que la medida fuera de la misma. Por ello, la SEH/SEC ha establecido diferentes puntos de corte de HTA para cada uno de los métodos, que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Métodos de medida de la PA y valores de normalidad

Categoría	PAS (mmHg)	y/o	PAD (mmHg)
PA en consulta	≥ 140	y/o	≥ 90
PA ambulatoria			
Diurna (o cuando el paciente está despierto)	≥ 135	y/o	≥ 85
Nocturna (durante el descanso)	≥ 120	y/o	≥ 70
PA de 24 h	≥ 130	y/o	≥ 80
PA en el domicilio	≥ 135	y/o	≥ 85

En los diversos estudios que han comparado la medición clínica con la MAPA, se ha utilizado en unos la información obtenida de la PA diurna y en otros la PA de 24 h.

A.4.1- Medición de la PA en consulta

A pesar de la mayor variabilidad de la medición en consulta, del hecho de que es una medición aislada de la PA en un ambiente que no es el cotidiano en la vida diaria del paciente y el impacto difícilmente evaluable de la reacción de alerta que sufren los pacientes en el momento de la toma, denominado efecto bata blanca, éste método sigue considerándose el preferido por las diferentes sociedades científicas, teniendo en cuenta la accesibilidad al mismo, el coste económico y el hecho de que la inmensa mayoría de los estudios realizados hasta ahora, tanto en investigación clínica como terapéutica, están basados en esta forma de medición.

Existen unas estrictas normas para la medición de la PA en consulta que regulan tanto la posición y situación previa del paciente como la utilización de determinado tipo de manguitos o las cifras de PA que deben considerarse como válidas^{5,26}. El fenómeno de bata blanca supone la elevación de la PA en el momento de la medición. Esta reacción es característicamente inconsciente y depende, además de la especial idiosincrasia de cada sujeto, de factores tales como el tipo de persona que efectúa la medición, bien sea la enfermera, el médico generalista²⁷ o del hospital, de la medición en una consulta médica o en una quirúrgica o de situaciones como la toma previa al quirófano o en el área de urgencias.

A.4.2- Automedida de la PA

La técnica de la AMPA se ha popularizado gracias al desarrollo de dispositivos semiautomáticos y automáticos que han permitido que sea el propio paciente el que realice las mediciones en su casa o trabajo. Tiene una mayor reproducibilidad gracias al elevado número de mediciones que pueden obtenerse, se delimita el sesgo del observador, disminuye el efecto bata blanca y permite la realización de lecturas de PA, tanto en diferentes momentos del día como a lo largo del tiempo.

El estudio Ohasama²⁸, realizado en Japón sobre 1174 sujetos mayores de 40 años, y el estudio SHEAF²⁹ en 5211 pacientes europeos mayores de 60 años, demostraron una mejor correlación con la morbilidad vascular respecto a los valores obtenidos con la PA de consulta. Además, la AMPA permite valorar el efecto de los fármacos antihipertensivos concretos que tome el paciente, mejora el cumplimiento terapéutico al implicar al paciente de forma más directa y activa en la evaluación y control de su enfermedad y su coste es razonablemente asumible.

No obstante, a pesar de todo ello, no existe un acuerdo pleno respecto al número mínimo necesario de automedidas para obtener un valor preciso de PA y requiere un cierto entrenamiento por parte del paciente.

A.4.3- Medición ambulatoria de la PA

La MAPA ha permitido confirmar que la PA medida fuera de la consulta refleja valores inferiores a la tomada en la consulta al evitar notablemente el fenómeno de bata blanca. En realidad, la MAPA ha introducido un considerable cambio en el diagnóstico y tratamiento de la HTA, desplazando el interés de la medida de presión del ambiente controlado de la consulta al entorno habitual del paciente. Así, la MAPA se ha incorporado a la práctica clínica de la hipertensión y existen recomendaciones específicas aceptadas para el manejo de esta técnica⁵. Usualmente, el periodo de medición suele ser de 24 h., aunque puede medirse también durante 48 h.

En esencia, además evitar la reacción de alerta en la medición, los beneficios de la MAPA respecto a toma tradicional en consulta pueden agruparse en 3 apartados:

1. Permitir la reclasificación de los pacientes en función de la concordancia con la toma en consulta en: normotensión, HTA verdadera, HTA clínica aislada (también denominada de bata blanca) o HTA enmascarada u oculta (fig. 8).

Esta reclasificación presenta evidentes implicaciones clínicas y terapéuticas, ya que evita el sobretratamiento de pacientes que no son hipertensos en su vida diaria en el caso de la HTA clínica y consigue la detección de otros que

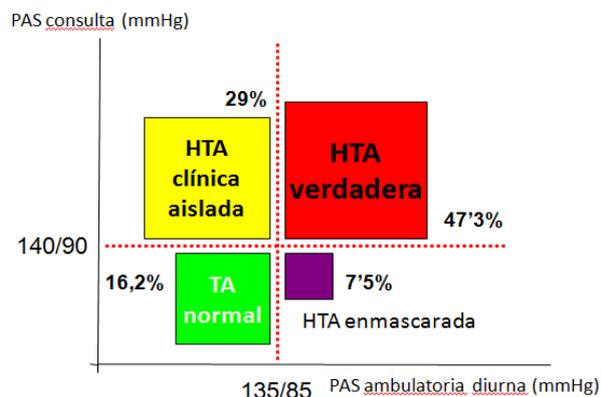


Figura 8. Control de PA en hipertensos tratados según PA sistólica en la consulta y PA sistólica ambulatoria. Proyecto CARDIORISC.

pseudonormalizan su PA en la consulta en el caso de la HTA enmascarada, pero que luego se muestran como hipertensos reales en la vida diaria y en los que su detección por métodos tradicionales es muy difícil o imposible. Cabe resaltar en este apartado la importante contribución que ha prestado el estudio CADIORISC^{30,31}, iniciado en España en 2004 y todavía en curso, que cuenta en la actualidad con casi 200000 registros, y constituye el mayor estudio mundial realizado hasta la fecha con MAPA en la práctica clínica habitual. Entre otros datos, este estudio ha demostrado que el grado de concordancia con la medición en consulta tanto para detectar normotensión o hipertensión verdadera, no llega a 2/3 de las ocasiones, que casi 1/3 de los pacientes hipertensos no controlados en clínica son, en realidad, pacientes con HTA clínica aislada (o hipertensos de bata blanca) o que el 7,5 % de hipertensos, que aparentemente sí están controlados en consulta, en la vida diaria permanecen con la PA insuficientemente controlada y tratada.

2. Mucha mejor correlación con los parámetros de lesión en órganos diana^{32,33} y la morbimortalidad vascular^{34,35}, refrendado por múltiples estudios y en todos los escenarios posibles, tanto en la población general, como en jóvenes y mayores, varones y mujeres, pacientes hipertensos tratados y no tratados, en pacientes de alto riesgo y en pacientes con enfermedad cardiovascular o renal.
3. Determinar la presencia de los distintos patrones circadianos de cada paciente, fruto de la presencia o no del descenso de la PA durante el sueño, habitualmente nocturno. La cuantificación de esta variación se realiza teniendo en cuenta los valores de PAS durante la vigilia y el sueño, y permite definir cuatro patrones distintos:
 - Patrón dipper: descenso de la PAS nocturna entre 10-20% respecto a la diurna. Es el considerado patrón oro.
 - Patrón no dipper: descenso de la PAS nocturna entre 0-10% respecto a la diurna. Este patrón es el más ampliamente estudiado, ya que su presencia en hipertensos es similar al patrón dipper, habiéndose asociado a un mayor riesgo de episodios vasculares³⁶, demostrándose por primera vez este hecho en una variante del estudio Ohasama³⁷, que investigó los patrones de 1542 hipertensos japoneses > 40 años con un seguimiento medio de 9,2 años y determinó, por ejemplo, que la presencia de este patrón afecta incluso a la población no hipertensa, mostrando que el incremento del riesgo de complicaciones vasculares en el grupo de pacientes sanos no dipper (2,35) era similar al de los sujetos hipertensos con patrón dipper (2,67).
 - Patrón riser: elevación de la PAS nocturna respecto a la diurna. También se ha demostrado que estos pacientes presentan un incremento de riesgo de complicaciones vasculares y se ha relacionado estrechamente su presencia con el síndrome de apnea/hipopnea durante el sueño³⁸.
 - Patrón extreme dipper: descenso de la PAS nocturna >20% respecto a la diurna. Aunque más controvertido, su existencia se ha relacionado con una mayor probabilidad de ictus³⁹.

No obstante, la MAPA cuenta también con algunos inconvenientes, especialmente derivados de la no distribución generalizada de los aparatos de medida y del coste económico de los mismos, aunque la tendencia es, cada vez más, a universalizar su uso.

A.5- Patogenia de la HTA

La patogenia de la HTA es extremadamente compleja, habiéndose descrito múltiples mecanismos que interactúan entre sí.

A.5.1- Mecanismos patogénicos

A lo largo de los últimos 20-30 años se han ido describiendo con mayor profundidad los principales mecanismos que intervienen en la génesis y mantenimiento de la HTA:

- **FACTORES GENÉTICOS:** el estudio de los mismos partió de numerosos estudios de agregación familiar, determinando que la heredabilidad global de la HTA oscila entre un 20-55%⁴⁰, además del conocimiento adquirido de las poco frecuentes formas mendelianas monogénicas de HTA:
 - o Hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides.
 - o Síndrome de Liddle.
 - o Pseudoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon).
 - o Síndrome del exceso aparente de mineralocorticoides.
 - o Hipertensión autosómica dominante con braquidactilia.
 - o Hipertensión acelerada por el embarazo.

En la actualidad, el conocimiento del genoma humano ha permitido reconocer varias regiones cromosómicas asociadas a la PA⁴¹ a partir de modelos murinos de HTA.

- **ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE IÓNICO TRANSMEMBRANA:**
 - o Bomba Na⁺-K⁺ ATPasa: es el mecanismo principal para la salida del Na⁺ de las células, donde entra por difusión pasiva. Su fallo originaría un aumento en el Na⁺ intracelular.
 - o Bomba Na⁺/H⁺ en el túbulo renal.
 - o Dificultad en el sistema de contratransporte Na⁺-Ca⁺⁺.
 - o Alteraciones en la bomba Na⁺-Li⁺ ATPasa.
 - o Bomba Ca⁺⁺-ATPasa dependiente: se reconocen anomalías en su funcionamiento en el 25% de los pacientes.
- **DISFUNCIÓN AUTONÓMICA:** los estadios iniciales de la HTA se caracterizan por una circulación hiperkinética, en parte debido a una reducción de la función parasimpática⁴² y, posteriormente a un predominio de la hiperactividad simpática, que es la que se mantiene a lo largo de la evolución de la enfermedad. En muchos enfermos (20-25 %) se comprueba un aumento de las catecolaminas circulantes, especialmente de la noradrenalina y de la actividad dopamina β-hidroxilasa⁴³.
- **EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA):** uno de los sistemas hormonales claves en la generación de HTA. Esta actividad se produce a nivel sistémico, con la transformación de angiotensinógeno en angiotensina I (ATI) por acción de la reína y la posterior transformación en angiotensina II (ATII) debido a la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), ubicada en el endotelio vascular. La ATII es un potente vasoconstrictor e induce hipertrofia de los cardiomiocitos, que también tiene una producción local y no sistémica a través de sistemas SRA locales⁴⁴, ubicados en

los vasos sanguíneos, riñón y corazón, pero también en sistema nervioso central y periférico, tejido adiposo, órganos digestivos, piel y órganos reproductores. A pesar de los múltiples estudios realizados, el papel final de la disregulación de la actividad del SRAA sistémico, todavía no está aclarado, ya que sólo en un tercio de los hipertensos se observan niveles bajos de renina⁴⁵, que sería lo esperable producto del incremento de la presión de perfusión renal provocada por la vasoconstricción inducida por la ATII.

- ENDOTELINA (ET): potente vasoconstrictor endógeno con tres isoformas, siendo la 1 la más importante en el ser humano. Se produce por las células endoteliales en respuesta a la ATII, la vasopresina, catecolaminas y la hipoxia. Su acción se produce a través de su receptor A, activando la fosfolipasa C y aumentando el calcio citosólico. También tiene acciones directas sobre el filtrado glomerular. Por el contrario, la activación de su receptor B libera sustancias vasodilatadoras, especialmente NO en un intento de mantener el equilibrio entre ambas acciones. Se han descrito elevaciones de ET1 en afroamericanos⁴⁶, en DM2 o en la eclampsia⁴⁷.
- ÓXIDO NÍTRICO (NO): sintetizado por las células endoteliales, presenta tres isoformas, la neuronal, inducible y endotelial. Su acción es vasodilatadora y se reconoce como un elemento crucial en la regulación de la homeostasis vascular, enlazando directamente con la disfunción endotelial como parte esencial de la patogenia de la HTA⁴⁸ y, por extensión, de todo el proceso aterosclerótico⁴⁹ al reducir la adhesión de los monocitos, inhibir la agregabilidad plaquetaria, reducir el transporte de lipoproteínas a través de la pared vascular, además de interactuar con el SRA suprimiendo la liberación de renina.
- PRODUCCION DE MINERALOCORTICOIDES DESCONOCIDOS: que serían más determinantes en las HTA con renina baja y escasa actividad del SRAA endógeno.
- PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS: aunque existen descritos cuatro, el ANP, BNP, CNP y urodilatina, son especialmente importantes los dos primeros, producidos en la aurícula y en los miocardiocitos, liberados en respuesta a la distensión auricular o ventricular y con una actividad sistémica vasodilatadora, diurética, natriurética e inhibidora de la secreción de renina y aldosterona⁵⁰. Las concentraciones plasmáticas anormalmente bajas descritas en algunos hipertensos⁵¹ podrían ser un factor a tener en cuenta, especialmente en situaciones de exceso de volemia o en hipertensos sensibles a la sal.
- PROSTAGLANDINAS (PG): cadena de moléculas producidas por la acción de la fosfolipasa A2 sobre el ácido araquidónico. A nivel vascular pueden producir vasoconstricción (tromboxano A2, PGF2 α) o vasodilatación (PGE2, PGI2). Las PG intrarrenales participan activamente en la regulación de la perfusión renal y el filtrado glomerular⁵². Se han descrito deficiencias de PG vasodilatadoras en hipertensos⁵³, y su inhibición mediante la toma de antiinflamatorios no esteroideos puede facilitar el incremento de PA.
- SISTEMA CALICREÍNA-CININA: constituidas por una serie de proteasas implicadas en la producción de dolor y tienen acción vasodilatadora en las reacciones inflamatorias, aunque también participan en la regulación de la PA⁵⁴

- OTROS FACTORES ENDOCRINOS: de menor importancia en la génesis de la HTA, pero pudiendo contribuir a la misma, figuran la vasopresina, mediante su acción vasoconstrictora por sus receptores V1 vasculares y V2 renales; la actividad mineralocorticoide del cortisol; la resistencia a la insulina, que se asocia a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), de la ET y disminuye la síntesis de NO, además de facilitar la retención salina; las hormonas tiroideas que, entre otras funciones menos conocidas, son esenciales para la función de la Na^+/K^+ -ATPasa renal⁵⁵ e interactúan con la ET y el NO.
- APLANAMIENTO DE LA CURVA DE NATRIURESIS POR PRESION: con lo que harían falta mayores cifras de PA para provocar la natriuresis directa. Esta se produce porque el incremento de la presión de perfusión de los capilares peritubulares y el consiguiente aumento de la presión hidrostática, bloquean reabsorción de Na^+ y agua.

A.5.2- Interacción entre los distintos mecanismos patogénicos

La HTA es el resultado de una falta de adecuación entre la secreción de renina y angiotensina con el consiguiente aumento de las resistencias periféricas, la dotación corporal de Na^+ y el volumen sanguíneo^{56,57}.

Estos factores originarían, por una parte, un aumento del sodio corporal total, con el consiguiente aumento del volumen plasmático y por ende, del gasto cardíaco, estaría favorecido por el incremento de la actividad del SNS, actuando, por un lado, estimulando directamente el SRAA, con lo que aumentaría más la volemia por la retención de Na^+ y agua; por otro, sobre la contractilidad y la frecuencia cardíaca, además de favorecer también la precarga, consecuencia de la venoconstricción.

Por otra parte, muchos de los mecanismos expuestos tenderían a aumentar el Na^+ intracelular, y, en último término, el Ca^{++} citosólico, promoviendo la mayor contractilidad e hiperreactividad de la fibra muscular lisa vascular, lo que produciría un aumento de las resistencias vasculares, que se verían también potenciadas por la vasoconstricción periférica del SNS activado y por el potente efecto local vasoconstrictor de la AT II u otras moléculas como la ET. Además, este incremento del Na^+ corporal tendría una peor eliminación renal secundaria al reajuste incorrecto del umbral de natriuresis por presión (fig. 9).

Todo ello conduciría al aumento de la PA. En este punto, en un intento de protección para evitar la hiperperfusión tisular, los mecanismos de autorregulación generarían una vasoconstricción arteriolar local. Con el paso del tiempo, estos mismos sistemas originarían el engrosamiento de la íntima y la hipertrofia de las fibras musculares lisas de la media de las arteriolas, lo que promovería la perpetuación de la HTA.

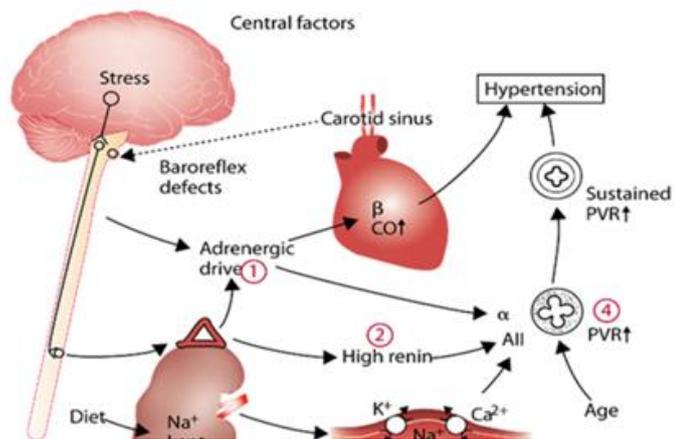


Figura 9. Interacción entre los mecanismos que conducen a la HTA.

Estos cambios, junto con los demás factores ambientales, teniendo como base el sustrato genético de cada paciente, inducirían diversas alteraciones bioquímicas y estructurales de los receptores vasculares, que serían más sensibles ante cualquier estimulante, con lo que también ayudarían a perpetuar el incremento de las resistencias periféricas. Así por ejemplo, el propio aumento del Na^+ intracelular incrementa la respuesta presora ante cualquier estímulo, al elevar el número de receptores vasculares.

A.5.3- Implicaciones clínico-terapéuticas de la patogenia de la HTA

Aunque no se conoce con certeza cuál es el mecanismo de regulación endógena de la PA, se han caracterizado tres mecanismos principales:

- 1.- El sistema nervioso simpático
- 2.- El sistema renina-angiotensina-aldosterona
- 3.- El sodio corporal total

En la mayoría de los pacientes, estos mecanismos no funcionan de forma independiente el uno del otro; de hecho, estas vías homeostáticas interactúan continuamente para regular la PA. *Grosso modo*, la actividad del SNS, además de su acción directa sobre el corazón, aumentando el gasto cardíaco, y sobre las arteriolas de resistencia, es la vía común en la que confluyen todos los estímulos que conducen a la producción de renina. Por su parte, el SRA tiene una acción vasoconstrictora directa a través de la AT II, pero además, es el estimulante principal de la secreción de aldosterona. Sabemos que la hiperactividad del SRAA se asocia de forma significativa con la obesidad, el síndrome metabólico (SM), la dislipemia, la resistencia a la insulina y la insuficiencia renal, ya que niveles elevados de aldosterona contribuyen de forma directa al desarrollo de resistencia a la insulina⁵⁸.

Por último, la aldosterona, junto a otras hormonas implicadas en mantener la volemia circulante, aumentará la reabsorción de Na^+ y H_2O , que tendrá su repercusión tanto sobre el gasto cardíaco como sobre el Na^+ intracelular, facilitando la vasoconstricción. Por otra parte, el aumento del volumen intravascular secundario al hiperaldosteronismo es responsable del fenómeno de hiperfiltración glomerular que, a la larga, puede conllevar el aumento de proteinuria⁵⁹.

En un paciente hipertenso ocurre algo parecido: es probable que cada hipertenso tenga un mecanismo predominante como motor de su HTA, pero que está modulado por la acción de los otros dos y, en la mayoría de los casos, es casi imposible determinar cuál es el principal (fig. 10).

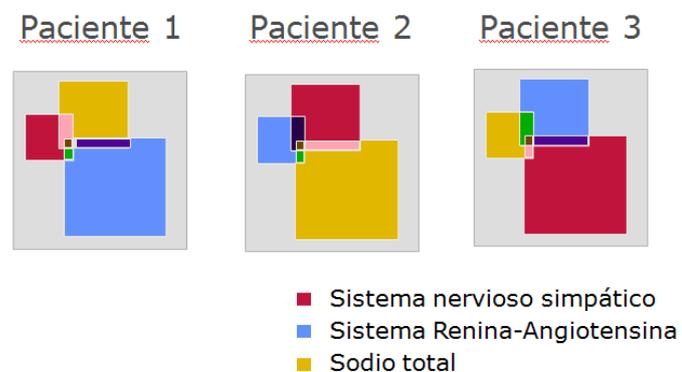


Figura 10. Mecanismos reguladores de la PA.

Este hecho explica, por ejemplo, que todavía no se haya podido establecer una relación concreta entre el SRAA y la patogénesis de la HTA, ya que se presenta tanto en pacientes con renina alta (en el 15% de los casos), con renina baja (en el 20%) o normal (en el 65%). Tampoco hay una relación específica con otros sistemas secundarios que también producen efectos hemodinámicos, como son el sistema cinina-bradicinina o el sistema de las PG, sin olvidar que todos ellos tienen un sustrato genético indudable y que están expuestos a la interacción con el medio ambiente de forma constante.

Es probable que cuando bloqueamos uno de estos mecanismos con un tratamiento concreto, se activan de forma secundaria las otras vías para mantener la tendencia hipertensiva. En gran medida, esta puede ser la explicación de que sólo el 15% de los pacientes puedan ser controlados en monoterapia. Por ello, las estrategias terapéuticas dirigidas hacia el bloqueo de varias vías reguladoras de forma sinérgica son mucho más efectivas para controlar la HTA, como trató de demostrar el estudio STRATHE⁶⁰. Pero no todas las combinaciones son igual de válidas, ya que sus mecanismos de acción no siempre son complementarios. Por eso, las principales sociedades científicas especifican en sus revisiones las indicaciones de utilización de los diferentes antihipertensivos en combinación⁵ (fig. 11).

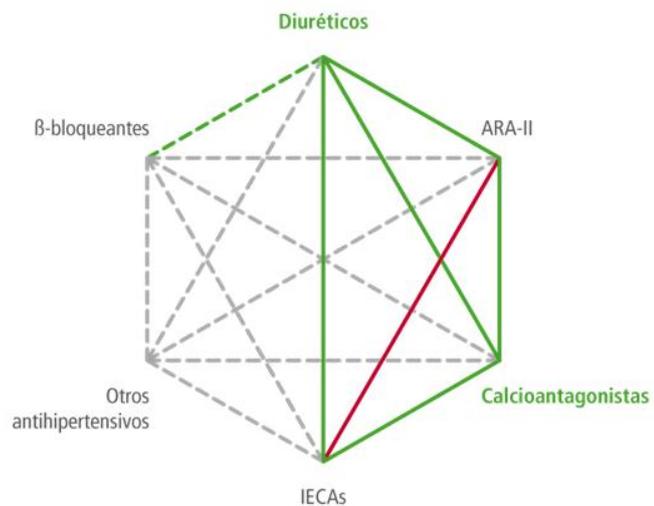


Figura 11. Estrategias de asociación de antihipertensivos.

De hecho, decimos que la HTA no es una enfermedad sino un síndrome en el que se aglutinan muy diferentes pacientes cuyo comportamiento en cuanto a la evolución, pronóstico y respuesta a un tratamiento determinado es diferente.

De este modo, la interacción de las distintas vías reguladoras de la PA hace que los mismos fármacos y a igualdad de dosis no produzcan el mismo efecto en distintos pacientes, siendo imposible, a priori, determinar en la mayoría de los casos qué grupo farmacológico va a ser el más indicado para un sujeto concreto.

Por ello, en las estrategias de tratamiento actuales, se siguen manteniendo dos premisas principales:

1.- El objetivo fundamental, y lo que ha demostrado reducir la morbimortalidad de los pacientes, es conseguir controlar la PA, independientemente de los fármacos que se utilicen⁶¹.

2.- Salvo situaciones específicas derivadas de comorbilidades de los pacientes (compelling indications), en un hipertenso esencial no hay ninguna recomendación especial por un fármaco u otro, pudiéndose iniciar el tratamiento con cualquier molécula de los cinco grupos principales: diuréticos, betabloqueantes (BB), inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II

(ARAI) y bloqueantes de los canales del calcio o calcioantagonistas (CA). Existen multitud de trabajos que sugieren beneficios adicionales de determinados grupos farmacológicos para igual descenso de la PA, especialmente los bloqueantes del SRAA (más concretamente, los ARAII)⁶²⁻⁶⁵, pero hasta la actualidad no han alcanzado suficiente entidad como para obtener una indicación prioritaria.

A.6- Grado de control de la HTA

El control de la HTA conduce a reducciones relevantes en la prevalencia y la incidencia tanto de las lesiones de órgano diana^{66,67} como la mortalidad por enfermedad vascular^{22,68}. De todos los factores de riesgo potencialmente evitables o controlables, el beneficio del control de la hipertensión sólo es superado por el control del tabaquismo y la dislipemia⁶⁹.

Sin embargo, la HTA es uno de los factores de riesgo con peores tasas de control en pacientes con y sin enfermedad vascular^{70,71}.

Se estima que el conocimiento de sufrir HTA es del 65% entre los pacientes que la padecen y el tratamiento en pacientes diagnosticados es del 85%, aunque es mucho menor su grado de control. En las encuestas asistenciales se obtiene un mayor grado de control de la HTA en los pacientes tratados que en las encuestas poblacionales. En las primeras, el grado de control es algo más del 30% en Atención Primaria⁷² y del 45% en unidades especializadas⁷³; en las segundas, el porcentaje actual de control en hipertensos tratados se estima del 25%, por lo que se puede concluir que sólo el 15% de todos los hipertensos adultos españoles estarían controlados³.

En la última década se están realizando importantes esfuerzos por mejorar paulatinamente el control de la PA en los hipertensos, tanto en atención primaria como en especializada, distando todavía mucho de lo deseable como lo demuestran los estudios

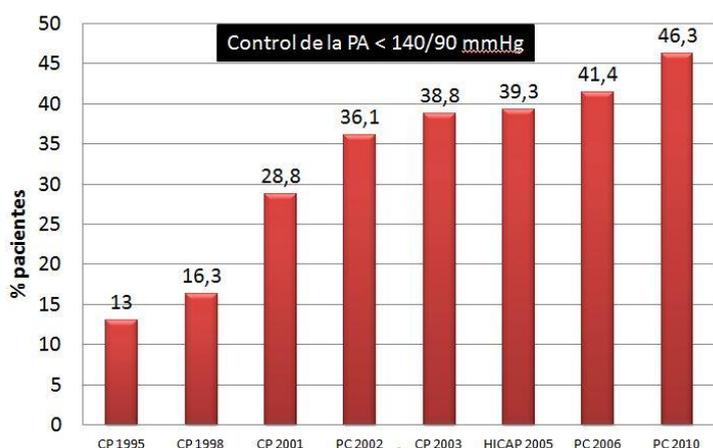


Figura 12. Evolución del control de la HTA en España en atención primaria en España (1995-2010).

CONTROLPRES⁷⁴ (con una sucesión de estudios de 1995 a 2003 de similar metodología), HICAP⁷⁵ o los estudios PRESCAP⁷⁶, que, en 2010, incluyó 12961 hipertensos y mostró que el 46,3% de los hipertensos tenían buen control de la PA (fig. 12).

No obstante, se ha puesto de manifiesto que cuando se utilizan técnicas de monitorización ambulatoria de la presión arterial, el grado de control obtenido es

claramente superior al observado en estudios en la clínica o en encuestas poblacionales, situándose en torno al 50% de los hipertensos tratados³⁰.

A.6.1- Factores determinantes del mal control de la HTA

Son múltiples y complejos los factores implicados en el control de la HTA, dependientes tanto del médico, como del cumplimiento terapéutico del paciente y del propio sistema sanitario⁷⁷, que se muestran en la tabla 3.

Tabla 3
Causas del mal control de la PA

Incumplimiento	40-60%
Inercia clínica	12-25%
HTA refractaria verdadera	6%
HTA secundaria no diagnosticada	5%
Fenómeno de bata blanca	5%
Toma incorrecta de la TA	14%

Aunque el factor principal es la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente, existen otros factores implicados en el mal control de los hipertensos.

A.6.1.1- Inercia clínica

El término de inercia clínica fue descrito por Phillips en 2001⁷⁸, definido como un “fenómeno del comportamiento médico que consiste en el fallo de los médicos en iniciar o intensificar un tratamiento cuando éste está indicado”. Este concepto ha evolucionado y hoy la inercia clínica englobaría cualquier tipo de “pasividad” diagnóstica y/o terapéutica del médico para con el paciente, hecho que entorpece claramente el logro de los objetivos de control que la evidencia ha demostrado ser la clave para reducir el riesgo y los eventos vasculares de los pacientes. Así pues, hoy en día se habla de inercia clínica o diagnóstica y de inercia terapéutica.

Sorprenden las conclusiones de dos estudios que investigaron la percepción que tenían los médicos sobre las causas del mal control de la PA. El estudio “Close The Gap”⁷⁹ se realizó con 1259 médicos de atención primaria en 17 países mediante un formulario de preguntas. En un 72% de las respuestas, los médicos atribuyeron como causa principal del insuficiente control de PA en los hipertensos al incumplimiento por parte del paciente (en el caso del subgrupo de médicos españoles, fue el 92%), a gran distancia de otro tipo de causas. En España, el estudio Control-Project⁸⁰ informó como primera razón, 64% de contestaciones, al bajo cumplimiento del estilo de vida, en segundo lugar (38,2%) a la falta de adherencia al tratamiento y en tercer lugar (31,7%) a la ineficacia del fármaco seleccionado. Además, en el 30,8% de los pacientes, a pesar de presentar una PA elevada, el médico consideró que no era necesaria ninguna modificación terapéutica, e incluso el 14,2% de los médicos indicaba que la PA estaba poco elevada y no precisaban tratamiento.

En ambos estudios, en un porcentaje mínimo de casos se adujo como causa la inercia clínica o terapéutica por parte del médico.

En el más reciente estudio “objetivo Kontrol”⁸¹, realizado en España con 543 médicos de atención primaria y hospitalaria sobre 2032 pacientes con visitas sucesivas por su HTA, se demostró que se cometía inercia terapéutica en el 77,8% de las ocasiones.

Algunos de los factores principalmente involucrados en la actuación con inercia terapéutica están motivados por:

- El cambio de una asistencia sanitaria anterior basada en la demanda derivada del síntoma, con un perfil mucho finalista (infeccioso, nutricional y traumático) a la situación actual, con un alto predominio de enfermedades crónicas, asintomáticas durante gran parte de su desarrollo (como por ejemplo, la HTA y el resto de FRV), que precisan una orientación más controladora y no tanto curativa por parte del médico.

- Una sobreestimación de los cuidados prestados por parte del médico, en muchas ocasiones consecuencia de la excesiva presión asistencial a la que están sometidos, que puede llevar a no realizar las necesarias revisiones a un paciente.

- Excusas razonadas para no aumentar las terapias farmacológicas, algo que en parte deriva de la falta de adherencia al tratamiento percibida por el médico, a la complejidad de los nuevos tratamientos o a la propia fisiopatología de las enfermedades crónicas, con patrones cambiantes de un paciente a otro.

- La falta de entrenamiento y organización para actuar hacia la consecución de metas terapéuticas, tanto por la organización sanitaria como por la dificultad en la aplicación de las recomendaciones y consensos en HTA, muchas veces con excesiva carga de ambigüedad.

- Una clara infraestimación del riesgo del paciente atendiendo a la asociación de FRV que presenta, hecho este claramente contrastado y que es uno de los factores más importantes en la producción de inercia por parte del médico, habiéndose llegado a cuantificar que el riesgo percibido sólo llega a 1/3 del riesgo real del paciente⁸².

Ante esta situación, en un documento de consenso sobre estrategias para un control eficaz de la HTA en España elaborado por numerosas sociedades científicas en 2008, se reconocía que la inercia terapéutica es un importante problema a la hora de alcanzar un control satisfactorio de la PA, existiendo un gran desconocimiento sobre los factores, tanto del médico como estructurales, que influyen en la misma. Su conocimiento, posibilitaría la realización de intervenciones específicas para disminuirla y así mejorar el control de la PA⁸³.

A.6.1.2- HTA resistente o refractaria

Se define como HTA resistente o refractaria (HTR) a la incapacidad de alcanzar el objetivo de control de la PA a pesar de llevarse a cabo un plan terapéutico que incluya modificaciones del estilo de vida y un tratamiento con al menos 3 fármacos a dosis óptimas, siendo uno de ellos un diurético^{84,85}.

No obstante, esta definición, internacionalmente aceptada, tiene muchas matizaciones:

- Uno de los 3 fármacos antihipertensivos debe ser un diurético, pero no se especifica si es aplicable a todos los diuréticos, sólo a las tiazidas o también a los del asa o los antialdosterónicos.
- Algunos pacientes presentan intolerancia a los diuréticos (lesiones cutáneas por hipersensibilidad), pueden estar contraindicados (gota úrica) o se tienen dudas respecto a su capacidad diabetogénica e inductora de trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia e hiponatremia), por tanto ¿pueden estos pacientes ser diagnosticados de HTR si no reciben diuréticos?
- Todos los fármacos deben prescribirse en dosis óptimas, pero ¿qué dosis son las óptimas?. Muchos fármacos, por ejemplo, han sido comercializados con unas

dosis menores y posteriormente se han lanzado dosis superiores con mejores resultados, por lo que es difícil catalogar a esos pacientes como HTR si inicialmente estuvieron infratratados.

- Incluye pacientes cuya PA se encuentra controlada pero que están tratados con cuatro o más fármacos, ya que se asume que se han utilizado más fármacos porque con tres no era suficiente. No obstante, si están controlados han dejado de representar un problema clínico relevante, ya que todas las recomendaciones internacionales inciden, claramente, que el objetivo primordial es controlar la PA de los pacientes, independientemente del número o el tipo de antihipertensivos que precise.
- El diagnóstico se basa exclusivamente en la medida clínica de PA, asumiendo que dicha medida está bien hecha y refleja adecuadamente la PA del individuo, algo que, como veremos a continuación, no es exacto.

Según datos del estudio CARDIORISC⁸⁶, la prevalencia real de HTR está entre el 12-15% de los hipertensos tratados. No obstante, se estima que hasta en el 35% de estos casos no son HTR reales sino resistentes de bata blanca, ya que presentan controles normales de PA en la MAPA. Aunque se han encontrado algunas diferencias entre estos dos grupos en algunas variables como la edad, el sexo o la menor presencia de DM2 o tabaquismo, los resultados no han sido concluyentes. Como puede verse, existe cierto grado de confusión con esta terminología.

El conocimiento de los factores que facilitan la HTR parte en la mayoría de los casos de estudios transversales, que han demostrado que la HTR es más frecuente en los grupos de alto y muy alto riesgo, con mayor prevalencia de obesidad abdominal, SM o DM2⁸⁷, los patrones no dipper o riser son más frecuentes⁸⁸, muestran mayor daño orgánico, demostrado por mayor hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o empeoramiento del grosor íntima-media carotídeo⁸⁹, grados más avanzados de retinopatía y mayores tasas de microalbúmina^{89,90}, lo que avoca a un peor pronóstico global⁹¹⁻⁹³; por ello, es muy importante detectar y diferenciar a estos pacientes de los falsos hipertensos resistentes.

A.6.1.3- HTA de difícil control

Se define como HTA de difícil control a la persistencia de cifras elevadas de PA con dos o tres fármacos, pero que no cumple de forma estricta los criterios de HTR⁸⁵. Es un criterio mucho más ambiguo y elástico que el de HTR, aunque en la práctica se acerca mucho más a la realidad diaria, dadas las matizaciones referidas a la HTR.

En cualquier caso, aunque la influencia que la HTR o de difícil control ejercen sobre el pronóstico cardiovascular no ha sido evaluada de forma específica en grandes estudios, existe el convencimiento, basado en estudios prospectivos en pequeños grupos o de análisis retrospectivos, de que dichos pacientes presentan un peor pronóstico, tanto por la exposición del sistema vascular a cifras elevadas de PA durante años, como por las comorbilidades asociadas a esta situación clínica.

B- LA HTA EN EL CONJUNTO DE FRV

La HTA suele coexistir con frecuencia con otros FRV en el mismo individuo y sólo en un pequeño porcentaje de pacientes se presenta aislada. Independientemente de la etnia, su asociación con la dislipemia es muy habitual. Así por ejemplo, en el estudio GENOA⁹⁴, que incluyó 1286 hipertensos de raza negra y 1070 hipertensos caucásicos, la prevalencia de la dislipemia fue significativamente más elevada en los blancos (> 71%) que en los negros (53%) y más en los hombres que en las mujeres, llegando al 78'4% en los varones hipertensos de raza blanca. Pero no sólo su asociación es más frecuente, sino que incrementa mucho el riesgo de complicaciones vasculares, como quedó demostrado en el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*)⁹⁵, en el que se estudiaron 316099 hombres seguidos durante más de 12 años. En ese periodo se identificaron 6327 fallecimientos por enfermedad cardiovascular y, entre la información proporcionada, se observó que la mortalidad se incrementa casi linealmente en relación a las cifras de colesterol plasmático y a los valores de PAS, y que la presencia de ambos elementos tuvo un efecto potenciador sobre la mortalidad cardiovascular, con un aumento del riesgo de mortalidad aproximadamente 11 veces mayor frente a aquellos que estaban en los niveles más bajos (fig. 13).

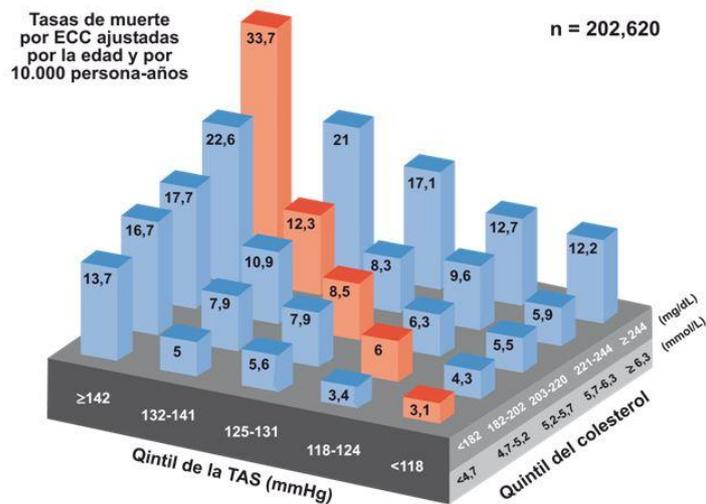


Figura 13. Impacto de la TA elevada y el colesterol total en la mortalidad por enfermedad coronaria en el *Multiple risk factor intervention trial*.

Estos datos sugerían hace ya más de 20 años que se debería hacer un esfuerzo importante en controlar ambos factores de riesgo en un mismo sujeto, ya que, cuando se controlan de forma satisfactoria, el descenso y efecto positivo sobre el RV se multiplica y magnifica, como se demostró en un estudio en población asiática y de Oceanía con 380216 pacientes⁹⁶ (fig. 14).

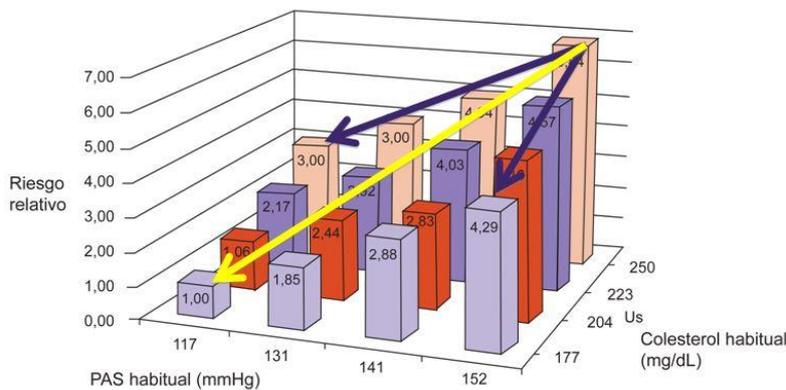


Figura 14. Sinergia en la reducción de riesgo CV mediante la disminución simultánea de los niveles de PA y de colesterol.

Emberson J et al⁹⁷, a partir de la combinación de un metaanálisis y del estudio prospectivo, *The British Regional Heart Study*⁹⁸, cuantificaron el beneficio del tratamiento combinado de la HTA y la dislipemia en pacientes de muy alto riesgo, concluyendo que una reducción del 10% en las cifras de colesterol y otro

10% en las de la PA inducen una disminución de eventos cardiovasculares en un 45%, demostrando que la intervención conjunta es mucho más beneficiosa que por separado.

Algo análogo ocurre con la DM, en la que la presencia de HTA es, aproximadamente, el doble que en los pacientes no diabéticos de forma constante en cualquier región del mundo, lo que sugiere la posible existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes subyacentes, ya que la HTA es más frecuente cuando existe nefropatía diabética asociada⁹⁹ y el patrón circadiano no dipper es más frecuente en los diabéticos¹⁰⁰, incluso con PA normal, lo que aumenta notablemente la probabilidad de desarrollar Microalbuminuria¹⁰¹, además de que la DM2 genera mayor mortalidad vascular a medida que la PA del paciente aumenta¹⁰².

De igual forma, la hipercolesterolemia y la diabetes son frecuentes en los pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática. En un análisis internacional de estos pacientes realizado en el registro REACH¹⁰³, que reclutó a 67888 pacientes en 44 países, se observó que la asociación de DM2 y dislipemia era muy frecuente en pacientes con aterosclerosis sintomática (fig. 15).

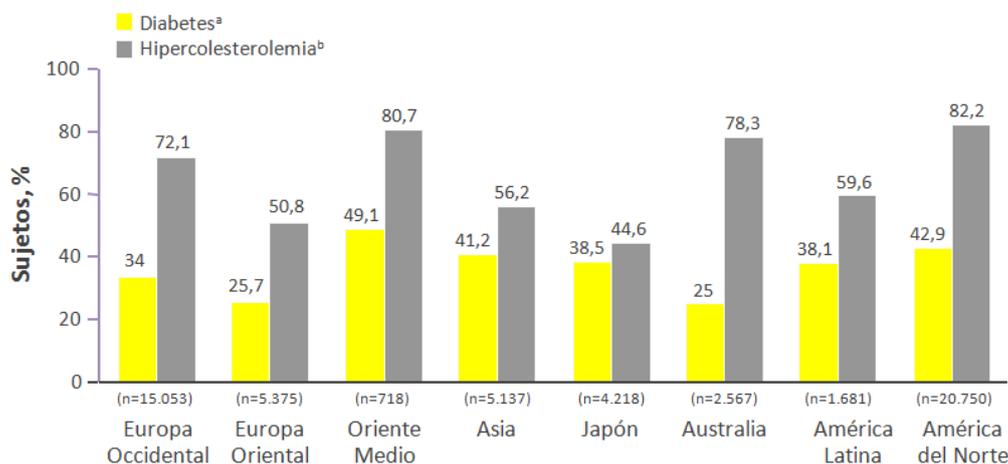


Figura 15. Frecuente asociación de hipercolesterolemia y DM2 en pacientes con aterosclerosis sintomática. Estudio REACH.

B.1- Etiopatogenia y Fisiopatología común del los FRV

El incremento en la morbimortalidad vascular está, en gran medida, ligado a la epidemia de obesidad que padece nuestra sociedad. El eje central sería la obesidad abdominal por el acúmulo de grasa perivisceral, que conduciría a una disfunción adipocitaria¹⁰⁴ que se encuentra íntimamente ligada al desarrollo de los principales FRV: HTA, hiperglucemia/DM2 y dislipemia.

Desde un punto de vista etiopatogénico, los nexos de unión entre HTA y obesidad son múltiples. En la obesidad se producen dos hechos íntimamente ligados a la patogenia de la HTA: el incremento de la actividad del SNS inducido por el aumento de la leptina, una proteína expresada y segregada por los adipocitos, y la activación del SRAA debida a un exceso de producción de angiotensinógeno en el tejido adiposo. La reabsorción de Na⁺ en el riñón y la vasoconstricción mediada por el estímulo α -adrenérgico, junto al aumento de frecuencia y del gasto cardíaco mediado por la actividad β -adrenérgica son los principales factores generadores de HTA (fig. 16).

En las últimas dos décadas se han descrito en profundidad características comunes entre los FRV y la aterogénesis, tales como la inducción de estrés oxidativo, inflamación, factores protrombóticos y disfunción endotelial, que es el elemento clave en todas las etapas de la enfermedad aterosclerótica: génesis, progresión y rotura de la placa^{105,106} (fig. 17).

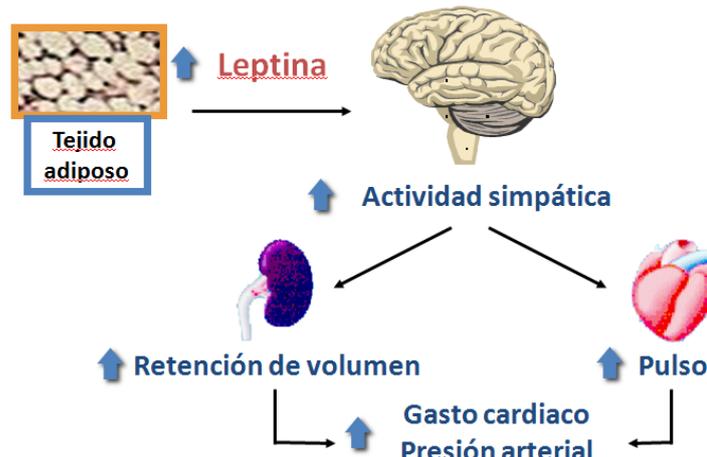


Figura 16. Efectos vasculares de la obesidad.

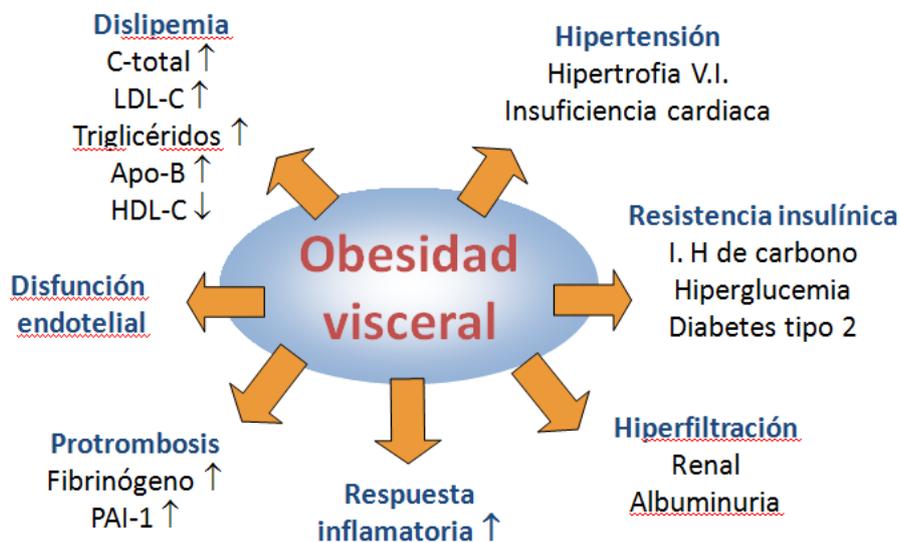


Figura 17. Mecanismos fisiopatológicos de la obesidad abdominal.

El endotelio tiene muchas funciones, considerándose la regulación de la permeabilidad vascular como el factor patogénico principal. Algunos FRV como el tabaquismo, la HTA, la hiperglucemia y la hipercolesterolemia pueden alterar la permeabilidad del endotelio. Así, la ATII está involucrada en la regulación de la permeabilidad endotelial, ya que la estimulación del receptor AT1 da lugar a un incremento de la permeabilidad, además de jugar un rol importante en el desarrollo de la microinflamación¹⁰⁷ (fig. 18).

Los factores de riesgo inducen la producción de quimioquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP 1) e incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno además de reducir la producción de NO. Esto lleva a la activación leucocitaria y la adhesión al endotelio de células mononucleares que continúan el proceso.

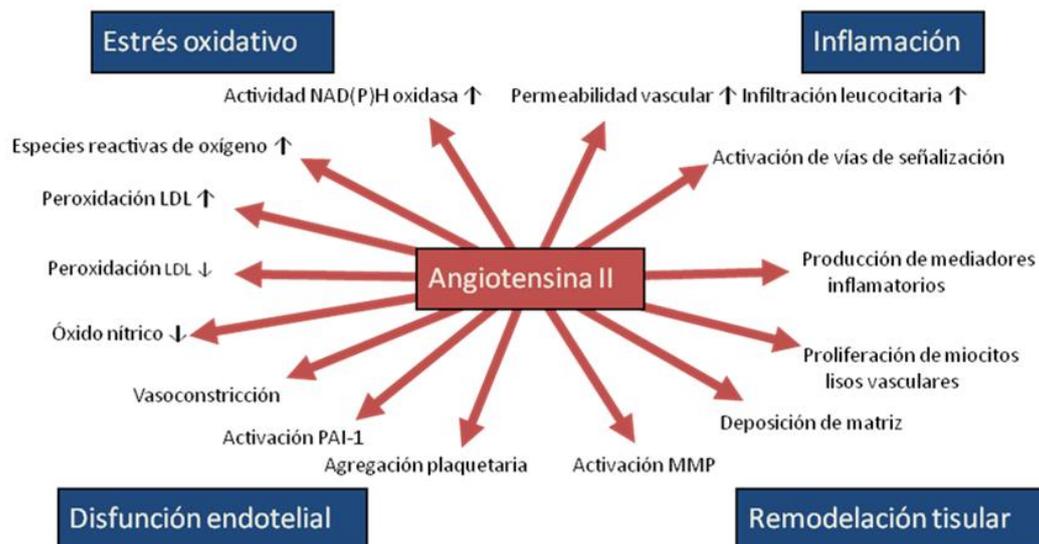


Figura 18. Importancia de la angiotensina II en la patogénesis de la aterosclerosis.

Al compartir mecanismos patogénicos comunes y consecuencias fisiopatológicas que finalizan en la disfunción endotelial como nexo común de todos ellos, es plausible suponer que la interacción entre diferentes FRV puede modificar la expresión más o menos agresiva del proceso aterosclerótico. Existen trabajos que han explorado esta posibilidad, en el sentido de predecir no sólo un episodio coronario sino la gravedad del mismo, pero los resultados todavía no son concluyentes.

Existen pocos estudios encaminados a predecir la evolución de la PA y qué sujetos desarrollarán HTA mediante scores de puntuación a partir de variables clínicas y bioquímicas¹⁰⁸ o en relación a otros FRV existentes como la obesidad¹⁰⁹, hiperinsulinemia¹¹⁰ o la dislipemia¹¹¹. En un subestudio del Physicians' Health Study¹¹², del que recientemente se han presentado nuevos datos, se ha intentado relacionar biomarcadores inflamatorios y riesgo de HTA sin resultados concluyentes¹¹³.

Hay pocos trabajos orientados a evaluar la progresión de una HTA preexistente, como la detectada en relación a algunas terapias biológicas o en fármacos antitumorales inhibidores de la angiogénesis, como el sunitinib¹¹⁴, un inhibidor de la tirosina quinasa que bloquea la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en probable relación a una menor disponibilidad de NO. Además, parecen estar implicados mecanismos de daño renal por lesión del endotelio glomerular y disfunción renal secundaria.

B.2- Asociación de FRV

Es evidente que la asociación de múltiples FRV incrementa el RV de los pacientes mucho más que la suma de cada FRV por separado, como se demostró en el estudio de Jackson et al¹¹⁵, así como que su control mejora claramente la morbimortalidad vascular, sugiriendo por primera vez la posibilidad de la polypill (fig. 19).

Al tratarse de procesos que se entremezclan, al igual que la DM2, obesidad o dislipemia son más frecuentes en los hipertensos, las poblaciones de alto riesgo cardiovascular, diabéticos, obesos y enfermos renales crónicos, tienen la PA peor controlada que el conjunto de la población, con riesgo medio menor¹¹⁶.

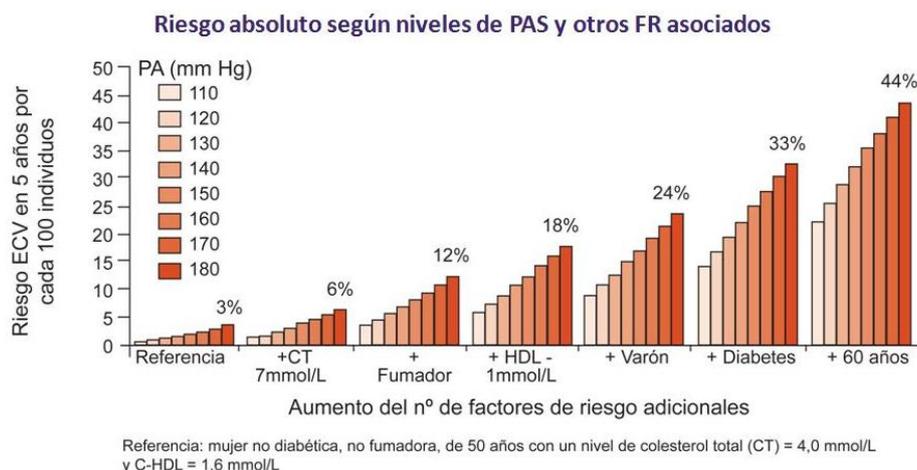


Figura 19. Incremento exponencial del riesgo por la asociación de FRV a cualquier valor de PA.

La constatación en los últimos 20 años de que los pacientes asocian múltiples FRV es continua. El ejemplo más característico de ello es el controvertido SM, cuya frecuencia en población general es aproximadamente del 25-30% y creciente, como demostraron las comparaciones de varios informes del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*)¹¹⁷ cuando se usan los criterios definitorios de SM del Programa nacional de educación para el colesterol – III Panel del tratamiento para adultos (NCEP-ATP III)¹¹⁸, que incluye la presencia de HTA junto con obesidad visceral, dislipemia y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, mostrados en la tabla 4, y en el que un metaanálisis de 37 estudios y 172573 pacientes demostró que las personas con SM estaban en una situación de riesgo cardiovascular aumentado¹¹⁹.

Tabla 4
Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III

Síndrome metabólico: 3 o más de los siguientes factores de riesgo

Obesidad abdominal (perímetro abdominal)	
Hombre	>102 cm
Mujer	>88 cm
Triglicéridos	≥150 mg/dl
Colesterol-HDL	
Hombre	<40 mg/dl
Mujer	<50 mg/dl
Presión arterial	≥130/≥85 mmHg
Glucemia en ayunas	≥110 mg/dl

Estos hallazgos motivaron que esta asociación concreta de FRV integrados en el SM tuviera entidad propia y se considerase como un FRV en sí mismo, incluyéndose como tal en las recomendaciones de la SEH/SEC de 2007¹²⁰. No obstante, las dudas sobre si el síndrome metabólico era un concepto clínico útil, en gran medida debido a que es difícil probar que añade información al poder predictivo de los factores

que lo componen de forma individual¹²¹, condujeron a que no se considerase como un FRV como tal y se eliminó de la clasificación en 2013⁵.

Diferentes e importantes estudios han evaluado el peso específico de cada FRV cuando se presentan asociados en el mismo individuo, como ya avanzó el clásico estudio TECUMSEH¹²² realizado en la década de los 60, un estudio de corte poblacional con 8641 participantes y un seguimiento de 6 años.

Pero los datos más consistentes provienen del estudio INTERHEART⁶⁹, un estudio de casos-control que reclutó, entre 1999 y 2003, 15152 pacientes con síndrome coronario

agudo y 14820 controles en 52 países con una distribución mundial, estudiando el riesgo atribuible a la población ajustado para los 9 factores de riesgo principales: tabaquismo, consumo de frutas y vegetales, ejercicio físico, consumo de alcohol, HTA, DM, obesidad abdominal, factores psicosociales e hipercolesterolemia. La HTA mostró una OR 1,91 (IC 95 %: 1,74 -2,10), con un peso específico del 18% sobre el resto de FRV, siendo la dislipemia el de mayor peso (49,2%) dentro de los FRV modificables y el tabaco (36%) dentro de los factores relacionados con el estilo de vida (fig. 20).

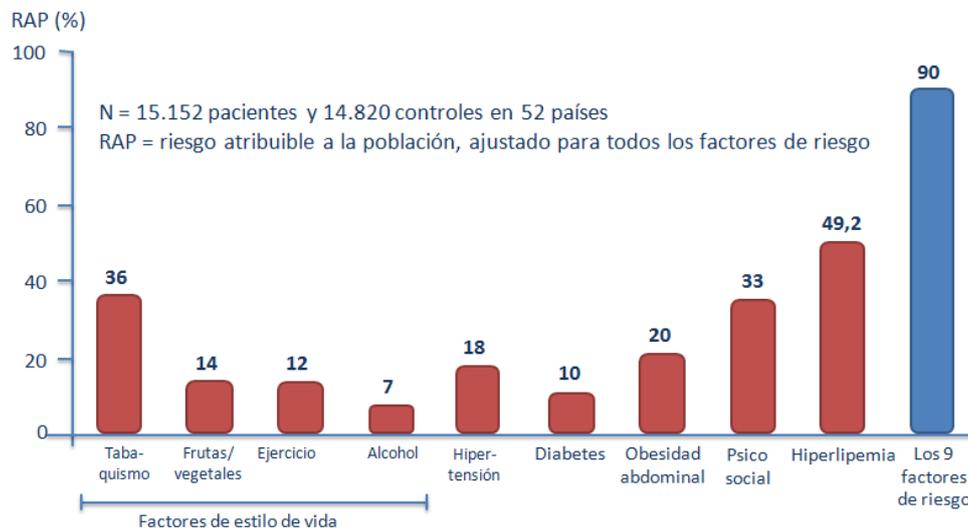


Figura 20. Efecto combinado de los FRV potencialmente modificables en el infarto de miocardio. Estudio INTERHEART.

Además del peso específico de cada FRV, este estudio puso de manifiesto el incremento de morbimortalidad asociado a diferentes combinaciones de los FRV.

En nuestro país también se han realizado estudios encaminados a determinar el grado de asociación de FRV. Entre ellos, el estudio PALPITATES¹²³ investigó la prevalencia de pacientes similares a los del estudio ASCOT-BPLA¹²⁴, que se asemejan bastante a los que se encuentran en la práctica clínica habitual en las consultas de Atención Primaria: es decir, pacientes hipertensos, entre 40-79 años, con tres o más FRV. Se reclutaron 7211 hipertensos sin enfermedad cardiovascular previa, demostrando que la asociación de otros FRV a la HTA es muy común; casi un 36% de los pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular tenía tres o más FRV, el 55,8% tenía afectación de órgano diana y el 31,9% padecía DM.

En resumen, al igual que la HTA muestra un incremento de morbimortalidad continuo y lineal a medida que aumentan los valores de PA, el reflejo real del daño vascular en la morbimortalidad deriva de la frecuente asociación con otros FRV, partiendo de una probable predisposición genética cuya expresión puede modificarse por determinados estilos de vida. Todos estos FRV participan desde el principio en el continuum de la enfermedad vascular a través de alteraciones funcionales y estructurales sobre vasos y órganos diana que llevarán a la lesión creciente del órgano hasta su insuficiencia final (fig. 21).

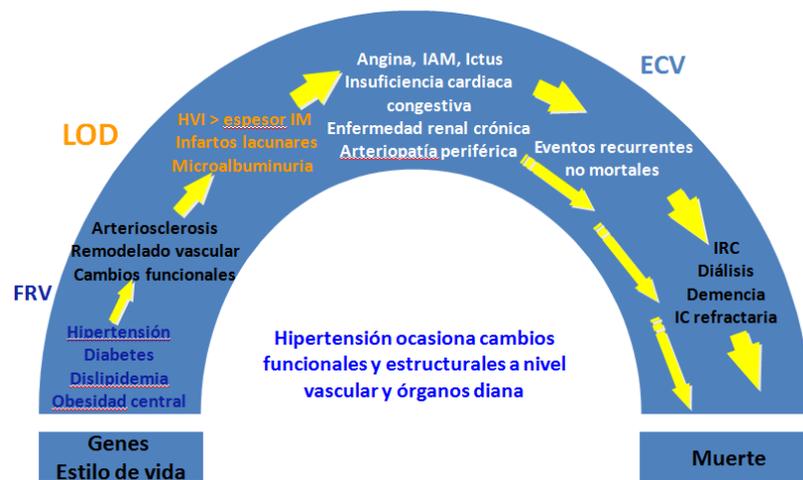


Figura 21. Efecto de los FRV en el continuum vascular.

La cuantificación del daño inducido por todos los FRV es lo que se ha denominado riesgo vascular de un paciente.

B.3- Medición del riesgo vascular

La valoración del riesgo individual debe llevarse a cabo mediante una estratificación que tenga en cuenta los principales factores que puedan asociarse a las cifras de PA. La valoración del riesgo mediante modelos multifactoriales predice el riesgo global individual de forma más exacta y permite un tratamiento individualizado de la HTA.

Se han propuesto diversos modelos para estimar el RV de un sujeto. En general lo cuantifican en función de la presencia y gravedad de los principales factores individuales, la edad, el sexo, el consumo de tabaco, las cifras de PA y los valores lipídicos. Están basados en estudios epidemiológicos observacionales con un número amplio de individuos y una predicción de morbimortalidad a 10 años. El modelo de predicción más conocido es el proporcionado por el ya clásico estudio de Framingham y calcula el riesgo de episodios coronarios mortales y no mortales¹²⁵, tanto para raza blanca como negra.

Con el paso del tiempo se detectó que la morbimortalidad inducida por los mismos FRV era diferente de unas regiones del mundo a otras, confirmándose que la función de Framingham sobreestimaba en riesgo en países como España. Por ello, se realizó una calibración de esta función aplicándola a un estudio poblacional que había recogido información sociodemográfica y clínica prospectiva de todos los casos de infarto de miocardio que han ido ocurriendo en la provincia de Gerona desde 1978, el registro REGICOR¹²⁶; posteriormente, se realizó una adaptación de estas tablas a toda la población española a través del estudio VERIFICA¹²⁷.

En 1994, la SEC, la SEH y la sociedad europea de Aterosclerosis (SEA) desarrollaron conjuntamente una serie de recomendaciones sobre la prevención de la enfermedad coronaria en la práctica clínica¹²⁸, poniendo especial énfasis en que su prevención debía tener en cuenta la cuantificación del RV global. Así nació el proyecto SCORE¹²⁹, equivalente europeo al estudio de Framingham, que predice el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular en función de un análisis de la población de Europa, tiene validez hasta los 65 años y proporciona unas tablas distintas para países de alto y bajo riesgo, como son las aplicables en España.

Aunque dichos modelos tienen una evidente utilidad predictiva, la SEH/SEC proponen un modelo semicuantitativo que parte del concepto de riesgo de referencia, correspondiente a los sujetos con valores normales de PA (PAS: 120-129; PAD: 80-84 mmHg) sin otros FRV, para introducir la noción de riesgo añadido conforme se producen elevaciones de la PA o se presentan de forma simultánea otros FRV asociados, lesión de órgano diana (daño orgánico asintomático) o enfermedad cardiovascular o renal establecida. Si bien el nivel de riesgo obtenido mediante dichas tablas es superior al de las escalas de riesgo de Framingham o SCORE, debido fundamentalmente a la introducción de la valoración del daño orgánico subyacente, el sistema es de mayor sencillez y de gran utilidad para la toma de decisiones terapéuticas individualizadas.

Este modelo clasifica a los enfermos en varias categorías en función de la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular en 10 años:

- Riesgo bajo: probabilidad < 15%
- Riesgo moderado: probabilidad 15-20%
- Riesgo alto: probabilidad 20-30%
- Riesgo muy alto: probabilidad > 30%

Los FRV que tiene en cuenta, lesión subclínica o daño orgánico asintomático y las definiciones de enfermedad clínica asociada, están recogidas en las tablas 5, 6 y 7.

Tabla 5

Factores de riesgo vascular

PAS \geq 140 mmHg ó PAD \geq 90 mmHg
 Sexo varón
 Edad: H \geq 55 años, M \geq 65 años
 Tabaquismo
 Dislipemia:
 Colesterol > 190 mg/dl
 Col – LDL > 115 mg/dl
 Col – HDL (H < 40 mg/dl, M < 46 mg/dl)
 Triglicéridos > 150 mg/dl
 Antecedentes Familiares de enfermedad cardiovascular precoz: H < 55 años, M < 65
 Obesidad IMC \geq 30
 Obesidad Abdominal: H > 102 cm, M > 88 cm
 Glucemia Basal 100 – 125 mg/dl
 SOG patológica

Tabla 6

Daño orgánico asintomático

Presión de pulso \geq 60 mmHg
 HVI: - por ECG: - índice de Sokolow-Lyon > 3,5mV
 - RaVL > 1,1 mV
 - doble producto de Cornell > 244 mV*ms
 - por ecocardiografía, índice de MVI: H > 115 g/m², M > 95 g/m²
 Engrosamiento pared arterial (carótida \geq 0,9 mm) o placa aterosclerótica
 Velocidad Onda pulso carótida-femoral > 10 m/seg
 Índice Tobillo/brazo < 0,9
 TFGe 30-60 ml/min/1,73 m²
 Microalbuminuria 30-300 mg/24h ó mg/g de cr excretada

Tabla 7

Enfermedad clínica asociada

Enfermedad cerebrovascular: ACV, AIT o hemorragia cerebral
 Enfermedad cardíaca: IAM, angina, insuficiencia cardíaca
 (incluida la IC con fracción de eyección conservada) o procedimiento de revascularización
 Enfermedad renal: TFGe < 30 ml/min/1,73 m² o Proteinuria > 300 mg/24 h
 Enfermedad vascular periférica sintomática
 Retinopatía avanzada: Hemorragias, exudados, papiledema

Con la combinación de todos ellos, se genera una tabla de asignación de RV (fig. 22).

Otros FR, DOA o enfermedad	PA(mmHg)			
	Normal – Alta PAS 130-139 ó PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 ó PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
Sin FR		Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
1-2 FR	Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Moderado / Alto	Riesgo Alto
≥ 3FR	Riesgo Bajo / Moderado	Riesgo Moderado / Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto
DOA, ERC estadio 3 o DM	Riesgo Moderado / Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto / Muy Alto
Enfermedad CV, ERC estadio ≥ 4 o DM con DOA ó FRs	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto

Riesgo absoluto aislado de padecer complicaciones vasculares en 10 años

Framingham SCORE <15 % < 4% 15-20 % 4-5% 20-30 % 5-8% >30 % > 8%

Figura 22. Tabla de riesgo semicuantitativa de la SEH-SEC.

Para comprender mejor la dimensión del problema, basta con atender a los resultados del estudio PRESCAP 2006¹³⁰ que entre uno de sus objetivos, tenía el de investigar la distribución de la población hipertensa española asistida en AP entre las diferentes categorías de RV, observándose que sólo el 3,3% de la población hipertensa no presentaba RV añadido, el 22,5% mostraba RV añadido bajo, el 22,2% moderado, el 33,5% alto y el 18,5% muy alto. Es decir, más de la mitad de la población hipertensa estudiada (52%) presentó un RV añadido alto o muy alto (fig. 23).

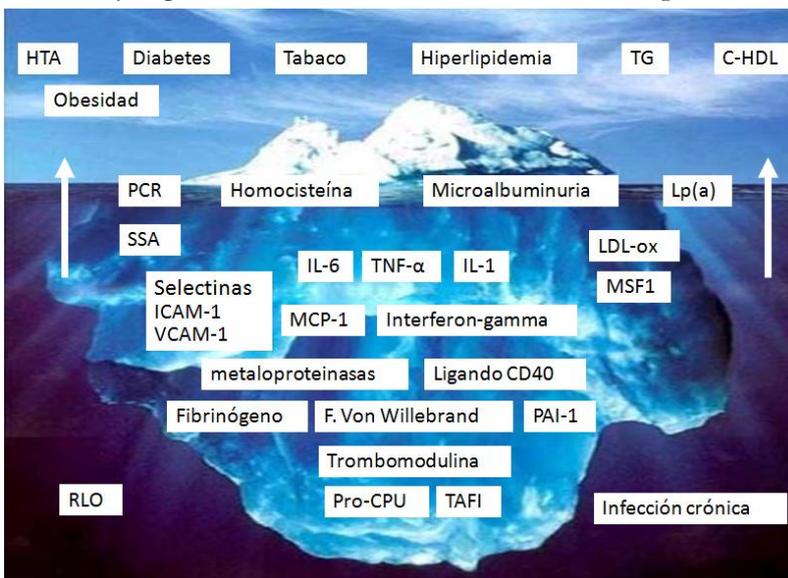
Otros Factores de riesgo CV	Presión Arterial				
	Normal	Normal Alta	HTA Grado1	HTA Grado2	HTA Grado3
Sin factores de riesgo	122 (1.2%)	212 (2.1%)	189 (1.9%)	36 (0.4%)	3 (0.0%)
1 o 2 factores de riesgo	706 (7.0%)	1372 (13.6%)	1401 (13.9%)	258 (2.6%)	47 (0.5%)
3 o más factores de riesgo, DM, LOD o SM	534 (5.3%)	1159 (11.5%)	1507 (15.0%)	326 (3.2%)	65 (0.6%)
Enfermedad cardiovascular asociada	377 (3.8%)	594 (5.9%)	853 (8.5%)	248 (2.5%)	44 (0.4%)

Figura 23. Distribución del RV en España. Estudio PRESCAP 2006.

Existe un acuerdo unánime en que los mayores esfuerzos se deben hacer en detectar al paciente de alto riesgo, ya que es en el que nuestra intervención será más eficaz.

B.4- Nuevos biomarcadores de riesgo vascular

Aunque se continúan realizando estudios de mayor o menor extensión que pretenden evaluar la presencia y el grado de control de los FRV clásicos, en los últimos 20 años se ha intentado valorar muchos otros biomarcadores que pueden modificar el impacto de éstos y permitir mejorar el grado de predicción que las escalas ofrecen, ya que se presuponía que la morbimortalidad atribuible a la asociación de las FRV clásicos permite predecir poco más del 50% de los episodios vasculares de los pacientes, algo que el estudio INTERHEART⁶⁹ rebatió, ya que únicamente con 9 factores de riesgo fácilmente determinables se puede



explicar, aproximadamente, el 75-90% del riesgo atribuible de infarto agudo de miocardio^{69,131}. No obstante, el abanico de FRV no tradicionales es enorme, implicando multitud de moléculas y mediadores bioquímicos que pueden intervenir tanto en el desarrollo de un FRV concreto como interactuar en otros (fig. 24).

Figura 24. Nuevos biomarcadores de riesgo vascular

Pero las escalas de riesgo antes mencionadas sólo establecen predicciones y posibilidades epidemiológicas a 5 ó 10 años y lo realmente trascendente sería, como escribió Wilson en 1999¹³²: “determinar el grado real de actividad de la enfermedad aterosclerótica de un paciente en un momento dado, ya que se convertiría en el elemento preventivo más importante de carácter pronóstico y de actitud terapéutica”,

En este sentido, la producción científica sobre nuevos biomarcadores ha sido amplísima en los últimos 15 años, abarcando muchos aspectos e incluyendo multitud de mediadores^{133,134}, que pueden agruparse en:

- Grado y tipo de actividad física.
- Influencia de la dieta y patrones de alimentación.
- Moléculas lipídicas distintas a las tradicionales: lipoproteína (a), apolipoproteína J, LDL oxidadas y ac antiLDL-ox.
- Actividad inflamatoria: PCR; interleucinas 6, 8 y 18; TNF α ; interferón- γ ; heat shock proteins; M-CSF; cisteína; PPAR.
- Estrés oxidativo: glutatión reductasa (GSH); glutatión peroxidasa (GPx); superóxido dismutasa (SOD); isoprostanoides y otras especies reactivas de oxígeno.

- Marcadores neurohormonales: péptidos natriuréticos, coceptina.
- Función endotelial: moléculas de adhesión celular, como las selectinas E, P y L; las integrinas molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular (VCAM) o la molécula de adhesión plaqueta-endotelial (PECAM-1); MCP-1; metaloproteinasas M1, M2 y M9; CD40 y ligando de CD40.
- Isquemia cardiaca: troponinas I y T.
- Resistencia a la insulina: leptina, adiponectina, grelina, proteína 4 de unión al retinol (RBP4) y resistina.
- Estado hemostático: fibrinógeno; factor Von Willebrand; complejo del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor 1 (PAI-1); D-Dímeros; trombomodulina y muchos otros marcadores de coagulación o fibrinólisis.
- Factores genéticos: se comentarán con más detalle en el siguiente apartado.

Tal es el interés por estos nuevos biomarcadores que la American Heart Association estableció en 2012 unos criterios para su definición¹³⁴ y su potencial uso en futuros estudios. Sin embargo, esta enorme producción científica todavía no ha aportado resultados concluyentes que permitan incorporarlos definitivamente a las escalas de riesgo.

Merece la pena realizar una mención especial a la proteína C reactiva (PCR) como ejemplo de todos ellos. A lo largo de los últimos 10 años el interés por esta molécula se había ido incrementando, hasta el punto de considerarla como una molécula proaterogénica que intervenía en todas las fases del proceso, desde la génesis de la estría grasa a los eventos clínicos¹³⁵. También se estudió su implicación en la lesión aterosclerótica y el beneficio de su reducción asociada a la del LDL-col en pacientes en tratamiento con rosuvastatina en el estudio JUPITER¹³⁶, realizado con 17802 pacientes de 26 países y una mediana de seguimiento de 1,9 años, demostrando una reducción de riesgo que llegó al 79% de los pacientes que alcanzaban cifras de LDL-col <70mg/dL y de PCR <1 mg/L. Tanto es así que figuró como un FRV utilizado en la estratificación del riesgo en las recomendaciones de la SEH/SEC de 2003⁶ y 2007¹²⁰. No obstante, siendo la molécula más estudiada con diferencia, la falta de estudios que corroborasen el incremento real de riesgo que suponen sus niveles elevados, motivó que en las guías SEH/SEC de 2013⁵ se relegase su clasificación de FRV a una recomendación de alerta sobre el posible incremento de riesgo en los pacientes con elevación sérica de esta proteína.

C- GENÉTICA E HTA

C.1- Introducción a los estudios genéticos

Existen dos estrategias principales para identificar genes susceptibles o candidatos en humanos:

- a) Análisis de ligamiento.
- b) Análisis de asociación.

C.1.1- Análisis de ligamiento

El ligamiento genético se refiere a la detección de marcadores genéticos, ampliamente distribuidos sobre todo el genoma asociados con el fenotipo de la enfermedad, por ejemplo HTA en familias con múltiples miembros afectados¹³⁷. Estos marcadores pueden ser de dos tipos:

- Repeticiones cortas en tándem (STRs).
- Polimorfismos de nucleótido simple (SNPs).

Una de las principales ventajas que presentan los estudios de ligamiento es el análisis con variantes comunes en el genoma completo; lo que permite, en primer lugar, la identificación de los *loci* que contienen estos marcadores genéticos; en segundo lugar, nos sirve para realizar un mapeo más detallado con polimorfismos más comunes. Una vez detectados los loci se procede a identificar qué genes relacionados con la enfermedad existen en esa región, seleccionados de acuerdo a la implicación de las proteínas que codifican en el desarrollo de la enfermedad a estudio.

El problema de estos estudios es su bajo poder estadístico, ya que es difícil encontrar muchas familias con múltiples miembros afectados. En las enfermedades multifactoriales hay múltiples genes de baja penetrancia y no hay un patrón de herencia bien definido.

C.1.2- Análisis de asociación

Se suelen realizar en estudios de casos y controles (fig. 25). El objetivo de este diseño de estudio es comparar frecuencias alélicas y genotípicas de la variante estudiada y observar si existe una diferencia estadística entre los grupos. Cuando existe evidencia de una región genómica ligada a la enfermedad se investiga qué genes son candidatos a estudiar en esta región.

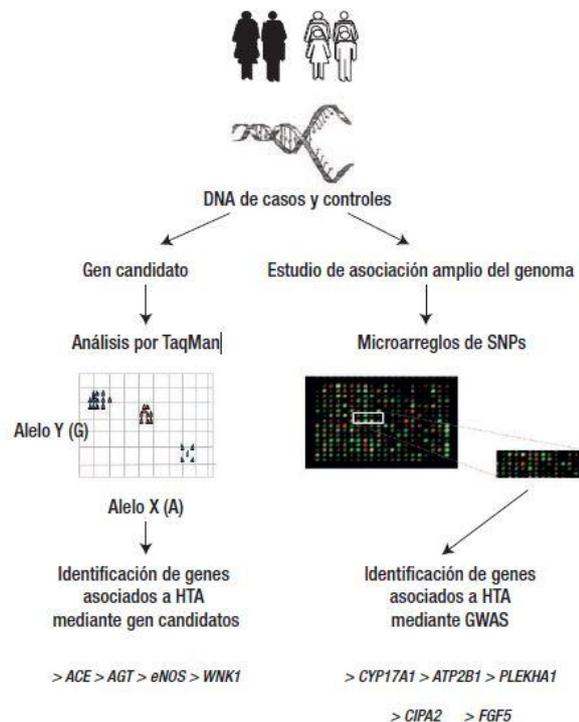


Figura 25. Análisis de asociación de casos y controles en HTA.

En una etapa posterior, se desarrollaron nuevos métodos para estos estudios de asociación, denominados de genoma completo (GWAS)^{138,139}, que permitían analizar hasta más de un millón de SNPs, buscando desequilibrios de ligamento (LD), es decir, asociaciones no azarosas de alelos en dos o más loci con la enfermedad¹⁴⁰.

Los estudios de asociación de los SNPs pueden aportar información de diferentes formas:

- Efecto directo: si el SNP confiere directamente susceptibilidad o protección a HTA, debido a que desempeña un papel biológico fundamental en la regulación del gen, síntesis de la proteína, regulación de la maduración o en la estabilidad del mRNA¹⁴¹.
- Efecto indirecto por LD: algunas veces se asocia un alelo con la enfermedad; sin embargo, es usual que este alelo no sea uno de los implicados en susceptibilidad o protección sino que una variante cercana o lejana ubicada en el mismo cromosoma sea la verdaderamente involucrada con la susceptibilidad.
- Falsas asociaciones: suelen ser debidas a una inadecuada estratificación poblacional, como por ejemplo, subgrupos de individuos con carga ancestral europea, amerindia o africana que se presenten en diferente proporción en casos y controles.

C.2- Desarrollo de la genética en la HTA

Las variantes de algunos genes pueden aumentar la susceptibilidad de ciertos individuos a determinados factores ambientales así como a desarrollar una enfermedad cardiovascular.

Del mismo modo, pero en sentido inverso, también se están realizando estudios que centran su énfasis en la investigación de factores protectores contra la enfermedad cardiovascular analizando la interacción entre los factores genéticos y los medioambientales.

Además, la predisposición genética del paciente puede influir sobre las enzimas que metabolizan algunos fármacos, lo cual podría traducirse en diferencias en los efectos o toxicidad de los mismos, materia de estudio englobada en el término de farmacogenética.

Por otro lado, con el creciente conocimiento y la recopilación de datos genéticos en los últimos 10 años, también se está investigando en qué grado se puede mejorar la predicción cuando en la ecuación de riesgo se incorporan variantes genéticas a los factores de riesgo tradicionales^{142,143}.

Finalmente, se está evaluando el impacto de variantes epigenéticas (modificaciones en el DNA que no implican cambios de secuencia, sino en su metilación) en el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y cómo los estilos de vida influyen en la variabilidad epigenética.

En el ser humano se han reconocido diversas mutaciones genéticas que codifican la síntesis de proteínas en sistemas de control de la PA que conducen a las escasas formas monogénicas de HTA antes mencionadas, pero todavía no se ha esclarecido su influencia exacta sobre la patogenia de la HTA esencial.

Los antecedentes familiares de HTA son comunes en los pacientes hipertensos, lo que sugiere que la herencia contribuye a la patogenia de este trastorno; de hecho, varios estudios de heredabilidad muestran que entre el 30% al 50% depende del componente genético para que se desarrolle HTA^{144,145}. Como se ha comentado con anterioridad, la HTA esencial tiene un carácter muy heterogéneo en su producción, lo cual hace presumir que la etiología es multifactorial y las anomalías son poligénicas^{146,147}.

El interés de la investigación genómica se centró durante los primeros años en el estudio de SNPs en genes candidatos. La primera región de ligamiento involucrada con la HTA fue 1q42, en la que se indentificó un marcador cerca del gen del angiotensinógeno¹⁴⁸ a la que siguieron el resto de genes codificantes de las proteínas del SRAA, que se muestran en la tabla 5.

Posteriormente, los estudios se fueron ampliando, como por ejemplo, el estudio de Iwai et al¹⁴⁹, realizado en Japón en 2004 sobre 1880 pacientes y 118 SNPs de 22 genes diferentes que participaban en la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, hormonas esteroideas, función renal y endotelial.

Tabla 5
Principales genes candidatos asociados a HTA estudiados por TaqMan

Gen	Polimorfismo	Función	Diseño de estudio	p	Población
WNK1	Varios SNPs	Regula la presión sanguínea	Casos y controles	4.8X-8	Reino Unido
GNB3	825CT	Tono del músculo liso	Casos y controles	0.007	Japonesa
CCR2	190GA	Leucocitosis	Casos y controles	0.008	Japonesa
AT1R	A1166C	Regula la presión sanguínea	Casos y controles	0.009	Franceses
AGT	235MT	Regula la presión sanguínea	Casos y controles	< 0.01	Utha y Francia
ACE	I/D	Regula la presión sanguínea	Casos y controles	<0.01	Australia

Hasta ahora, estos estudios no han proporcionado resultados con aplicación directa a la clínica (en ocasiones, incluso han sido contradictorios), aunque desde hace 5 años la cantidad de estudios genéticos en HTA se ha incrementado exponencialmente, como se puede apreciar en la tabla 6, que muestra algunos de los más relevantes.

Tabla 6
Principales genes candidatos asociados a HTA estudiados por GWAS

Gen	Polimorfismo	Función	p	Población
CYP17A1	rs11191548	Involucrado en retención de sal e HTA	7X10-24	Varias poblaciones
CYP1A2	rs1378942	Efectos en la regulación renal	1X10-23	Varias poblaciones
FGF5	rs16998073	Proliferación de miocitos cardiacos	1X10-21	Varias poblaciones
SH2B3	rs653178	Regulación negativa de la inflamación	3X10-18	Varias poblaciones
MTHFR	rs17367504	Eventos procoagulantes y daño endotelial	2X10-13	Varias poblaciones
ATP2B1	rs2681492	Regulador del bombeo de calcio	3X10-11	Varias poblaciones
CSK-ULK3	rs6495122	Proliferación celular del músculo liso	1.8X10-10	Varias poblaciones
ULK4	rs9815354	Función desconocida en HTA	2.5X10-9	Varias poblaciones
PLEKHA7	rs3831815	Función desconocida en HTA	1.9X-09	Varias poblaciones
c10orf107	rs1530440	Función desconocida en HTA	1X10-9	Varias poblaciones
ZNF652	rs16948048	Regula transcripción de genes	5X10-9	Varias poblaciones
PLCD3	rs12946454	Regula en tono del músculo liso vascular	1X10-8	Varias poblaciones
CACNB2	rs11014166	Canal de calcio	1.2X10-8	Varias poblaciones
TBX3-TBX5	rs2384550	Involucrado en malformaciones cardiacas	3.8X10-8	Varias poblaciones

C.3- Proteínas y genes seleccionados

C.3.1- PPARG

Los receptores PPAR gamma pertenecen a la familia de receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR, del inglés *Peroxisome Proliferator Activating Receptors*), que son unos orgánulos que intervienen en la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Son factores de transcripción dependientes de ligando, miembros de una superfamilia de receptores nucleares a la que también pertenecen receptores de esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y retinoides.

Desde su descubrimiento en 1990¹⁵⁰, se han descrito hasta el momento tres subtipos: PPAR α , PPAR β y PPAR γ , cada uno de ellos codificado por un gen distinto, con su propia distribución y características. Los PPAR, al ser activados por sus ligandos, modulan la expresión de ciertos genes ejerciendo funciones claves en la regulación del metabolismo lipídico, en la homeostasis de la glucosa y en el control de la respuesta inflamatoria.

C.3.1.1- Características estructurales y biosíntesis

Los PPAR se engloban dentro de la clase II de receptores nucleares. Están compuestos por 6 regiones estructurales (A-F) y 4 dominios funcionales.

La activación de estos receptores conlleva una heterodimerización que produce la regulación de la transcripción genética a través de los dominios de unión al DNA (fig. 26).

El mecanismo por el cual PPAR activa ciertos genes e inactiva otros (genes de respuesta a NF- κ B) se denomina transrepresión, y en él parece mediar de forma determinante la competición y el reclutamiento de activadores y la liberación de represores. Para convertirse en formas activas capaces de unirse al DNA, es necesario que el dominio de unión al ligando (LBD) sufra cambios conformacionales (fig. 27).

Esta unión al DNA se produce a través de una zona en dedo de zinc del dominio de unión al DNA (DBD) de la proteína PPAR, que interactúa con secuencias específicas de ciertos genes, llamadas elementos de respuesta al proliferador de peroxisoma (PPRE).

Además, el LBD también es importante en los procesos de activación 1; AF-2: dominio de activación 2; DBD: dominio de unión a ADN; PPRE: elemento de respuesta a la activación.

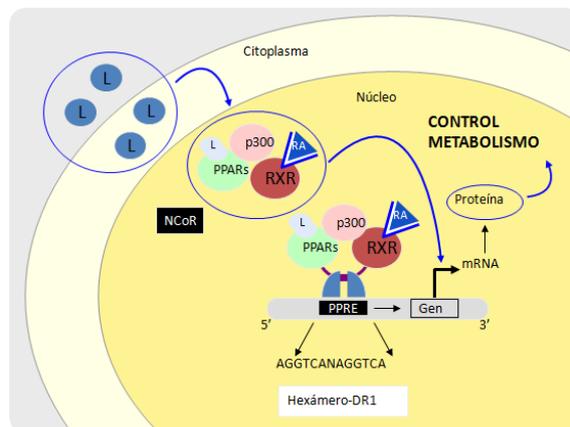


Figura 26. Activación de PPAR mediante el mecanismo de transrepresión.

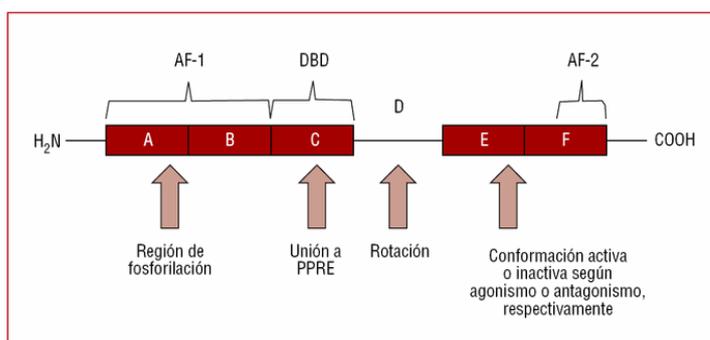


Figura 27. Estructura y función de PPAR γ AF-1: dominio de activación 1; AF-2: dominio de activación 2; DBD: dominio de unión a ADN; PPRE: elemento de respuesta a la activación.

y asociación con varias proteínas a estos receptores, contribuyendo a la formación de un complejo co-activador o correpresor que cambia el estado de acetilación de las histonas y modula la transcripción genética.

El DBD y el LBD son dos de las regiones más conservadas en las diferentes formas de PPAR. El DBD consiste en dos dedos de zinc (fig. 28), que unen específicamente el PPAR a su elemento de respuesta PPRE situado en la región promotora de sus genes diana.

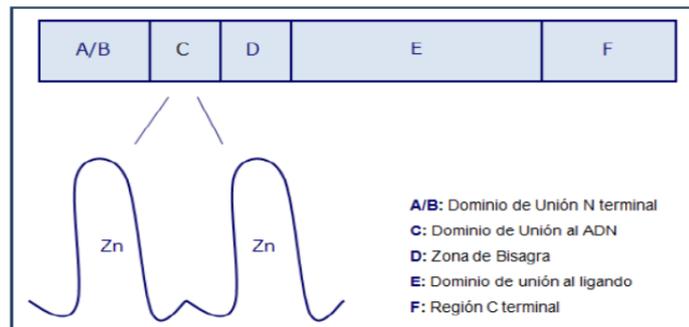


Figura 28. Estructura en dedos de Zn.

El LBD está formado por 13 hélices organizadas de manera que generan una cavidad central, de carácter hidrofóbico, que es donde se une el ligando (corresponde a la regiones E y F de la figura 28). Esta cavidad, en el caso de los receptores de la familia PPAR, es más grande que en otros receptores nucleares, hecho que le permite interactuar con un mayor número de ligandos naturales o sintéticos. En el extremo carboxilo terminal de la región LBD se localiza una región ampliamente conservada denominada función de activación-2 (AF2), responsable de la activación del receptor dependiente de ligando y de la interacción con los co-activadores.

En el extremo amino terminal es donde existen mayores diferencias entre subtipos, lo forman entre 70 y 100 aa, y contiene la unidad funcional AF-1, una zona con lugares de fosforilación susceptibles a la MAP quinasa, concretamente a la serina. Cuando esta zona es fosforilada se reduce la actividad transcripcional del PPAR y su capacidad de unirse a los ligandos¹⁵¹.

C.3.1.2- Localización

El gen PPAR γ se localiza en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25.2)¹⁵², abarcando más de 100 Kb y contiene 11 exones, codificando una proteína de 505 aminoácidos. Se encuentra ampliamente distribuido en tejido adiposo, bazo, colon, y en menor medida en hígado, músculo esquelético y páncreas. Codifica la proteína PPAR γ , de la que se han descrito tres isoformas: PPAR γ 1, PPAR γ 2 y PPAR γ 3¹⁵³.

PPAR γ 1 es la más ampliamente distribuida, excepto en tejido adiposo, donde predomina PPAR γ 2; PPAR γ 3 se encuentra localizado principalmente en tejido adiposo e intestino. PPAR γ 1 y PPAR γ 3 tienen la misma secuencia aminoacídica, mientras que PPAR γ 2 contiene 30 aa adicionales en el extremo n-terminal. Sin embargo, PPAR γ 1 y PPAR γ 2 tienen respuestas similares a la acción de los agonistas¹⁵⁴.

C.3.1.3- Función

La importancia de estudiar la implicación de los receptores PPAR y concretamente los PPAR γ en el RV, deriva de su acción como un factor de transcripción que regula la expresión de múltiples genes implicados en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y en la inflamación. En el caso de la DM2, las glitazonas, fármacos de la familia de

las tiazolidindionas (TZD), han demostrado su eficacia clínica provocando una disminución significativa de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, triglicéridos y ácidos grasos. Estos fármacos son agonistas totales del receptor PPAR γ y su activación tiene una clara correlación con la respuesta clínica¹⁵⁵. Las TZD han permitido demostrar que la estimulación de los PPAR γ aumenta la sensibilidad a la insulina y la adipogénesis, y aunque el tejido adiposo sea el lugar predominante de acción directa estos fármacos, se han observado efectos también en los tejidos clave de respuesta a la insulina como el hígado y el músculo esquelético.

A nivel del tejido adiposo, PPAR γ induce la diferenciación de preadipocitos a adipocitos sensibles a la insulina, en los que se ha demostrado un aumento de la expresión del transportador de glucosa GLUT4¹⁵⁶. La activación de los PPAR γ en el tejido adiposo da lugar a la transcripción de genes implicados en la síntesis de proteínas relacionadas con el transporte de los ácidos grasos, como la lipoproteínlipasa (LPL); un aumento en la producción de esta proteína incrementa el aclaramiento plasmático de los triglicéridos y ácidos grasos, siendo este mecanismo la base de la acción hipolipemiente de los agonistas PPAR¹⁵⁷, además de disminuir el flujo de ácidos grasos al hígado; de esta manera, favorecen la redistribución de grasa acumulada en todos los tejidos, facilitando el trasvase de lípidos ectópicos hacia el tejido adiposo.

Otro mecanismo que contribuiría a la reducción de triglicéridos y ácidos grasos circulantes es la inducción de expresión de la glicerolquinasa adipocitaria; este enzima estimula la incorporación de glicerol a los triglicéridos y reduce la secreción de ácidos grasos libres por los adipocitos.

Los activadores PPAR γ inhiben la expresión en adipocitos de factores como el TNF α o la hormona resistina, que incrementan la insulinoresistencia y el nivel de ácidos grasos circulantes, mejorando de este modo la sensibilidad a la misma. Asimismo, la activación de PPAR γ favorece la expresión de diversas adipocitocinas, en especial de la adiponectina, una proteína adipocitaria que mejora la sensibilización a la insulina. Los agonistas PPAR γ inhiben la leptina, con lo que contrarrestan el estímulo de la lipólisis en adipocitos y la disminución de la expresión y secreción de insulina en las células β inducida por la leptina¹⁵⁸.

C.3.1.4- Importancia de PPAR γ en la HTA y otros FRV

Los agonistas PPAR γ han demostrado capacidad para reducir las cifras de PA por un mecanismo mediado por el bloqueo de los canales de Ca⁺⁺ tipo L, dificultando la entrada de Ca⁺⁺ en las células vasculares y reduciendo de este modo el tono vascular. También se ha implicado con la inhibición de la expresión y secreción de péptidos que regulan el tono vascular, como la ET1¹⁵⁹. Del mismo modo que con la DM2, existen algunos antihipertensivos que modulan la actividad PPAR γ . En concreto, telmisartán, un fármaco perteneciente a la familia de los ARAII, presenta una estructura química prácticamente idéntica a la de pioglitazona, lo que le confiere efectos añadidos en el tejido adiposo y en la sensibilidad a la insulina, ya descritos¹⁶⁰.

Como ya se ha comentado, en la placa aterosclerótica se produce un crecimiento inapropiado de las células vasculares, con infiltración de células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T) y disfunción endotelial, desencadenando el proceso aterogénico. Este proceso hiperproliferativo está mediado por factores proinflamatorios de transcripción como el NF- κ B (NF- κ B) y el activador proteína 1 (AP 1). Los PPAR γ agonistas controlan la

expresión de NF- κ B y AP 1 e inhiben la transcripción de genes codificadores de citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6, IL-12b) en los monocitos/macrófagos activados; por otro lado, también inhiben la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP), como la MMP 9, cuya expresión inapropiada contribuye a la lesión aterosclerótica^{161,162}.

C.3.2.- Endotelina

En 1985 Hickey et al¹⁶³, estudiando el músculo liso, detectaron una sustancia peptídica que, liberada por las células endoteliales, provocaba vasoconstricción. Tres años más tarde, en 1988 Yanagisawa et al¹⁶⁴ consiguieron aislar, a partir de endotelio de aorta porcina, un péptido con propiedades vasoactivas al que denominaron endotelina. A partir de estos estudios se describió a las endotelinas como una familia de péptidos de 21 aminoácidos con propiedades vasoactivas, compuesta por ET-1, ET-2, ET-3, proteínas con gran similitud molecular¹⁶⁵.

La ET es una hormona distribuida en una amplia variedad de células y tejidos, con diferentes niveles de expresión, donde actúan como moduladores del tono vasomotor, proliferación celular y de producción hormonal¹⁶⁶. ET-1 es sintetizada predominantemente por células del endotelio y en menor medida también es sintetizada por células de músculo liso vascular, presentando en ambas localizaciones una excreción paracrina¹⁶⁷. También es sintetizada, por células del epitelio bronquial¹⁶⁸, leucocitos¹⁶⁹, sistema monocito/macrófago¹⁷⁰, células mesangiales¹⁷¹, cardiomiocitos¹⁷², células de la glia y hepatocitos¹⁷³. ET-1 es la isoforma predominante de las tres estructuras peptídicas y es 10 veces más potente que la ATI en su efecto vasoconstrictor, considerándola como uno de los vasoconstrictores más potentes del organismo.

ET-2 es producida primariamente en el riñón y en el intestino, además de en la placenta, útero y miocardio¹⁷⁴. ET-3 es la isoforma de menor efecto vasoconstrictor y se produce fundamentalmente en el cerebro y vías digestivas, y en menor proporción en pulmones y riñón¹⁷⁵.

ET-1 es la isoforma más estudiada de la familia por sus diversas acciones en el músculo de la pared vascular, donde ejerce una acción vasoconstrictora y proliferativa, promueve la producción de fibroblastos, modula la síntesis de la matriz extracelular, causa hipertrofia de las células de músculo liso vascular y afecta a la permeabilidad vascular¹⁷⁶, acciones relacionadas con el desarrollo de HTA¹⁷⁷. Su relación directa con la insulina y su participación de la homeostasis del NO, hacen de ET-1 una diana de estudio en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

C.3.2.1- Características estructurales y biosíntesis

Las tres isoformas de endotelina (ET-1, ET-2, ET-3) están constituidas por 21 aminoácidos con cuatro residuos de cisteína, estableciendo dos puentes intramoleculares disulfuro, formando una estructura semicónica inusual. Los puentes de disulfuro y el dominio carboxiterminal son cruciales, tanto para la unión de las endotelinas con su receptor específico como para conservar su actividad biológica¹⁶⁵ (fig. 29).

Cada una de las isoformas (ET-1, ET-2, ET-3) es codificada por un gen independiente en los cromosomas 6, 1 y 20¹⁶⁵. Los tres péptidos son sintetizadas como prohormonas y, posteriormente, procesados a péptidos activos. La vía metabólica para la activación biológica es similar para las tres isoformas. El proceso de la biosíntesis de ET-1 es el más caracterizado y conocido; se desarrolla en el citosol de las células endoteliales, donde el mRNA de ET-1 codifica a la preproendotelina de 212 aminoácidos que, a través de la acción proteolítica de una endopeptidasa, se transforma en Big-endotelina de 39 aminoácidos (Big-ET-1). Posteriormente, este fragmento la acción de la enzima convertidora de endotelinas (ECE-1), que es una metaloendoproteasa que rompe la unión en la posición triptófano 21 - valina 22 (Trp21-Val22) transformándola en ET-1 de 21 aminoácidos, que es el péptido activo¹⁷⁴ (fig. 30).

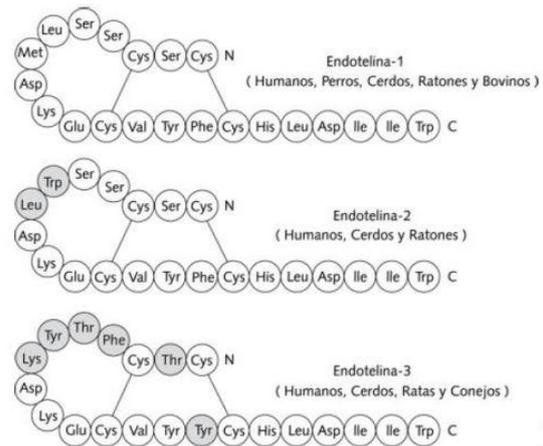


Figura 29. Estructura y homología de las endotelinas, cadenas peptídicas de 21 aminoácidos ET1, ET2 y ET3.

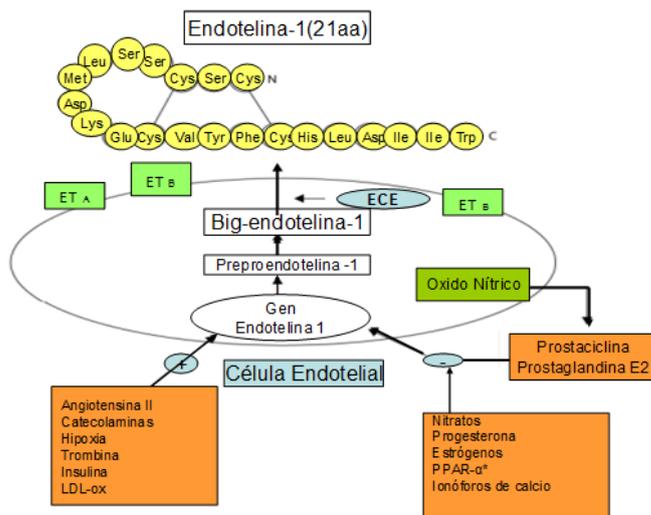


Figura 30. Biosíntesis de endotelina.

Se han identificado siete isoformas de ECE: ECE-1a, ECE-1b, ECE-1c, ECE-1d, ECE-2a, ECE-2b y ECE-3¹⁷⁸. ECE-1 y ECE-2 son, posiblemente, las más importantes. Ambas son metaloproteasas dependientes de Zinc que escinden uniones triptófano-valina en el extremo carboxilo del propéptido Big-ET-1. La ECE-1 se localiza en la membrana de distintos tejidos donde, además, puede realizar otras funciones como la hidrólisis de la bradisinina, sustancia P o de la insulina¹⁷⁹. La ECE-2 actúa únicamente a nivel intracelular y se localiza de forma mayoritaria en el tejido nervioso¹⁸⁰. ET-1 no es almacenada dentro de las células, sino que ante un estímulo (hipoxia, isquemia, lesión endotelial) el mRNA induce la síntesis de ET-1 en minutos y es secretada primariamente a través de una vía constituida por pequeñas vesículas exocíticas localizadas directamente debajo de la membrana plasmática. Se han identificado cuatro mecanismos de regulación de las ET:

- 1- Degradación por lisosomas.
- 2- Degradación por endopeptidasas.
- 3- Regulación a través de la enzima convertidora de endotelina.
- 4- Recaptación de la endotelina circulante a nivel pulmonar y renal.

La ET plasmática refleja el excedente de la liberada de forma paracrina. La ET-1 que alcanza la circulación es eliminada rápidamente. Su vida media plasmática es menor de 1,5 min., degradándose mediante diversas proteasas en la circulación renal y esplácnica fundamentalmente¹⁸¹. A nivel pulmonar existe una vía más exclusiva de aclaramiento, al unirse la ET-1 circulante al receptor ET-B en un complejo que es posteriormente internalizado y degradado¹⁸². Durante los procesos inflamatorios, también podemos encontrar una inactivación de la ET mediada por catepsinas por parte de los leucocito¹⁸³.

La secreción de las distintas formas de endotelina está regulada por múltiples factores, tantos estimulantes como inhibitorios mostrados en la tabla 7, regulando todos ellos las funciones del metabolismo endotelial.

Tabla 7
Factores estimulables e inhibidores de ET-1

Factores estimuladores	Factores inhibidores
<i>Vasoconstrictores:</i> Angiotensina II Vasopresina Noradrenalina 8-epi-PGF2 α *	<i>Vasodilatadores:</i> Bradiquinina Óxido Nítrico Prostaglandinas E ₂ e I ₂ Adrenomedulina Péptido natriurético atrial y cerebral
<i>Agentes protrombóticos:</i> Trombina	<i>Anticoagulantes:</i> Heparina Hirudina
<i>Citocinas/factores de crecimiento:</i> Interleucinas 1 y 3 Factor de necrosis tumoral α GCSF* Interferón gamma Factor de crecimiento transformante β	
<i>Factores físicoquímicos:</i> Estrés de cizallamiento (<2 dyne/cm ²) Tensión mecánica Sobrecarga de presión hemodinámica Hipoxia	Estrés de cizallamiento (>6 dyne/cm ²)
<i>Otros factores:</i> Insulina Serotonina Corticoesteroides Eritropoyetina LDL-oxidadas* Ciclosporina Agregación plaquetaria Infiltración por macrófagos Lesiones ateroscleróticas Cortisol	Nitratos Progesterona Estrógenos PPAR- α * Ionóforos de calcio Montelukast
* 8-epi-PGF2 α = 8-Epi-prostaglandina F2 alfa; GCSF = factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; PPAR- α = receptor α del proliferador de peroxisomas; LDL = lipoproteínas de baja densidad	

C.3.2.2- Localización

La ET-1 se secreta constitutivamente por células del endotelio vascular para que actúe sobre las células musculares lisas subyacentes. La regulación de esta vía implica cambios en la expresión génica mediante elementos reguladores que se encuentran en la región 5' del gen de la ET-1¹⁸⁴. Este gen es uno de los llamados genes de respuesta precoz, caracterizados por un rápido incremento en su transcripción tras un determinado estímulo. Debido a este tipo de regulación y a que la secreción se realiza en su mayor parte hacia el lado basolateral de la célula, los niveles plasmáticos de endotelina cambian muy lentamente en respuesta a los estímulos, de tal forma que son necesarias entre 2 y 5 horas para elevar dichos niveles por encima de los basales¹⁸⁵, hecho a tener en cuenta a la hora de realizar las mediciones de concentraciones plasmáticas y valorar los resultados.

Es interesante analizar la interacción entre ET-1 y el SRAA. La ATIII es capaz de estimular la producción de ET-1 mediante un incremento del estrés oxidativo¹⁸⁶. Por otra parte, ET-1 es capaz de inhibir la liberación de renina como un mecanismo de retroalimentación negativa. De esta forma, elevaciones en la presión arterial iniciadas por la ATIII se mantendrían en el tiempo por el estrés oxidativo y ET, a pesar de que los niveles de renina descendieran con el tiempo.

Además, ET-1 interacciona con otros elementos patogénicos de la lesión aterosclerótica inducidos por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como son las LDL-ox¹⁸⁷, las PGE₂ y PGI₂¹⁸⁸, el NO¹⁸⁹ o la propia insulina¹⁹⁰.

La ET no sólo está sujeta a una regulación neuroendocrina, ya que factores biofísicos pueden modificar su liberación. Las variaciones en la presión hidrostática dentro de los vasos son capaces de modular la secreción de ET, pero estos cambios han de ser interpretados con cautela ya que afectan también a la liberación de vasodilatadores como NO, PG y otros mediadores¹⁹¹. De manera sistemática, incrementos de la PA mayores de 70 ó 75 mmHg producen un incremento de la vasoconstricción arterial que mantiene constante el flujo sanguíneo a los órganos. Este fenómeno de autorregulación es debido a una respuesta miógena mediada por cambios en el Ca⁺⁺ intracelular, secundarios a la activación de canales de Ca⁺⁺ sensibles a la tensión mecánica de la pared arterial; no obstante, todavía no está definido el papel de la ET en esta regulación.

C.3.2.3- Función

La acción de los tres péptidos de la familia de la ET se puede dividir en dos grandes grupos de respuesta (fig. 31). El primer grupo incluye vasoconstricción, broncoconstricción, contracción de músculo liso uterino y secreción de aldosterona. El segundo grupo incluye vasodilatación e inhibición de agregación plaquetaria. En el primer grupo, ET-1 y ET-2 actúan de forma más potente que ET-3, y en el segundo grupo los tres isopéptidos tienen potencia similar. Los estudios de inmunohistoquímica permitieron, en la década de los noventa, evidenciar dos tipos de receptores que medían estos grupos de respuesta que parece antagonica^{192,193}.

Se han caracterizado dos subtipos de receptores de alta afinidad que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, a través de los cuales se median los efectos de las ET: los receptores ET-A y ET-B. La afinidad de estos receptores es variable, como se muestra en la tabla 8; el tipo ET-A tiene 10 veces más afinidad por la ET-1 y ET-2 que por la ET-3 y se encuentra predominantemente sobre las células de músculo liso vascular y en los miocardiocitos, siendo mediadores de vasoconstricción.

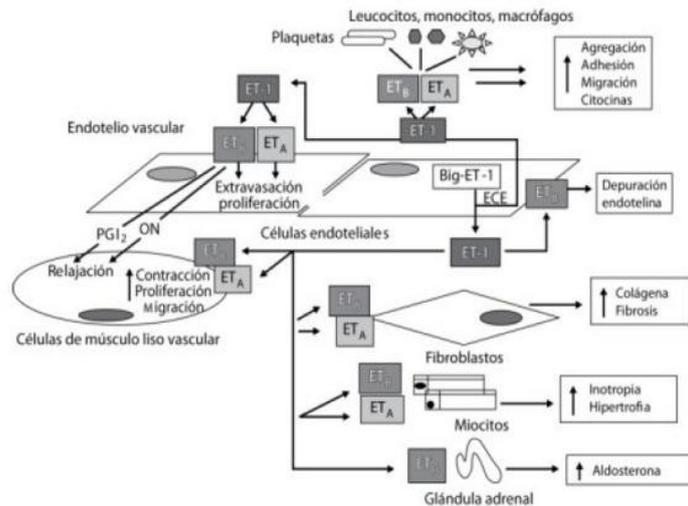


Figura 31. Efectos biológicos de la endotelina.

Tabla 8

Afinidad de los receptores de endotelina por las tres isoformas

Subtipos	Orden de afinidad
ET-A	ET-1 = ET-2 > ET-3
ET-B	ET-1 = ET-2 = ET-3
ET-C	ET-3 > ET-2 = ET = 3

La estimulación de estos receptores por ET-1 activa la fosfolipasa C, que induce un incremento de inositol trifosfato, diacilglicerol y del calcio intracelular que conduce a la contracción de las células de músculo liso^{174,180}. El incremento del diacilglicerol y del calcio estimulan también a la proteína quinasa C (PKC), la cual media la acción mitógena de la ET-1.

Los receptores ET-B se encuentran principalmente en las células endoteliales y en menor proporción en las células de músculo liso. Tienen una afinidad similar por las tres isoformas y se han encontrado también en tejidos de otros órganos como el riñón, hígado y útero y, en menor concentración en el cerebro y en la membrana de los astrocitos. La estimulación de los receptores ET-B por ET-1 activa a una fosfolipasa A₂ soluble y a la guanilatoclasa, dando lugar a un incremento de GMPc intracelular; este cambio estimula la liberación de NO y PGI₂ produciendo vasodilatación.

Se ha descrito un tercer tipo de receptor de endotelina, el ET-C, que ha sido aislado a partir de la rana melanoforos. Este receptor se une a ET-3 con 3 veces mayor afinidad que a ET-1, y puede estar presente también sobre células endoteliales.

C.3.2.4- Importancia de Endotelina en la HTA y otros FRV

La ET es una de las moléculas más estudiadas dentro de los FRV clásicos. Se ha analizado su expresión en modelos animales con HTA y los efectos de un bloqueo selectivo de los receptores de ET-A, lográndose un descenso de los niveles de HTA. También se han hallado en sujetos hipertensos niveles elevados de endotelina^{194,195}, especialmente en los modelos sal-sensibles, así como que su antagonismo mediante el bloqueo de sus receptores disminuye la PA y reduce el remodelado y la hipertrofia vascular. Ya se ha comentado cómo la AT II aumenta la producción de ET en las células endoteliales¹⁸⁶ y mesangiales del riñón¹⁹⁶.

La interrelación entre la ET, la insulina y la PA es estrecha, ya que la insulina es capaz de aumentar la expresión de los genes que la codifican¹⁹⁷, demostrándose una relación entre los niveles de su expresión y la cantidad de insulina circulante. En modelos animales con hiperinsulinemia mantenida, los niveles de receptores ET-A localizados en la superficie de células musculares lisas vasculares se encontraron aumentados. Dado que se produce un efecto sinérgico entre la insulina y la ET-1, ambas consiguen una mayor proliferación de células musculares en la pared de los vasos¹⁹⁷. Las vías que median la doble acción de la insulina son: por un lado la acción vasodilatadora, por medio del estímulo en la síntesis de NO mediado por la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3-K) y, por otro, la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), que al ser inhibida de forma específica mostraba un descenso de la producción de ET-1¹⁹⁸. En estados de resistencia a la insulina se aprecia en las células del músculo esquelético y en las células vasculares una clara disminución de la vía de la PI3-K mientras la vía MAPK se mantiene intacta¹⁹⁹, lo que facilita el desarrollo de HTA, algo que también se ha demostrado en humanos²⁰⁰.

Además de los modelos animales, en sujetos no diabéticos en los que se aumentaba la insulinemia de forma secundaria a la elevación de la glucemia, los niveles séricos de ET-1 experimentaban un aumento, que era mayor si se coadministraba una solución lipídica²⁰¹, algo que recuerda claramente al SM. También se observó en diabéticos obesos la elevación de los niveles de ET, así como el descenso de la misma en pacientes sometidos a dietas bajas en calorías, con la consecuente menor necesidad de insulina²⁰². Esta interacción insulina-HTA-ET se demostró en el estudio de Ferri et al²⁰³, en el que se comparaban sujetos hipertensos y no hipertensos a los que se les sometió a un clamp euglucémico hiperinsulinémico; en ambos grupos, los niveles de ET-1 se elevaron, pero de una forma significativa en los pacientes hipertensos.

Pero no es sólo la insulina, también se han demostrado elevaciones de ET-1 en pacientes obesos con SM²⁰⁴, en los que la obesidad y la dislipemia juegan un papel esencial, como demuestra la comparación entre diabéticos con y sin criterios de SM, en los que la diferencia de niveles de ET-1 fue todavía mayor en los pacientes diabéticos con SM²⁰⁵.

C.3.3- VAV-3

El gen VAV pertenece a una familia de oncogenes que posee tres miembros, VAV-1, VAV-2 y VAV-3, descritos en células de mamíferos. El primer gen fue descrito por Katzav en 1989 tras la búsqueda de oncogenes en tumores humanos²⁰⁶.

C.3.3.1- Características estructurales y biosíntesis

Todos los miembros de la familia VAV se caracterizan por tener similares estructuras. Contienen un dominio homólogo de calponina (CH); las calponinas son un grupo de proteínas implicadas en la regulación de la contracción del músculo liso, y este dominio participa de la asociación con los filamentos de actina. Esta función, a su vez, interviene en el control de las proteínas Rho/Rac involucradas en la organización del citoesqueleto. El dominio CH es similar al del oncogén dbl presente en humanos, que es un factor de intercambio GDT/GPT, miembros de la subfamilia Rho/Rac. Estas similitudes estructurales pueden sugerir que este segmento de VAV confiera la capacidad de funcionar como un factor de intercambio GDP/GTP para pequeñas proteínas G participando de la arquitectura del citoplasma y del ciclo celular.

El dominio PH está presente en muchas quinasas, “GTP-asas” y factores de intercambio de nucleótidos, y puede estar involucrado en las interacciones con proteínas de unión a GPT, lípidos, serina fosforilada/residuos de treonina, dominios en dedos de Zinc similares a los presentes en el c-Raf y miembros atípicos de la familia de la PKC, una región corta rica en prolina. Dos dominios SH3 flanquean una región SH2; esta región terminal tiene clara homología con las halladas en otras tirosina quinasas, en enzimas como la PLC, PI3K, Ras-GAP y en sustratos de la proteína quinasa. Los dominios SH3 se unen con afinidad a secuencias ricas en prolina. Posee un dominio SH2 que media con alta afinidad la interacción con tirosina y participa de la regulación de la actividad de la quinasa y sustratos de fosforilación. La activación del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento derivado de plaquetas en células que expresan VAV resulta de la asociación de VAV a través del dominio SH2 con los receptores activados (fig. 32).

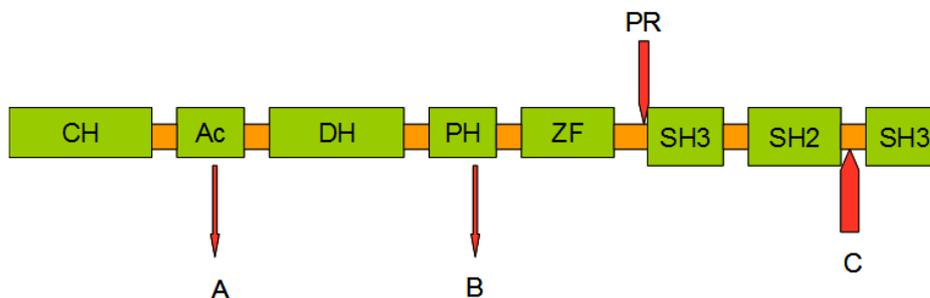


Figura 32. Las secuencias alternativas de VAV2 generados por Splicing alternativo de su RNA *nh* se indican con A, B, C.

Existen dos peculiaridades propias de la familia VAV: la primera, es la presencia de la zona DH, PH, ZF en la región central de la proteína; la segunda, es la presencia en la misma molécula de las regiones DH y SH2. Estas peculiaridades estructurales se traducen en propiedades reguladoras y catalíticas propias de este grupo de intercambio GDP/GTP. La organización espacial de los dominios carboxilo terminal SH3 y SH2 es también inusual, aunque se ha visto en otras familias de proteínas.

C.3.3.2- Localización

Los genes VAV-1, VAV-2, VAV-3 se localizan en el cromosoma 19 (región 19p13.2), 9 (región 3q34.1) y 1 respectivamente^{207,208}. La expresión de VAV está muy presente en células hematopoyéticas, desde la células madre pluripotenciales a los distintos estadios evolutivos de las tres series; también, se puede encontrar en otras localizaciones como el páncreas o el esmalte de los dientes²⁰⁹. VAV-3 posee una distribución mayor²¹⁰ y en el caso de VAV-2 la distribución es prácticamente universal. El gen VAV-2 posee tres formas diferenciadas en las inserciones del dominio Ac, la región PH y las zonas SH2, SH3 (fig. 32). Estas isoformas muestran patrones distintos de expresión en distintos tejidos.

C.3.3.3- Función

La característica más relevante de estas proteínas con función de factores de intercambio de nucleótidos (GEFs) es la regulación estricta del intercambio de actividades GDP/GTP por fosforilación directa. En ausencia de mitógenos o antígenos, estas proteínas permanecen inactivas en la célula debido a los bajos niveles de fosforilación de la tirosina. En el curso de un estímulo celular, las proteínas VAV pasan rápidamente y de forma transitoria a fosforilar los residuos de tirosina, lo que conduce a la activación del

intercambio GDP/GTP hacia las proteínas Rho/Rac. La fosforilación de la tirosina también regula otras funciones de estas proteínas, incluida la asociación con tirosina quinasa y la adaptación de moléculas, la formación de complejos heteromoleculares que modulan la señalización de estos factores de intercambio de nucleótidos.

Se ha demostrado que la expresión de VAV es esencial para la organización del citoesqueleto, el desarrollo celular y la apoptosis²¹¹, vías que determinan el desarrollo y señalización de respuestas de células linfoides. Cambios en la activación/desactivación normal de miembros de la familia VAV puede alterar el comportamiento celular incluyendo la tumorigénesis, cambios en la conformación del citoesqueleto o adquirir propiedades metastásicas. Estas observaciones confieren a la familia VAV una relación directa entre los receptores con actividad intrínseca o asociada a la tirosina quinasa y vías que regulan la mitogénesis y el citoesqueleto a través de Rho/Rac²¹².

La mayor propiedad distintiva a nivel funcional de los miembros de la familia VAV es el hecho de que su actividad enzimática es activada por la fosforilación de las respectivas moléculas. No se conoce otro factor de intercambio GDP/GTP de la superfamilia Ras que muestre este tipo de regulación.

C.3.3.4- Importancia de VAV en la HTA y otros FRV

La asociación entre VAV y la HTA está poco documentada. En un estudio de Sauzeau et al²¹³, los ratones VAV-2^{-/-} presentan cifras de PA elevada tanto sistólica como diastólica, además de taquicardia, elemento diferencial a otros modelos de HTA. En estos ratones se observaron los efectos deletéreos de la HTA que se aprecian en humanos con HTA esencial, como la hipertrofia y fibrosis del ventrículo izquierdo y el remodelado de la capa muscular de la pared de la aorta. Estos efectos se observaron sobre la circulación sistémica y no sobre los vasos pulmonares o en el ventrículo derecho. Además, estos efectos se acentuaban a medida que los ratones envejecían. En este mismo trabajo se evaluaron los mecanismos que pudiesen contribuir a la elevación de la PA, centrándose en el SRA y en el sistema endotelina. Los resultados mostraron niveles elevados de renina, ECA en plasma y corazón, así como un aumento de ATII relacionado con la edad, junto a una regulación al alza del receptor tipo 1 de la ATII (presente en la circulación sistémica y no en la pulmonar) sin observarse cambios en el receptor tipo 2. No se observaron cambios en los niveles de mRNA que codifica los receptores de endotelina. El mismo grupo evaluó en una segunda etapa el efecto que ejerce en el desarrollo de HTA el SNS ante ratones VAV-3^{-/-}²¹⁴. La concentración de adrenalina, noradrenalina y dopamina se encontró elevada en plasma desde el nacimiento hasta la edad adulta, precediendo a la alteración del SRAA. La administración de propanolol conseguía controlar la HTA, la taquicardia y disminuía los niveles de ATII y el remodelado cardíaco. Estos resultados asocian de una forma directa ambos sistemas (SNS y SRAA) en el desarrollo de HTA en los ratones VAV-3^{-/-}. El estudio se completó con la evaluación renal, observándose una menor tasa de filtrado glomerular con respecto a controles (85%), menores tasas de aclaramiento de creatinina y de excreción de Na⁺ así como una fibrosis renal que progresaba con la edad. Las alteraciones urinarias y de sodio pueden explicarse por presentar niveles elevados de ATII y Vasopresina, encontrándose esta hormona elevada desde el nacimiento, y con mayores niveles con la edad.

C.3.4- Interleucina 10

La interleucina 10 (IL-10) es una importante citocina inmunorreguladora pleiotrópica. Las citocinas conforman una familia de un amplio número de moléculas implicadas en la modulación de la respuesta inmune a múltiples niveles. Son producidas por diferentes células del sistema inmune bajo estimulación y desarrollan su acción mediante la unión a receptores específicos, realizando acciones de activación, proliferación y diferenciación de las células diana, median o regulan reacciones inmunes, inhiben el crecimiento celular, pueden tener actividad citotóxica o inducir o inhibir la acción de otras citocinas. Actúan como reguladores sistémicos a concentraciones del orden de nano o picomoles, modulando la actividad de un amplio espectro de tipos celulares que, en general, es bastante superior al de las hormonas.

Las citocinas pueden actuar como factores de crecimiento locales, a través de un mecanismo autocrino (sobre la propia célula), paracrino (sobre una célula vecina), yuxtacrino (implicando interacciones intercelulares) o retrocrino (a través de formas solubles de ciertos receptores de membrana) (fig. 33).

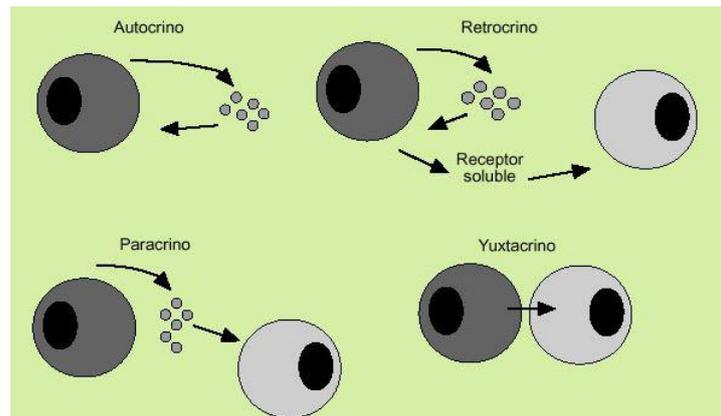


Figura 33. Mecanismos de acción de las citocinas.

Las citocinas se dividen en dos grupos principales, de acuerdo con su función: citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias. El desequilibrio entre ambas suele condicionar respuestas alteradas del sistema inmune que intervienen en multitud de procesos. En los últimos años, gran parte de la investigación sobre ellas se ha centrado en relacionar los niveles de citocinas con variaciones alélicas de los genes que las codifican.

La IL-10 es una citocina con un receptor de tipo II que forma parte de la familia que incluye también a IL-19, IL-20, IL-22, IL-26 e IL-29²¹⁵. Estas citocinas tienen una organización génica similar y se unen a receptores con una estructura parecida; sin embargo, llevan a cabo actividades biológicas muy diferentes.

C.3.4.1- Características estructurales y biosíntesis

El gen de la IL-10 se localiza en el cromosoma 1 (región 1q31-32), consta de 4⁷ kb y contiene 4 intrones y 5 exones, con muchas variantes genéticas²¹⁶. Las variantes más estudiadas son 2 dinucleótidos repetidos (microsatélites), IL-10 G e IL-10 R, localizados 1,2 y 4 kb anteriores al lugar inicial de la transcripción^{217,218} y 3 SNPs, -1082(G/A), -819(C/T) y -592(C/A) que forman tres haplotipos predominantes (GCC, ACC, ATA)²¹⁹.

Aunque diversos factores exógenos y endógenos estimulan la producción de IL-10, su secreción también depende de IL-10R, IL-10G y los SNPs de la región promotora. IL-10 actúa específicamente a través de su receptor, IL-10R, cuya estructura consta de dos subunidades: el receptor 1 de IL-10 y el receptor 2 de IL-10 (fig. 34).

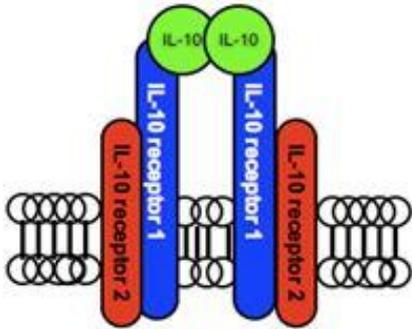


Figura 34. Estructura de IL-10.

Una vez que la citocina se ha unido, las subunidades del receptor se asocian con moléculas de transducción de señales en el citoplasma, induciendo una señal que normalmente disminuye la actividad de algunos de los genes requeridos para producir una respuesta inmune.

C.3.4.2- Localización

La IL-10 es producida por distintos tipos de células del sistema inmunitario, principalmente por macrófagos, pero también por linfocitos T helper 1 (Th1) y 2 (Th2), células dendríticas, linfocitos T citotóxicos, linfocitos B, monocitos y células mastoides. También se ha descrito su producción en células epiteliales, queratinocitos de la piel y ciertas células tumorales²²⁰.

IL-10 es secretada en grandes cantidades por tejidos mucosos como el intestino o los pulmones donde las respuestas inmunológicas indeseadas o incontroladas pueden causar daños importantes.

C.3.4.3- Función

Las principales funciones biológicas de IL-10 son disminuir y regular la respuesta inflamatoria producida por las células dendríticas y los macrófagos, así como reducir las respuestas adaptativas de las células T CD4+. Esta citocina es un potente inhibidor de la presentación antigénica, ya que reduce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHC II) y de las moléculas accesorias de coestimulación CD80 y CD86 en células dendríticas. El efecto global es la inhibición de la maduración de dichas células, lo que causa una reducción de las citocinas proinflamatorias IFN- γ , IL-4 e IL-5 producidas por los linfocitos T.

Por otra parte, la IL-10 también inhibe la producción de otros mediadores inflamatorios como la IL-1 y el TNF- α producidos por macrófagos. En células T CD4+ naive, IL-10 inhibe la señalización por CD28, impidiendo su activación. No obstante, la IL-10 puede promover la activación de las células B, evitar su apoptosis y estimular la proliferación de células NK, por lo que su actividad no es siempre inhibitoria.

Dada su actividad reguladora de la inmunidad celular y humoral, así como su ubicuidad, los estudios de asociación genética han estudiado su participación en un sinnúmero de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y tumorales²¹⁵.

La variante alélica -1082G se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico^{221,222}, enfermedad inflamatoria intestinal²²³, cáncer de pulmón no microcítico²²⁴, cáncer de cabeza y cuello²²⁵, melanoma con y sin metástasis²²⁶ y linfomas de serie B²²⁷; el genotipo -1082AA es más prevalente en asma²²⁸, mientras que hay mayor frecuencia del genotipo -1082GG en tuberculosis²²⁹ y enfermedad de Crohn²³⁰. En cambio, el genotipo -819TT se asocia con menores niveles de IL-10 en cáncer de colon²³¹, así como una menor frecuencia del alelo -592A y del genotipo -592AA se ha observado en artritis reumatoide²³² y psoriasis²³³. En pacientes con asma, cáncer de próstata²³⁴ y de colon hay menor frecuencia del genotipo -592AA comparada con controles. No obstante, ninguno de

estos estudios ha conseguido demostrar una predisposición definitiva al desarrollo de alguna de estas enfermedades y al proceso patogénico subyacente.

C.3.4.4- Importancia de IL-10 en la HTA y otros FRV

La relación de la IL-10 con la HTA y las lesiones vasculares que genera, en particular con la placa aterosclerótica, no ha sido tan estudiada como con las enfermedades antes reseñadas..

Como ya se ha comentado con anterioridad, la HTA es uno de los factores principales en la génesis, progresión y desestabilización de la placa de ateroma. Hoy en día, se acepta de manera generalizada que la inflamación desempeña un papel fundamental en la génesis y progresión de las lesiones ateroscleróticas y que condiciona a corto y a largo plazo la aparición de manifestaciones clínicas. Además, compartiendo mecanismos patogénicos, este proceso asocia una reacción inmunitaria, con liberación de citocinas, mediadores de la inflamación y factores de crecimiento, que se activa tanto en el ámbito sistémico como vascular y tisular.

En modelos animales, se ha valorado la relación de IL-10 con el SRAA, demostrando que IL-10 previene la vasoconstricción inducida por ATII y ayuda a regular la función vascular mediante la disminución de citocinas proinflamatorias en las células de la fibra muscular lisa vascular. Además, se ha informado que esta acción viene mediada por el incremento inducido por IL-10 en las concentraciones de dimetilarginina dimetilaminohidrolasa, un regulador de la disponibilidad de NO, previniendo la hipertrofia de la fibra muscular lisa vascular²³⁵ en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Pero no sólo se ha estudiado esta relación en situaciones fisiológicas sino también en alteraciones del flujo vascular. Así, en ratas normotensas se ha demostrado que tanto IL-10 como IL-10R se sobreexpresan como consecuencia de una isquemia cerebral inducida, algo que no ocurre en ratas SHR, y que puede contribuir a la inducción de un daño tisular mayor en la zona isquémica y en el área de penumbra²³⁶. También se demostró el beneficio de la administración de IL-10 en la inducción de isquemia placentaria en modelos de ratas con preeclampsia²³⁷.

En humanos, un estudio sobre etnia tártara en Rusia demostró una relación del genotipo -627 C/C de IL-10 con un menor riesgo de HTA esencial²³⁸. En cambio, los datos del *Women's Genome Health Study*, un importante estudio desarrollado sobre 17838 mujeres caucásicas no hipertensas, con un seguimiento de 4 años, en las que se investigó la relación con el desarrollo de HTA y 77 variantes genéticas de 52 genes candidatos, no demostró relación con la IL-10. Del mismo modo, en el estudio TONE²³⁹ se investigó la relación de 21 SNPs de varios genes relacionados con la HTA, obesidad o DM respecto a su influencia en la respuesta a un programa de pérdida de peso y restricción salina, sin encontrar relación con los dos SNPs investigados del gen IL-10.

Tan sólo se ha relacionado la presencia de algún SNPs del gen IL-10, junto con los de otras citocinas, en la mayor probabilidad de presentar aneurismas intracraneales²⁴⁰, una complicación directamente relacionada con la HTA esencial. No obstante, a nivel bioquímico si se ha demostrado la presencia de IL-10 en la evolución de placas ateroscleróticas humanas y en su complicación. En el primer caso, se ha observado que niveles bajos de IL-10 favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas y morfológicamente más inestables²⁴¹. En la complicación de la placa, se ha relacionado la existencia de niveles elevados de IL-10 con la mejor evolución en pacientes sometidos a

angioplastia tras un infarto de miocardio²⁴². Ello puede estar en relación a la presencia de una fuerte asociación entre valores altos de expresión de IL-10 en las lesiones ateroscleróticas y una reducción de la expresión de NO sintetasa inducible, sugiriendo así que la IL-10 desempeña un importante papel limitador de la respuesta inflamatoria a este nivel²⁴³.

C.3.5- Interleucina 12B

Dentro del sistema de relación intercelular que se produce en la reacción inflamatoria e inmune debe existir un equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La IL-12 es una citocina proinflamatorias de este complejo sistema, de la que también forman parte TNF- α , IL-1 β , IFN- γ e IL-6. Además, IL-12 presenta una actividad inmunorreguladora y se sitúa en el punto de conexión entre la inmunidad innata y la adaptativa, en estrecha relación con IL-23²⁴⁴. Ambas promueven vías inmunológicas distintas pero complementarias, por su respuesta a patógenos intracelulares y la inducción de inflamación crónica y formación de granulomas. Además de la respuesta del huésped, estas proteínas también son esenciales en la supresión tumoral. Por su participación en ambos tipos de inmunidades, se consideró a la familia de IL-12 como buenos genes candidatos en el estudio de las enfermedades autoinmunes²⁴⁵.

C.3.5.1- Características estructurales y biosíntesis

La glucoproteína IL-12 es un heterodímero de 70 kDa constituida por dos dominios, una cadena de 35 kDa (p35 o IL-12A) y otra de 40 kDa (p40 o IL-12B) que son necesarios para que tenga actividad biológica. La subunidad p35 tiene cierta homología con el dominio extracelular del receptor de la IL-6, mientras que la subunidad p40 tiene homología con la IL-23, ya que está codificada por el mismo gen.

IL-12B está codificada por el gen *IL12B*, localizado en la región 5q31–33, cerca del gen codificante de *IL17B*, identificándose varios SNPs en los intrones 2 y 4 y una región polimórfica en el extremo 3'²⁴⁶.

C.3.5.2- Localización

IL-12B es producida por linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y, en menor cantidad, por linfocitos T, y ejerce su acción mediante la unión a un receptor transmembrana de tipo I, IL-12R, que es una proteína heterodimérica formada por dos subunidades, IL-12R β 1 e IL-12R β 2. La expresión de la cadena β 1 es constitutiva y la que genera la acción específica de IL-12 es la expresión diferencial de la cadena β 2 en su receptor, produciendo una unión de alta afinidad con esta citocina y generando una señal a través de factores de transcripción del sistema JAK-STAT²⁴⁷.

C.3.5.3- Función

IL-12B es expresada por macrófagos y actúa especialmente sobre linfocitos T y células NK de la siguiente manera: las células dendríticas están especializadas en la presentación del antígeno a las células Th decidiendo si serán activadas las células de tipo Th1 o Th2. Así las células dendríticas tipo 1 secretan IL-12, que favorece la diferenciación de las células Th0 en Th1, mientras que las células dendríticas tipo 2, probablemente a través de la producción de IL-4, facilitan la diferenciación en el sentido Th2. Actuando sobre linfocitos T de tipo Th1, la IL-12 induce la síntesis de IFN- γ e IL-2 favoreciendo esta

vía, mientras que también es capaz de reducir la producción de IL-4, IL-5 e IL-10, en detrimento de las células Th2²⁴⁸.

Los estudios iniciales de asociación genética con esta citocina se centraron en enfermedades en las que puede existir una desregulación inmune subyacente y desarrollar inflamación crónica en relación a infecciones por patógenos intracelulares, tales como malaria^{249,250}, tuberculosis²⁵¹, lepra²⁵² o en el amplio abanico de las enfermedades autoinmunes. Aunque se han encontrado elevaciones de IL-12 en el suero de pacientes con LES²⁵³, no se ha podido demostrar su asociación con SNPs de IL-12B ni de su receptor 1²⁴⁵ (IL-12Rβ1). También se investigó ampliamente su presencia en relación a muchos otros loci implicados en la enfermedad de Crohn²⁵⁴, en la psoriasis y la artritis psoriásica junto a IL-23 e IL-23R, implicados en la activación de la respuesta Th17²⁵⁵ con resultados, en ocasiones, contrapuestos y en la rinitis alérgica y asma, incluyendo formas atópicas en niños²⁵⁶. En años más recientes, se ha relacionado a IL-12B con un posible factor protector al desarrollo de algunos tipos de cáncer, como el de cabeza y cuello o el hepatocarcinoma, como ha demostrado un reciente metaanálisis²⁵⁷ en relación al SNP +1188 A/C o un mayor riesgo de glioma cerebral, en relación a su posible interacción con determinados SNP de IL-12A²⁵⁸.

C.3.5.4- Importancia de IL-12B en la HTA y otros FRV

Dada su posible participación en mecanismos autoinmunes, IL-12B ha sido estudiada en DM1, en la que se produce una destrucción de la célula β pancreática por parte de linfocitos autorreactivos y en la que los principales genes implicados han sido los del MHC II, especialmente las moléculas de clase II HLA-DQ²⁵⁹. Dadas las contradictorias evidencias iniciales en muchos estudios familiares en diferentes países, el *Type I Diabetes Genetics Consortium*, desarrolló un gran estudio que recogió información de más de 11281 pacientes correspondientes a más de 2000 familias, investigando 27 SNPs de IL-12B, además de muchos otros genes, concluyendo que un SNP en concreto (rs3212227) de la zona del extremo 3' puede afectar no tanto a la susceptibilidad individual a la DM1 sino a su gravedad, en el sentido de que esta variante alélica puede presentarse en formas más precoces, especialmente en mujeres²⁶⁰. Respecto a la DM2 existen menos estudios, entre los que podemos destacar uno realizado en España, que determina una mayor gravedad de la DM2 en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica al investigar variantes genéticas de IL-12B, IL-23R e IL-23A²⁶¹ y otro realizado en Japón asociando SNPs de IL-12B con elevaciones de LDL-ox en pacientes con DM2, estableciendo así interesantes nexos de unión entre distintos FRV y factores genéticos²⁶².

En aspectos más relacionados con la regulación del tono vascular, existe algún estudio en modelos animales en el que la presencia de preeclampsia y de degeneración grasa del hígado puede asociarse a una excesiva activación Th1 mediada por IL-12²⁶³. En estudios en humanos, también se han relacionado niveles elevados de IL-5 e IL-12 y un perfil lipídico aterogénico en mujeres con HTA gestacional y preeclampsia²⁶⁴. Además, se han relacionado los niveles séricos de IL-12, junto con otros biomarcadores proinflamatorios y un predominio monocitario, con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, que es la forma más frecuente de afectación cardíaca en la HTA²⁶⁵.

Esta desregulación inmune y su asociación con la HTA también se refleja en estudios que han informado sobre un predominio de las citocinas implicadas en la respuesta Th1

(entre ellas, IL-12), de estrés oxidativo, adiponectina y de resistencia a la insulina con la mayor presencia de HTA en pacientes con LES en actividad²⁶⁶.

No obstante, la relación de IL-12B con la HTA es muy escasa, habiendo encontrado sólo un estudio sobre 362 hipertensos rusos de etnia tártara que asociaba el genotipo IL12B A/A del SNP IL12B 1159 C/A con un menor riesgo de ictus²³⁸, y una continuación del mismo sobre 217 pacientes hipertensos que asoció algún SNP del gen IL-12B con el riesgo de desarrollar HTA esencial²⁶⁷.

C.3.6- GNB3

Uno de los mecanismos patogénicos esenciales en el desarrollo de HTA es la expansión del volumen vascular por cambios en la excreción renal de sal, regulada por el transporte de Na^+ en los túbulos renales. Se ha observado un aumento en la actividad del intercambio de Na^+/H^+ en el transporte de la membrana celular de la mitad de los pacientes con HTA esencial²⁶⁸. Como ya se ha comentado, la reabsorción de Na^+ y H_2O incrementada está regulada por múltiples factores, siendo uno de los principales la activación del SRAA.

Éste intercambio iónico en el túbulo renal es un sistema complejo en el que intervienen muchos mediadores, entre ellos la familia de proteínas G.

C.3.6.1- Características estructurales y biosíntesis

Debido a su estructura molecular, las proteínas G se clasifican en dos tipos, heterotriméricas y monoméricas. Las primeras, grandes o heterotriméricas, están constituidas por tres subunidades distintas, denominadas $\alpha\beta\gamma$; se trata de proteínas ancladas a membrana, aunque no integrantes de membrana. Las segundas, pequeñas o monoméricas, con una única subunidad, se encuentran libres en el citosol y nucleoplasma. La familia de proteínas G comprende 18 subunidades α , 5 subunidades β y 12 subunidades γ codificadas por diferentes genes²⁶⁹. GNB3 pertenece a la familia heterotrimérica de proteínas ligadas a GTP, localizadas en la porción intracitoplasmática de la membrana celular y sirven de transducción de señal al interior de la misma. La subunidad β de varias proteínas G se denomina proteína de unión al nucleótido de guanina (GNB3).

El gen GNB3 codifica la subunidad $G\beta_3$ y reside en el cromosoma 12p13. Tiene 11 exones y 10 intrones (fig. 35); la proteína que codifica tiene 340 aminoácidos, formando un complejo con las subunidades α y γ ²⁷⁰. La función de esta subunidad β es servir de anclaje a la proteína G.

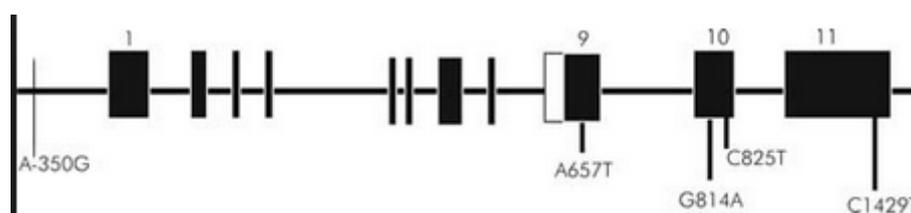


Figura 35. Estructura y polimorfismo del gen GNB3.

C.3.6.2- Localización

GNB3 se encuentra en todos los tejidos del organismo, formando un complejo con las subunidades alfa y gamma. La función de esta subunidad beta es servir de anclaje a la proteína G. En los túbulos renales, GNB3 controla el cotransporte Na^+/H^+ a través de los mismos, indicando una mayor respuesta a la acción de los diuréticos^{271,272}.

C.3.6.3- Función

Las proteínas G grandes se sitúan en la membrana plasmática, a la cual están ligadas por sus subunidades α y γ mediante estructuras hidrofóbicas, de tipo ácido graso o isoprenoide. Queda una tercera subunidad, la β , que se asocia a la subunidad γ . En conjunto, y en reposo, es decir, con GDP unido a la subunidad α , las tres subunidades se sitúan en algún lugar de la membrana, poseyendo movimiento dada su fluidez. Estas proteínas se encuentran activadas cuando poseen GTP en su estructura, e inactivadas cuando se trata de GDP. Por tanto, la actividad GTPasa es crucial para su funcionamiento como interruptores biológicos²⁷³.

Los receptores acoplados a la proteína G comprenden a los de varias aminas biógenas, eicosanoides y otras moléculas que envían señales a lípidos, péptidos hormonales, opiáceos, aminoácidos como GABA y muchos otros péptidos y ligandos proteínicos. Los efectores que son regulados por la proteína G comprenden enzimas como la adenilciclasa, fosfolipasa C, fosfodiesterasas y canales de iones de la membrana plasmática selectivos para Ca^{++} y K^{+274} . Gracias a su número e importancia fisiológica, los GPCR constituyen objetivos muy utilizados para los fármacos, y suponen la tercera familia más grande de genes en el ser humano. Cuando un GPCR recibe un estímulo y se activa a la proteína G, con la consiguiente adquisición de GTP, ésta se disgrega en dos partes: una, $\beta\gamma$, que puede ejercer funciones biológicas como la apertura de canales; y otra, α , que activa cascadas de señalización celular, como por ejemplo mediante adenilciclasa y la generación de AMP cíclico²⁶⁹.

Dada su ubicuidad y las enormes posibilidades de actuación, GNB3 se ha investigado en situaciones tan dispares como una mayor predisposición a cáncer, especialmente de tiroides²⁷⁵; una mayor respuesta a fármacos antidepressivos, especialmente en población asiática²⁷⁶; el rendimiento de nadadores de competición²⁷⁷ o de jugadores de baloncesto²⁷⁸, con resultados contradictorios; o el mantenimiento de la función cognitiva en ancianos italianos²⁷⁹.

C.3.6.4- Importancia de GNB3 en la HTA y otros FRV

Aunque se han identificado varios SNPs de GNB3 que definen distintos haplotipos, estos se han agrupado en haplotipos-C y haplotipos-T. De todos ellos, el más estudiado ha sido el polimorfismo C825T, descubierto en 1995 por Siffert et al²⁸⁰ en el exón 10, al estudiar células B inmortales de individuos normotensos con baja actividad de intercambio de Na^+/H^+ y sin historia familiar de HTA y de individuos hipertensos con alta actividad de intercambio de Na^+/H^+ y con historia familiar de HTA. En estas células el gen de NHE1 que codifica el intercambiador de Na^+/H^+ no estaba modificado; en cambio, observaron que las proteínas G de las células de los individuos hipertensos presentaban un aumento de su activación. Analizando las distintas subunidades, encontraron en el gen que codifica la subunidad $\text{G}\beta 3$ un polimorfismo que permite que, por un cambio a T, se realice un procesamiento alternativo del mRNA que da lugar a una delección del exón 9 entre los

nucleótidos 498-620. Este cambio produce una pérdida de 41 aminoácidos en la subunidad G β 3, que, aunque truncada, sigue siendo funcionalmente activa. Así en los individuos con, al menos un alelo T, se observaba aumento de la actividad, mientras que en los homocigotos CC se observaba una disminución de la actividad de las proteínas G. En individuos caucásicos los genotipos del C825T se distribuyen aproximadamente de la siguiente manera: 10% TT, 45% TC y 45% CC, para una incidencia total del alelo T de alrededor de 30%²⁸¹.

En múltiples trabajos realizados desde su hallazgo se ha relacionado este SNP con un aumento de la incidencia de hipertensión arterial, obesidad, dislipemia y resistencia a la insulina e HVI en diferentes grupos étnicos²⁸²⁻²⁸⁵, así como de aumentar el riesgo de un incremento excesivo de peso durante el embarazo²⁸⁶ y en el puerperio²⁸⁷. No obstante, los resultados siguen siendo controvertidos, incluso en similares poblaciones. Hsiao et al²⁸⁸ no han podido comprobar la relación entre el polimorfismo C825T y obesidad, y sí, en cambio respecto a dislipemia en sujetos no obesos. De igual modo, Pereira et al²⁸⁹ tampoco encontraron ninguna asociación en un meta-análisis multivariante con todos los haplotipos de los tres SNPs de GNB3 más estudiados (G350A, C825T y C1429T), englobando a 16068 pacientes de seis estudios de asociación genética. Estas aparentes contradicciones continúan hasta la actualidad, cuando en una reciente revisión, Semplicini et al²⁹⁰ confirman que puede ser un marcador, no sólo de HTA, sino de un mayor riesgo de ictus y el infarto de miocardio en población caucasiana.

Justificación, Hipótesis y Objetivos



A- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La HTA continúa siendo uno de los FRV más importantes a nivel mundial y sus consecuencias clínicas suponen gran parte de la morbimortalidad vascular que sufren los pacientes, así como de la carga económica y social que ello conlleva.

El incremento del RV es lineal desde valores bajos de PA. A nivel individual, el riesgo es mayor para valores elevados de PA, pero a nivel poblacional, la mayor morbimortalidad se presenta en HTA en grado moderado. En ambos casos, el beneficio de un correcto control de la PA es indudable.

Existe una gran variabilidad en la medición de PA mediante métodos tradicionales en consulta, favorecida fundamentalmente por el efecto de bata blanca que sufren los pacientes, aunque sigue siendo el de referencia por todas las sociedades científicas. Este método coexiste con la medición ambulatoria de 24 h, que aporta más información sobre la PA del paciente en la vida real, y permite reclasificar el grado de HTA que presenta, con notables diferencias respecto a la medición en consulta.

Los pacientes con un control más difícil de su PA o con HTR y mayor carga de medicación, presentan un RV más elevado, mayor daño orgánico y un pronóstico global peor que los hipertensos controlados. Es plausible suponer que los pacientes que vayan a precisar mayor carga de tratamiento a lo largo del tiempo, entren en esta clasificación y, por tanto, presenten mayor morbimortalidad, tanto desde el punto de vista de la HTA en sí misma como por su asociación con el resto de FRV y el efecto multiplicador del riesgo vascular.

A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años, y la importancia contrastada de un buen control de la PA, los grados de control están todavía muy lejos de lo deseable, teniendo en cuenta que más de la mitad de los hipertensos que acuden a las consultas presentan un RV alto o muy alto.

Dentro de los motivos del mal control de la HTA, podemos destacar:

- La inercia clínica y terapéutica generada por el médico, en gran parte debida a la infraestimación del RV real del paciente y a la falta de factores predictores de una evolución más o menos intensa de la HTA en un paciente concreto.
- La asociación de otros FRV es una constante en los pacientes, con múltiples interacciones tanto en sus mecanismos patogénicos como en las consecuencias clínicas, que están cuantificadas en términos de morbimortalidad poblacional mediante las escalas de riesgo, pero no en cuanto a la influencia que pueden producir en la progresión o no de la HTA a nivel individual.
- La propia patogenia de la HTA es compleja y diferente de un paciente a otro, lo que motiva que sea muy difícil reproducir el efecto del tratamiento farmacológico entre sujetos, habida cuenta de la diversidad de fármacos disponibles y del variable efecto en un sujeto concreto.

En los últimos años se están introduciendo nuevos biomarcadores que intentan mejorar las predicciones de las escalas de riesgo e individualizar el mismo con el fin de optimizar el tratamiento lo antes posible. Dentro de estos marcadores, el avance de la genética hace que sean elementos necesarios a tener en cuenta, tanto en la posibilidad de desarrollar HTA como en su intensidad o en mejorar el conocimiento de las vías

fisiopatológicas comunes que median la interacción de unos FRV con otros. No obstante, hasta ahora los resultados han sido tan prometedores como contradictorios.

A pesar de la complejidad y la importancia del problema, todo lo anterior no es óbice para continuar en la búsqueda de nuevas herramientas que permitan al médico seleccionar los pacientes que precisan más atención, en el sentido de presentar una HTA que vaya a tener un control más difícil. Por ello, consideramos que puede ser de gran utilidad para mejorar el control de los hipertensos, establecer patrones predictivos de la progresión de la HTA teniendo en cuenta las múltiples variables clínicas de los enfermos, integrándolas con variables bioquímicas o genéticas. Todo ello, teniendo en cuenta los aspectos dependientes del método de medida que, en muchas ocasiones, clasifican en distinto grado a los pacientes.

Por estos motivos, la HTA constituye hoy en día uno de los principales retos que los médicos tenemos que afrontar, tanto desde la perspectiva de la prevención y del diagnóstico como de mejorar su control, para así evitar las graves consecuencias que esta enfermedad provoca en nuestros enfermos. De todo ello se deriva la pertinencia de cualquier estudio que permita ampliar el conocimiento de esta enfermedad.

B- HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta todo lo expuesto hasta ahora, en el presente trabajo nos planteamos las siguientes hipótesis:

- Tomando en consideración la presencia de los distintos FRV, el daño orgánico asintomático o la enfermedad vascular existente en un paciente hipertenso en un momento dado, es posible establecer qué factores van a influir más en la evolución de su enfermedad hipertensiva y en su grado de control, precisando mayor o menor carga de medicamentos.

- La expresión individual de SNPs en determinados genes, pueden ayudar a determinar qué pacientes van a presentar una HTA de más difícil control.

- Se pueden definir patrones de asociación entre las variables clínicas o bioquímicas y SNPs de ciertos genes que permitan predecir la progresión de la HTA en un paciente concreto.

- La fiabilidad de esos patrones puede diferir según la forma de medir la PA al paciente, bien en medición clínica en consulta o bien mediante MAPA de 24 h.

C- OBJETIVOS

C.1- Objetivo general

Determinar la combinación de variables clínicas y genéticas que mejor permitan predecir la progresión de la HTA en una cohorte de pacientes seguidos durante un largo periodo de tiempo en práctica clínica habitual.

C.2- Objetivos específicos

- Analizar si los FRV, el daño orgánico asintomático o la enfermedad vascular establecida en un momento concreto pueden determinar la progresión de la HTA en un paciente ya diagnosticado.
- Estudiar si determinados SNPs de genes seleccionados, tanto en los genotipos que expresan como en sus variantes alélicas, pueden predecir la evolución de la HTA a lo largo del tiempo.
- Definir patrones de asociación entre variables clínicas, bioquímicas y genéticas de una cohorte de pacientes hipertensos en función del grado de control y la necesidad de medicación que precisaron.
- Valorar si los diferentes métodos de medición de la PA, medición clínica y MAPA de 24 h, tienen importancia en los resultados obtenidos.

Pacientes y Métodos



PACIENTES Y MÉTODOS

A- TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte histórica.

B- PACIENTES

B.1- Selección de pacientes

Los pacientes motivo del estudio se seleccionaron de la base de datos de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. A fecha 22 de julio de 2014, existían 25782 revisiones correspondientes a 4268 pacientes atendidos en un periodo de tiempo desde el 19 de diciembre de 2000 hasta ese momento.

Los criterios de selección fueron:

- Ser mayores de 18 años.
- Ser de raza caucásica.
- Tener dos revisiones en la unidad separadas, al menos, 5 años.
- Disponer de la información de historia clínica y tratamiento en cada revisión.
- Disponer de medición de variables antropométricas y toma de PA en cada revisión de acuerdo a las normas de la SEH-SEC.
- Disponibilidad de los datos analíticos en cada revisión.
- Tener realizada una MAPA en cada revisión.
- Firmar el consentimiento informado para extracción, almacenamiento y procesado de muestras genéticas, en el caso de no tenerlo realizado previamente (anexo 1).

B.2- Variables clínicas

Las variables clínicas medidas al inicio y al final del periodo de seguimiento fueron:

- Edad y género (hombre, mujer).
- Antecedentes vasculares en la historia familiar: definidos según la clasificación de la SEH/SEC de 2013⁵.
- Tiempo de evolución de su HTA.
- Hábitos tóxicos:
 - Tabaquismo: si pertenecían a los grupos 2, 3 ó 4 de la siguiente clasificación:
 - 1- No fumador
 - 2- Fumador diario
 - 3- Fumador ocasional
 - 4- Ex-fumador en mantenimiento <1 año
 - 5- Ex-fumador reciente 1-5 años
 - 6- Ex-fumador consolidado > 5 años
 - Ingesta de alcohol

- Datos antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal ($IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$), perímetro de cintura
- ECG
- PA en consulta
- MAPA de 24 h. en los 3 meses anteriores o posteriores: se consideró como HTA cuando la media de 24 h. fue una PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 80 mmHg
- Grado de retinopatía por exploración de fondo de ojo
- Recuento y especificación de los FRV presentes, definidos según la clasificación de la SEH/SEC de 2013⁵, de los cuales, se consideraron:
 - PAS ≥ 140 mmHg ó PAD ≥ 90 mmHg
 - Sexo varón
 - Edad:
 - Hombre ≥ 55 años
 - Mujer ≥ 65 años
 - Tabaquismo
 - Dislipemia:
 - Colesterol total > 190 mg/dl
 - Col – LDL > 115 mg/dl
 - Col – HDL (H < 40 mg/dl, M < 46 mg/dl)
 - Triglicéridos > 150 mg/dl
 - Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz:
 - Hombre < 55 años
 - Mujer < 65 años
 - Obesidad $IMC \geq 30$ kg/m²
 - Obesidad Abdominal: según el perímetro de cintura
 - Hombre > 102 cm
 - Mujer > 88 cm
 - Glucemia Basal alterada: 100 – 125 mg/dl
 - SOG patológica
- Recuento y especificación del daño orgánico detectado, definido según la clasificación de la SEH/SEC de 2013⁵, de los cuales, se consideraron:
 - Presión de pulso ≥ 60 mmHg
 - Hipertrofia ventrículo izquierdo por ECG:
 - Índice de Sokolow-Lyon $> 3,5$ mV y/o
 - RaVL $> 1,1$ mV
 - Engrosamiento pared arterial (carótida $\geq 0,9$ mm) o placa aterosclerótica (no en todos los pacientes).
 - Índice Tobillo/brazo $< 0,9$ (no en todos los pacientes).
 - TFGe 30-60 ml/min/1,73 m²: aunque inicialmente se clasificó a los pacientes según el aclaramiento de creatinina, en el transcurso del seguimiento se dispuso de la TFGe según la ecuación CKD-EPI²⁹¹, por lo que se volvió a reclasificar esta variable en todos los pacientes.
 - Microalbuminuria 30-300 mg/24h o mg/g de cr excretada
- Recuento y especificación de las enfermedades vasculares presentes, definidas según la clasificación de la SEH/SEC de 2013⁵, de las cuales, se consideraron:
 - Enfermedad cerebrovascular: ACV, AIT o hemorragia cerebral
 - Enfermedad cardíaca: IAM, angina, insuficiencia cardíaca (incluida la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada) o procedimiento de revascularización

- Enfermedad Renal: TFGe < 30 ml/min/1'73 m² o Proteinuria > 300 mg/24 h
 - Enfermedad vascular periférica sintomática
 - Retinopatía avanzada: hemorragias, exudados, papiledema
- Número, grupo terapéutico y dosis de los fármacos empleados
 - Potencia del tratamiento antihipertensivo: se asignó una puntuación según las dosis de cada fármaco que tomase el paciente, establecidas por el fabricante como dosis baja (1 punto), dosis media (2 puntos) y dosis alta (3 puntos), cuya relación se muestra en la tabla 9.

Tabla 9
Puntuación en función de la dosis de los antihipertensivos

Fármaco	Dosis en mg		
	Baja = 1	Media = 2	Alta = 3
Betabloqueantes			
Bisoprolol	2'5	5	10
Carvedilol	6'25, 12'5	25	50
Nevibolol	5		10
Atenolol	25	50	100
Metoprolol	50		100
IECAS			
Enalapril	2'5, 5	10	20
Ramipril	2'5	5	10
Lisinopril	5	10	20
Trandolapril	2		4
Perindopril	2	4	8
Quinapril	20		40
ARAI			
Irbesartán	75	150	300
Candesartán	4, 8	16	32
Losartán	25, 50		100
Valsartán	40, 80	160	320
Eprosartán	600		
Olmesartán	10	20	40
Telmisartán	40		80
Calcioantagonistas			
Amlodipino	5		10
Barnidipino	10		20
Lacidipino	2		4
Lercanidipino	10		20
Manidipino	10		20
Nifedipino	30		60
Nitrendipino	10		20
Verapamilo	80, 120	180, 240	360
Diltiazem	60	120	240, 360
Diuréticos			
Furosemida	40	80	120
Torasemida	2'5	5	10
Hidroclorotiazida	12'5	25	50
Indapamida	1'5		2'5
Espironolactona	25	50	100
Alfabloqueantes			
Doxazosina	4		8

B.3- Variables analíticas

Las variables analíticas medidas al inicio y al final del periodo de seguimiento fueron:

- Hemograma.
- Bioquímica general: glucemia, urea, Cr, HbA1c (no disponible en todos los pacientes), ionograma, ác. úrico, PCR, proteínas totales, albúmina, Col, TG, HDL-col, LDL-col y Lp(a) (no en todos los pacientes).
- Orina: cuantificación de creatinina y microalbúmina en orina de 24 h.

B.4- Variables genéticas

Se determinaron los siguientes SNPs en los genes:

- PPARG: polimorfismo de C por G, que condiciona el cambio P12A (prolina por alanina).
- ET1: polimorfismo de G por T, que condiciona el cambio K197N (lisina por asparagina).
- VAV3: polimorfismo de A por T, que condiciona el cambio T298S (treonina por serina).
- IL10: polimorfismo de T por G en intrón.
- IL12B: polimorfismo de C por G en intrón.
- GNB3: polimorfismo de C por T, que condiciona el cambio C825T (citosina por timina).

C- METODOLOGÍA

C.1- Clasificación de los pacientes

Para clasificar a los pacientes en función del grado de respuesta al tratamiento, se realizaron los siguientes pasos:

1º) Grado de control alcanzado: la medición inicial y final de PA se asignó a cada una de las categorías de la SEH-SEC y se compararon ambas, clasificando a cada paciente a uno de los siguientes grupos:

1. PA controlada: si en la visita final estaba con PA normal
2. HTA mejor control: Si la PA final era de menor grado que la inicial
3. HTA igual control: Si la PA final era de igual grado que la inicial
4. HTA peor control: Si la PA final era de mayor grado que la inicial

2º) Potencia del tratamiento: posteriormente, se realizó un recuento de las puntuaciones de antihipertensivos que se prescribieron a cada paciente, estableciéndose un resultado sumatorio de las mismas, reflejando la intensidad del tratamiento recibido.

3º) Grado de respuesta terapéutica: en función del grado de control y la potencia del tratamiento, se clasificó a los pacientes en los siguientes grupos:

1. Controlado con menor/igual tratamiento
2. No controlado con menor/igual tratamiento
3. Controlado con más tratamiento
4. No controlado con más tratamiento

4º) Evolución de la HTA: finalmente, se estableció la evolución de la HTA de acuerdo a la necesidad de medicación requerida. Partiendo de la clasificación anterior, se generó la subdivisión final:

1. HTA no progresiva: coincide con el grupo 1 de la anterior; es decir, la enfermedad permaneció estable o no se intensificó durante el seguimiento, ya que se controló con la misma o menor carga de medicación.
2. HTA progresiva: engloba los grupos 3 y 4 de la anterior; es decir, independientemente del grado de control, la enfermedad precisó mayor carga de medicación, por lo que se entiende que la enfermedad, como tal, progresó en su expresión clínica.

En el grupo “No controlado con menor/igual tratamiento” se produjo inercia terapéutica; esto es, los pacientes no se controlaron correctamente, pero no se intensificó el tratamiento. Por ello, la falta de control no se puede asegurar que se deba a que la enfermedad fue intensificándose en sí misma o a que fuera por infratratamiento. No obstante, se reclasificó a estos pacientes a uno de los otros dos grupos finales en función de la evolución clínica general, y no sólo por criterios estrictos de medición.

C.2.- Medición de la PA

C.2.1- Medición clínica en consulta

Se realizó siguiendo las recomendaciones de la SEH/SEC⁵ mediante un aparato automático marca OMRON, modelo M3-IT HEM-7131U-E®, con el manguito braquial adecuado al perímetro del brazo.

C.2.2- Medición ambulatoria de 24 h

Se realizó mediante un aparato marca SPACELAB, modelo 90217 Ultralite®, aplicando un programa con mediciones cada 20' durante el periodo de actividad y cada 30' durante el reposo.

C.3.- Asilamiento del DNA de alto peso molecular

C.3.1- Obtención de muestras de sangre periférica

Las muestras de sangre periférica se obtuvieron por venopunción antecubital, previa firma del consentimiento informado por parte del paciente para extracción, uso y almacenamiento de muestras biológicas en el biobanco del Hospital Universitario de Salamanca (anexo 1). Se recogieron 10 ml de sangre en tubos con EDTA y se conservaron a 4 °C hasta su procesamiento.

C.3.2- Obtención de células mononucleadas de sangre periférica

- Los tubos con EDTA que contienen 10 mL de sangre total se sometieron a centrifugación (15', 2000 rpm, 4°C). El centrifugado presentó tres fases:
 - Superior, que contiene el plasma.
 - Interfase, que presenta un aspecto blanquecino y que contiene las células nucleadas de la sangre.
 - Inferior, o fase eritrocitaria.
- Se pasó la capa de células nucleadas a un tubo de plástico de 50 ml, arrastrando la menor cantidad de hematíes posible, pero sin perder células nucleadas.
- Se llevó hasta un volumen de 25 ml con ddH₂O (el agua rompe los hematíes por diferencia osmótica), mezclando por inversión y centrifugando (15', 2000 rpm, 4°C). Se centrifugó de nuevo los tubos con la sangre.
- Se decantó el sobrenadante evitando perder el botón celular. Se recuperó la interfase y trasladó al tubo de plástico que contenía el botón celular. A continuación, se añadió de nuevo ddH₂O hasta 25 ml. Se mezcló y centrifugó de nuevo (15', 2000 rpm, 4°C).
- Se decantó el sobrenadante y se completó hasta 5 ml con tampón Fornace, que da la osmolaridad necesaria para no romper los leucocitos (0,25M Sacarosa; 50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 25 mM KCl; 5 mM MgCl₂).
- Finalmente, se centrifugó (10', 2000 rpm, 4°C) y decantó el sobrenadante.

C.3.3- Aislamiento del DNA total de alto peso molecular

A la muestra obtenida en el paso anterior se añadió:

- Tampón Fornace, 2125 μl , a una concentración estimada de 5×10^6 células/mL
- EDTA (0.5 M pH 8), 100 μl , que es un quelante de iones divalentes que posibilita la inactivación de las nucleasas, concentración final 10 mM.
- Proteinasa K (AppliChem®, Darmstadt, Alemania, 20mg/ml), 10 μl , que degrada las proteínas, concentración final 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.
- Se agitó en vórtex.
- SDS, 10%, 225 μl , que rompe las membranas celulares, concentración final 1%.
- Volumen final, 2500 μl .

Esta mezcla se incubó a 55°C durante 8-16 h.

C.3.4- Purificación del DNA

- Tras la incubación anterior, se añadió a este mismo tubo 1 volumen igual al que tenemos de la mezcla fenol-CIAA (AppliChem®, Darmstadt, Alemania, 25:24:1), según el método descrito por Chomczynski y Sacchi²⁹² en 1987. Botella topacio en nevera a 4°C. Se mezcló vigorosamente y centrifugó (10', 1800 rpm, 20°C).
- Se recuperó la fase acuosa sobrenadante superior (que contiene el DNA en solución) y se pasó a un tubo de 15 ml, evitando arrastrar la interfase proteica o la fase inferior. Se añadió 1 volumen de CIAA (24:1) al tubo que contenía lo recuperado en el paso anterior. Se mezcló vigorosamente y centrifugó (10', 1800 rpm, 20°C).
- Se recuperó la fase superior y se pasó a un tubo Corex o a un tubo de 50 ml, evitando arrastrar la interfase proteica o la fase inferior.
- Se añadió al tubo 2,5 volúmenes de etanol absoluto (que hace precipitar el DNA). Se tapó con parafilm y se mezcló por inversión hasta que apareció el DNA.
- Se retiró el DNA del tubo con una pipeta de 1 ml y se pasó a un tubo eppendorf junto con 500 μl de etanol. A continuación, se centrifugó (5', 13000 rpm) y decantó.
- Se añadió 100 μl de etanol al 70% (para lavar el DNA) y centrifugó (5', 13000 rpm). Se decantó y dejó secar sobre un papel de filtro para evaporar el etanol residual.
- Se resuspendió el DNA en 200 μl de ddH₂O estéril.

C.4- Cuantificación del ADN

La concentración y el grado de contaminación proteica del DNA se calcularon tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm, respectivamente, en un espectrofotómetro automático Nanodrop® ND2000 (Thermo Fisher Scientific, Johannesburgo, Sudáfrica) por medio de la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/mL} = (\text{D.O.260}) \times (\text{factor de dilución}) \times (50)$$

(Nota: 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 la absorbancia que tienen 50 µg de DNA/mL).

El cociente DO260/DO280 se utiliza para determinar el grado de contaminación proteica, considerando como valores adecuados un cociente entre 1,65 y 2. Valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o solventes orgánicos; en estos casos, se procedió a realizar una nueva purificación del DNA con etanol absoluto (100%). Valores superiores indican un exceso de RNA que se eliminó tratando la solución de DNA con RNAsa y purificando de nuevo, según los métodos descritos anteriormente²⁹³.

La muestra de DNA constó de una concentración aproximada de entre 1000 y 1500 ng/µL. Se almacenó en tubos Eppendorf® a -20°C, con el fin de evitar tanto la degradación progresiva del DNA como su posible contaminación por microorganismos.

C.5.- Discriminación alélica mediante PCR a tiempo real con sondas Taqman

En la PCR con sondas Taqman, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en la misma reacción, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además, mediante detección por fluorescencia se puede medir durante la amplificación la cantidad de DNA sintetizado en cada momento, ya que la emisión de fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de DNA formado.

Esto permite conocer y registrar en todo momento la cinética de la reacción de amplificación. Los termocicladores para llevar a cabo la PCR con sondas Taqman incorporan un lector de fluorescencia. Los sistemas de detección por fluorescencia empleados en la PCR con sondas Taqman son de dos tipos: agentes intercalantes y sondas específicas marcadas con fluorocromos.

Para la discriminación alélica, nosotros hemos empleado sondas específicas marcadas con fluorocromos: un donador en el extremo 5', que emite fluorescencia al ser excitado y un aceptor (quencher) o apantallador en el extremo 3', que absorbe la fluorescencia liberada por el donador. Para que esto ocurra, las moléculas donadora y aceptora deben estar espacialmente próximas. Además, el espectro de emisión de la primera se ha de solapar con el espectro de absorción de la segunda. En todos nuestros ensayos de discriminación alélica mediante PCR con sondas Taqman los fluorocromos empleados fueron VIC y FAM, cuyo espectro de excitación y emisión se muestra en la tabla 10.

Tabla 10

Espectro de excitación y emisión de las sondas VIC y FAM utilizadas para PCR a tiempo real

Sonda	Espectro de excitación (nm)	Espectro de emisión (nm)
VIC	528	546
FAM	492	515

Mientras la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el donador es absorbida por el aceptor. Sin embargo, durante la amplificación del DNA diana, la sonda se hibrida con su cadena complementaria. Al desplazarse a lo largo de la cadena en su acción de síntesis, la DNA polimerasa que tiene actividad 5' exonucleasa, hidroliza el extremo libre 5' de la sonda, produciéndose la liberación del fluorocromo donador. Como donador y

aceptor están, en ese momento, espacialmente alejados, la fluorescencia emitida por el primero es captada por el lector (fig. 36).

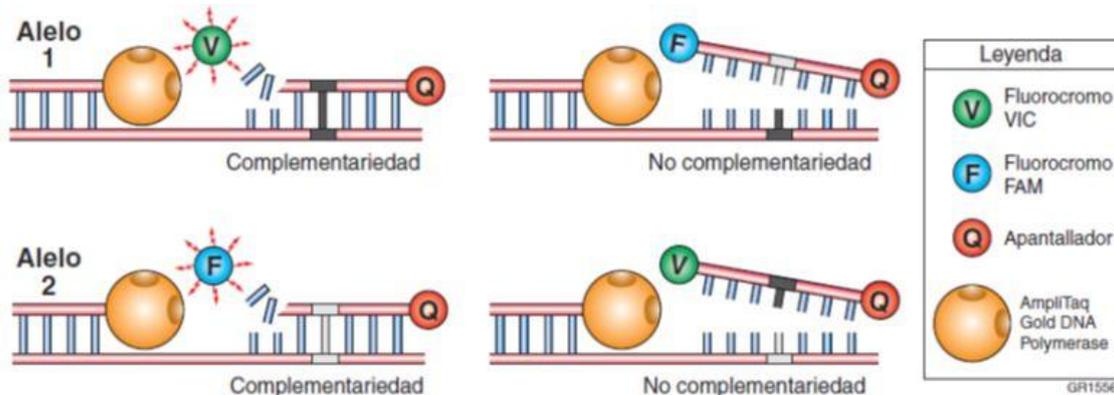


Figura 36. Mecanismo de discriminación alélica mediante sondas Taqman empleando fluorocromos VIC y FAM. Figura tomada de la Guía de reactivos de Applied Biosystems StepOne™ Real-Time PCR System.

El empleo de estas sondas garantiza la especificidad de la detección y permite identificar las variantes de un polimorfismo.

Si sólo se observa fluorescencia para el fluorocromo VIC implica una homocigosidad para el alelo 1; del mismo modo, si sólo se observa fluorescencia para el fluorocromo FAM implica una homocigosidad para el alelo 2; si ambas señales son fluorescentes significa que existe heterocigosidad.

Nuestro estudio se realizó en un termociclador de Applied Biosystems® que dispone de varios canales de lectura y permite detectar la emisión de distintos fluorocromos a la vez. De esa manera, se pueden usar varias sondas marcadas con distintos fluorocromos, para identificar los diferentes alelos descritos en cada uno de los genes estudiados.

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélica en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (fig. 37).

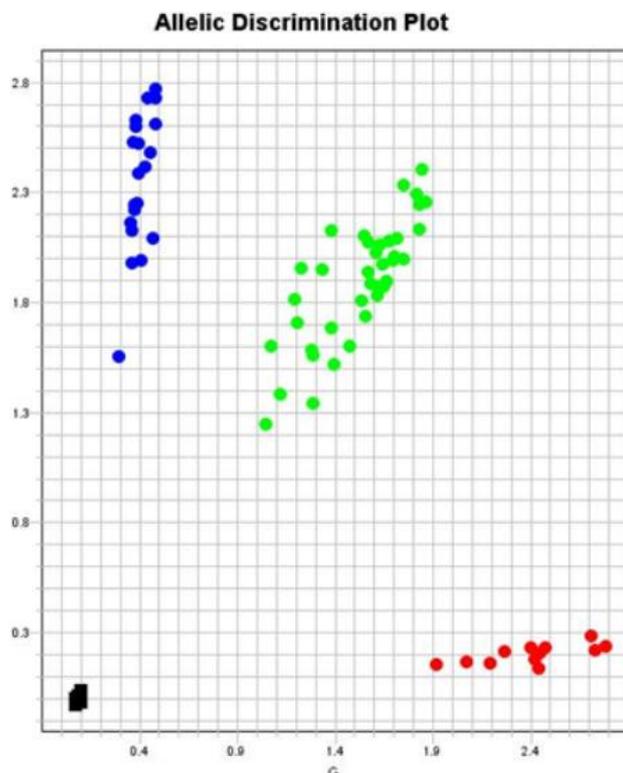


Figura 37. Gráfico de discriminación alélica en el que cada nube de puntos representa a un genotipo: los dos tipos de homocigotos en los extremos (azul y rojo) y los heterocigotos en el centro (verde). Los cuadrados negros corresponden a los controles negativos.

Las reacciones de discriminación alélica mediante sondas TaqMan se realizaron componiendo la mezcla descrita en la tabla 11

Tabla 11

Componentes de la reacción de PCR a tiempo real y las cantidades a añadir de cada uno de ellos

Reactivos	Cantidades (10 μ L)
TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG (Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.),	5 μ L
Sonda+oligonucleótidos (Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.)	0,25 μ L
Agua libre de nucleasas	4,25 μ L
DNA	0,5 μ L

Como control negativo, para asegurar que no existía contaminación y que las reacciones eran específicas para cada muestra de partida, se preparó un tubo de reacción con todos los componentes antes citados excepto el DNA molde.

Las PCRs se realizaron en placas ópticas de 96 pocillos MicroAmp® Fast Optical 96-Well Reaction Plate with Barcode de 0.1 mL, cubiertas con láminas transparentes ópticas MicroAmp® Optical Adhesive Film. Se utilizó el equipo StepOnePlus™ Real-Time PCR System y el programa StepOne software 2.1, con un programa definido en el termociclador (fig. 38).

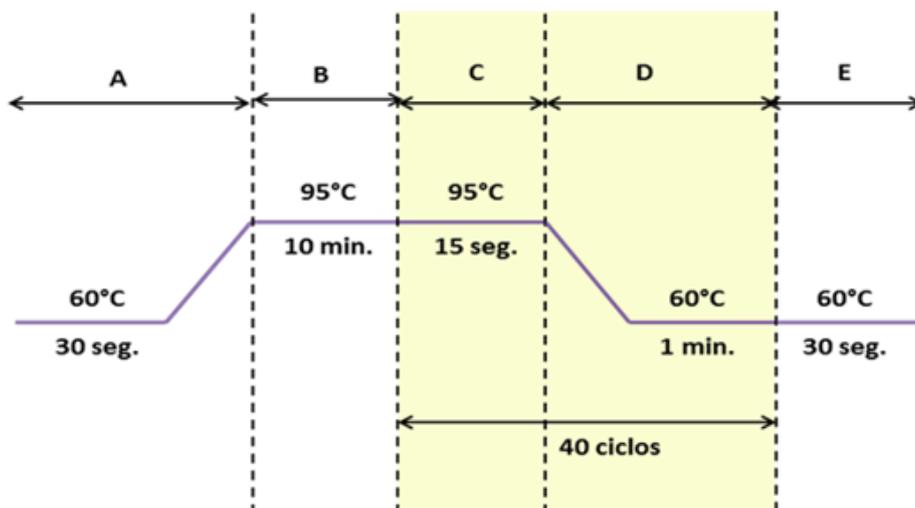


Figura 38. Esquema representativo del programa del termociclador para la realización del genotipado de los polimorfismos estudiados, mediante PCR a tiempo real, donde B es el tiempo de desnaturalización previa, C es el tramo de desnaturalización y anillamiento de los oligonucleótidos y la sonda y D el de elongación. C y D se repiten 40 ciclos. E es el tiempo de extensión final. Se incluyen las respectivas temperaturas de cada tramo.

Para excluir contaminación cruzada, todos los experimentos fueron realizados en ambientes especialmente diseñados para PCR y siempre incluyendo controles negativos. Todas las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador automático.

C.6- Descripción de los polimorfismos

En la tabla 12 se describen las sondas utilizadas para los SNPs estudiados con la secuencia de contexto y en la tabla 13 se detallan el resto de características de los mismos.

Tabla 12

Identificador y secuencia de las sondas utilizadas

GEN	SNP ID	Secuencia de contexto 5'-3' (VIC/FAM)
PPARG	rs1801282	AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]CAGAAAGCGATTCCITCACTGATAC
EDN1	rs5370	TTCATGATCCCAAGCTGAAAGGCCAA[G/T]CCCTCCAGAGAGCGTTATGTGACCC
VAV3	rs7528153	AATTTTCAGTTTGACATCTTTCTTTG[A/T]CTTAGAAATGTAGTCTAAACTAGAG
IL-10	rs1800872	CTTTCCAGAGACTGGCTTCTACAG[T/G]ACAGGCGGGGTACAGGATGTGTTC
IL-12B	rs6887695	GAGAGAAGCAGTGTAGTGTAGTGGT[C/G]AATAGTCTGGATTTACATCTTTGAT
GNB3	rs5443	AGAGCATCATCTGCGGCATCACGTC[C/T]GTGGCCTTCTCCCTCAGTGGCCGCC

Tabla 13

Tipo de SNP, cromosoma, posición, ID comercial, función y cambio de aminoácido generado

GEN	Crom	Posición	ID Comercial	Función	Aminoácido
PPARG	3	12393125	C_1129864_10	Mis-sense	Pro12Ala
EDN1	6	12296255	C_598677_1	Mis-sense	K197N
VAV3	1	108307727	C_447698_10	Mis-sense	T298S
IL-10	1	206946407	C_1747363_10	UTR-5	NA
IL-12B	5	158822645	C_1994992_10	NA	NA
GNB3	12	6954875	C_2184734_10	cds-synon	S275S

Los datos de frecuencia alélicas informados por el fabricante se detallan en la tabla 14 (AppliedBiosystems TaqMan® Real-Time PCR Assays: www.thermofisher.com).

C.7- Método estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para conocer las características de la cohorte en lo referente todas aquellas variables demográficas y clínicas recogidas para el estudio: edad, sexo, años de HTA, consumo de tabaco, nº y tipo de FRV, nº de daño orgánico asintomático, nº de enfermedad vascular establecida. En el caso de las variables categóricas nominales y ordinales se calculó la proporción de pacientes en cada categoría, y para las variables cuantitativas se utilizaron la media y desviación estándar cuando la distribución era normal, y la mediana y rango intercuartílico en caso contrario.

Se completo el estudio estadístico con un apartado de estadística inferencial, donde se realizaron distintas comparaciones entre variables. En la realización del estudio se utilizaron los siguientes test estadísticos:

- Para comprobar que variables seguían una distribución normal se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.
- En la mayoría de los casos las variables fueron cualitativas, por lo que utilizamos el análisis de tablas de contingencia, con el test Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson y el estadístico de Fisher para muestras con menos de 5 sujetos, expresando la magnitud de la asociación mediante la odds ratio (OR), y la precisión mediante el intervalo de confianza de la OR.
- Para comparar dos variables continuas se utilizó el test T de Student para distribuciones normales y la U de Mann-Whitney para distribuciones no normales.

- Para comparar el comportamiento de una variable continua en diferentes situaciones utilizamos el test de ANOVA para distribuciones normales y el test de Kruskal-Wallis para distribuciones no normales. Para estudiar la validez en la clasificación de la muestra y la ausencia de sesgos inducidos por el grupo inicial se realizó un análisis de la varianza de dos factores con interacción. Un factor fue de medidas dependientes (tratamiento inicial y final) y otro de medidas independientes (hta progresiva y no progresiva). Las variables que se midieron en los dos tiempos fueron el número y la potencia de los antihipertensivos.
- Durante todo el análisis estadístico se utilizó un nivel de significación para probabilidades menor de 0,05.

Para poder realizar el análisis de asociación, previamente es necesario comprobar que se cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg, dada la importancia de evaluar que la muestra no estuviera sesgada por una distribución estratificada de las variantes polimórficas debidas a un apareamiento no aleatorio. El principio de equilibrio de Hardy-Weinberg determina qué frecuencias deben observarse en la población para cada genotipo en función de las frecuencias de los alelos. En condiciones normales, si la transmisión de los alelos de los progenitores a los descendientes es independiente y no ocurren fenómenos distorsionadores, como la aparición frecuente de nuevas mutaciones o la selección de alelos, la probabilidad de observar un determinado genotipo depende del producto de las probabilidades (frecuencias) de cada alelo²⁹⁴.

El método más sencillo para comprobar la existencia de equilibrio Hardy-Weinberg se basa en el test de chi-cuadrado, que compara las frecuencias observadas con las esperadas. Si el test no es estadísticamente significativo implica que no se puede rechazar la hipótesis nula (frecuencias observadas = frecuencias esperadas) y, por lo tanto, se cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Si se observara una desviación del equilibrio se debería revisar el método de genotipificación ya que se pueden producir sesgos al interpretar los resultados por ser más fácil de detectar unos genotipo que otros.

En la muestra de casos es posible que no se cumpla el equilibrio de Hardy-Weinberg, pudiendo indicar una asociación del polimorfismo con la enfermedad.

La existencia de desequilibrios de ligamiento entre genes casos, así como la asociación entre variables clínicas se comprobó mediante el test chi-cuadrado para tablas de contingencia y el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron inferiores a 5. Mediante análisis multivariable (regresión logística múltiple) se valoró la asociación entre los distintos tipos de evolución de la HTA, asociada al alelo y a los genotipos, estimando las odds-ratio y sus intervalos de confianza al 95%. Además, el análisis de regresión logística nos permite ajustar el modelo de riesgo de desarrollar la enfermedad.

También es posible analizar este tipo de datos, asumiendo un modelo de herencia genética preestablecida. Se analizaron los siguientes modelos:

a) Modelo dominante: se hace la suposición de que portar un determinado alelo incrementa el riesgo de padecer la enfermedad. Por ejemplo, se supone que una única copia de A es suficiente para modificar el riesgo, y que ser portador de 2 copias lo modifica en

igual magnitud; es decir, heterocigotos AB y homocigotos AA tienen el mismo riesgo. Se puede comparar la combinación de estos 2 genotipos respecto a los homocigotos BB.

b) Modelo recesivo. Se hace la suposición de que portar dos copias de un alelo incrementa el riesgo de padecer la enfermedad. Por ejemplo, se supone que son necesarias 2 copias de A para modificar el riesgo; por tanto, heterocigotos AB y homocigotos BB tienen el mismo riesgo. Se compara la combinación de ellos respecto a los homocigotos AA.

La interacción gen-ambiente se analizó mediante los árboles de Clasificación y Regresión CART²⁹⁵. Este análisis es un proceso iterativo de partición de la muestra total en base a las asociaciones de los factores clínicos y genéticos con la variable respuesta. La división se considera siempre binaria; así, para cada contraste de asociación, la variable independiente se va a transformar en una variable dicotómica de manera que consiga la mayor asociación con la variable dependiente. Si la variable independiente tiene más categorías, hace todas las posibles combinaciones de dos que produzcan la mayor asociación, y así tenemos dos subgrupos definidos por esta variable independiente. En los predictores cuantitativos el procedimiento busca el punto de corte del predictor que mayor asociación consigue con la variable de interés. Para evitar el incremento de error tipo I debido a la gran cantidad de comparaciones que se realizan en este análisis, se utilizó la penalización descrita en Sall²⁹⁶, la cual no es tan restrictiva como la propuesta por Bonferroni y usualmente utilizada en estos procedimientos. El procedimiento se repite ahora de nuevo en estos dos subgrupos y se va construyendo un árbol donde las combinaciones de las categorías de variables independientes nos van mostrando los cambios de los porcentajes de la variable dependiente. El proceso de partición finaliza cuando no se detecta asociación entre los factores clínicos y genéticos y la variable de interés, o bien el tamaño de muestra es muy pequeño. El tamaño muestral máximo elegido para finalizar el proceso de segmentación fue de 20 individuos.

De este modo, las interacciones genes-ambiente con las variables clínicas se centraron en la del SNP del gen IL12B con las variables que podían influir en la evolución de la HTA, como fueron: el sexo, la historia familiar previa o la obesidad abdominal.

El software utilizado para la realización de los análisis descriptivos, regresión logística y tablas de contingencia fue: IBM SPSS versión 19. Para el análisis de los árboles de clasificación se utilizó el algoritmo implementado en SAS JMP versión 7.

Resultados



RESULTADOS

A- CARACTERIZACIÓN DE LA COHORTE

Con los criterios de inclusión previamente definidos, nuestra cohorte inicial estaba compuesta por 373 pacientes que generaron 9.069 consultas. Tras la revisión exhaustiva de las mismas, se descartaron 121 pacientes por no cumplir todos los criterios de selección, con lo que la cohorte final agrupó a 252 pacientes, que generaron 4.068 revisiones (media de 16,14 revisiones/paciente, 1,85 revisiones /paciente/año).

La procedencia de los pacientes es mayoritariamente de Atención Primaria (>89%), siendo remitidos a la unidad de HTA por mal control de su enfermedad.

Sólo se mostrarán los datos referidos al trabajo actual. El resto de datos de la cohorte que no hayan sido objeto de análisis, se mostrarán en el anexo 2.

El periodo de seguimiento abarcó desde septiembre de 2001 hasta abril 2015; es decir, 13,6 años, con una media de $8,7 \pm 2,4$ años por paciente.

Por sexos, la media de seguimiento fue ligeramente superior en las mujeres ($8,9 \pm 2,4$ años) que en los varones ($8,4 \pm 2,4$ años). Un tercio de la serie tuvo un seguimiento superior a 10 años (fig. 39).

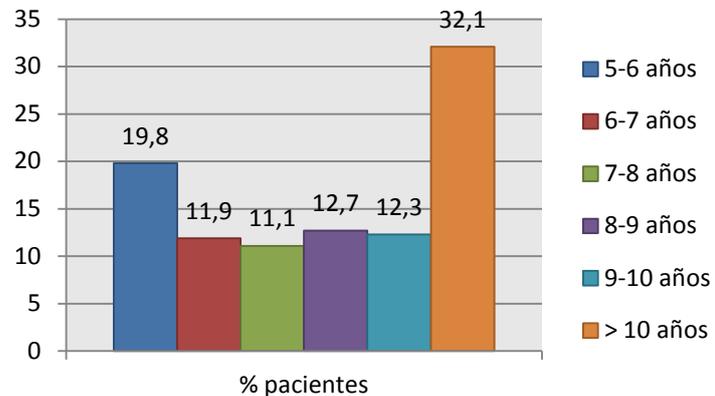
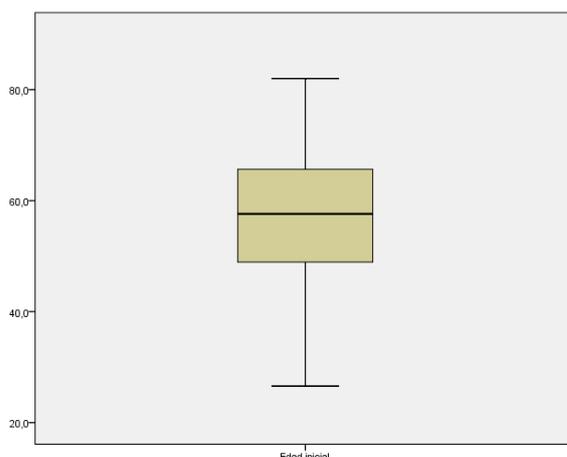


Figura 39. Porcentajes de años de seguimiento del grupo global.

A.1- Edad, género y años de evolución de la HTA

La edad media fue de $56,6 \pm 11,7$ años (rango 26,6 a 82 años), con una distribución bastante simétrica (fig. 40), aunque hubo una diferencia de edad casi de 5 años menor en varones que en mujeres ($54,5 \pm 11,9 / 59,3 \pm 10,9$ años).



En la distribución por sexos, la cohorte estaba compuesta por 140 varones (55,5%) y 112 mujeres (44,4%).

La distribución por edad y género presentó más varones en la quinta y sexta década de la vida y más mujeres desde la séptima década (fig. 41).

Figura 40. Distribución de la cohorte por edad.

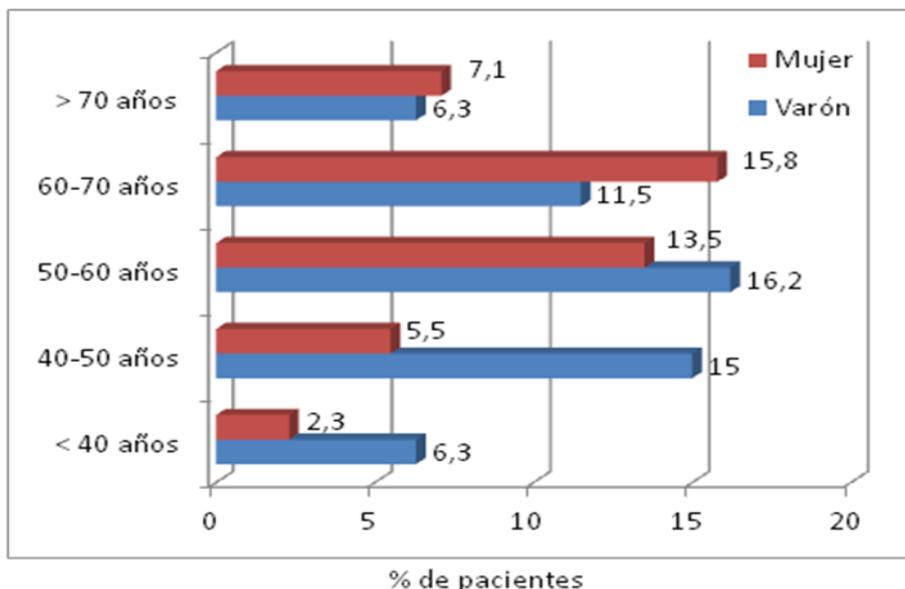


Figura 41. Porcentajes de pacientes agrupados por edad y sexo.

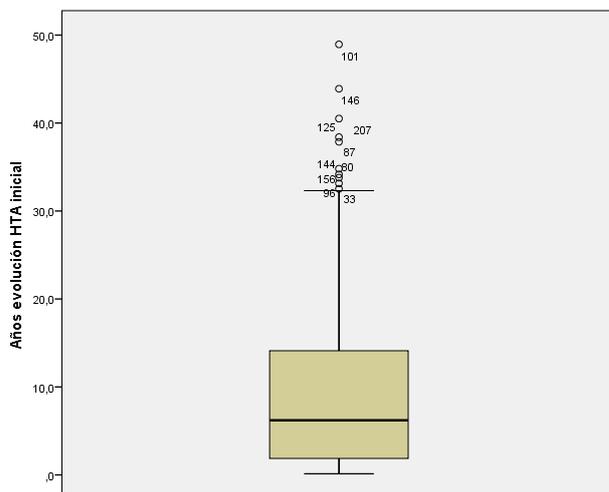


Figura 42. Distribución de la serie en función de los años de evolución inicial de la HTA.

La media de años de HTA al inicio del seguimiento fue elevada, prácticamente de 10 años, pero con una distribución bastante asimétrica, por lo que se describe su mediana, 6,2 años (RIC 12,36 años) (fig. 42). También, fue claramente menor en los varones ($7,9 \pm 8,8$ años) que en las mujeres ($12,2 \pm 10,8$ años).

Es decir, el grupo estaba compuesto por más varones derivados a la unidad a edades más tempranas que las mujeres y con una evolución de la enfermedad más corta.

A.2- Grado de control de la PA

A.2.1- Medición clínica

La PA media inicial fue de 145,3/86,2 mmHg, prácticamente igual en ambos sexos. En el momento inicial, estaban controlados el 38,1% de los pacientes y presentaban algún grado de HTA el 61,9% de los pacientes (fig. 43). Tras el periodo de seguimiento, el grado de control final se situó en el límite alto de la normotensión, 139,2/84,3 mmHg, y de igual modo, sin diferencias entre sexos, aunque con una apreciable mejor control de la PA en todos los estadios.

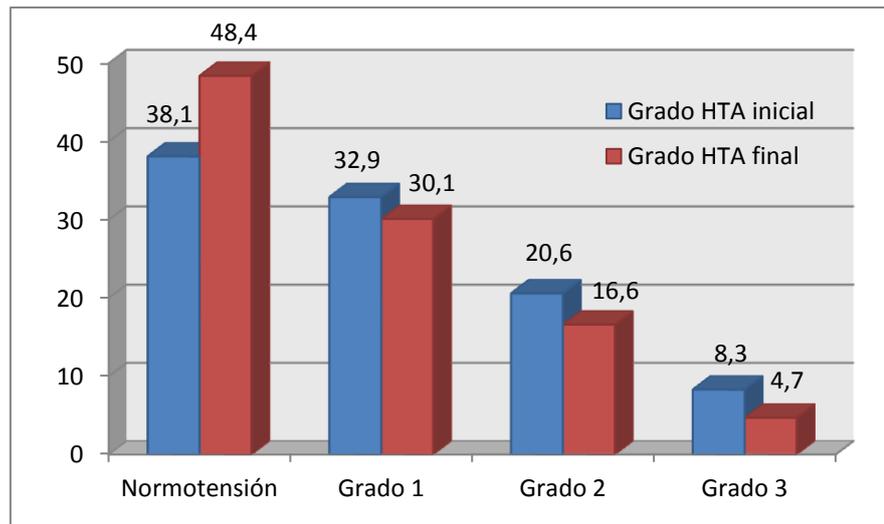


Figura 43. % del grado de control inicial y final de la PA por medición clínica

A.2.2- Medición por MAPA 24h

La PA media inicial fue de 135,8/81,7 mmHg, prácticamente igual en ambos sexos, con un grado de pacientes controlados notablemente menor que por medición clínica. El grado de control final se situó en 131,8/74,7 mmHg, con pequeñas diferencias entre sexos, pero con evidente mejoría en cuanto al grado de control de los pacientes, muy parecido al obtenido por la medición en consulta (fig. 44).

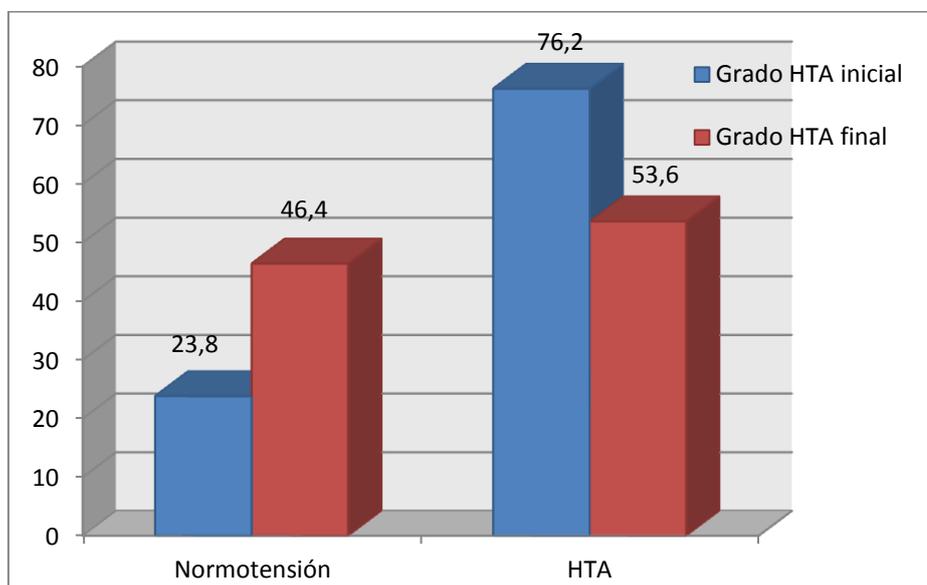


Figura 44. % del grado de control inicial y final de la PA por MAPA

A.2.3- Concordancia en las mediciones de PA por clínica y por MAPA

Con las mediciones de PA clínica y mediante MAPA se puede determinar cómo estaban distribuidos los pacientes en cuanto al tipo de HTA que presentaban al inicio y al final del seguimiento. Los grados de concordancia entre ambas mediciones fueron variables tanto al principio como al final.

TA clínica	29 inicial + 45 final = 74 medidas (14'6%)	127 inicial + 85 final = 212 medidas (42%)	MAPA
	31 inicial + 72 final = 103 medidas (20'4%)	65 inicial + 50 final = 115 medidas (22'8%)	
	Normal	HTA	

Figura 45. Concordancia de las mediciones por clínica y MAPA.

De las 504 mediciones utilizadas para el estudio (252 por medición clínica y 252 por MAPA), ambos métodos coincidieron al clasificar a los pacientes en un grupo determinado en el 62,4 % de las ocasiones (fig. 45).

De acuerdo a la concordancia de ambas mediciones, en la tabla 14 se muestran los porcentajes de la distribución en función de los valores de normalidad de la PA clínica y por MAPA.

Tabla 14

Porcentajes de clasificación de los pacientes por ambos métodos, inicial/final

	Inicial	Final
Normotensión	12'3%	28'5%
HTA verdadera	50'4%	33'7%
HTA clínica aislada	11'5%	17'8%
HTA enmascarada	25'8%	19'8%

Tras el periodo de seguimiento, se comprobó que el porcentaje de pacientes con PA controlada fue sustancialmente mayor que al inicio, disminuyendo los hipertensos verdaderos de la mitad a un tercio de los pacientes. Aunque aumentó la proporción de pacientes con HTA clínica aislada, se consiguió reducir la presencia de HTA enmascarada al 20% de los sujetos.

A.3- Factores de riesgo vascular

A.3.1.- Tipo de FRV

Dada la posible influencia del número y tipo de FRV en la evolución de la PA, según se ha explicado en la introducción, en la tabla 15 se detalla la prevalencia de los mismos al inicio del seguimiento, tanto global como distribuidos por sexo.

- **Sexo:** un 55% del grupo fueron varones.
- **Edad:** tomada como FRV, varía en función del sexo (≥ 55 años para los varones y ≥ 65 años para las mujeres). Se observa una mayor presencia de este FRV en varones respecto a mujeres en la cohorte inicial.
- **Antecedentes familiares:** se pudieron confirmar antecedentes familiares de enfermedad vascular en la cuarta parte de los pacientes, con una prevalencia parecida por sexos.

- **Tabaquismo:** el porcentaje de fumadores activos en el momento de la inclusión fue de un 12,7%, mayoritariamente varones. Estos porcentajes no variaron sustancialmente al final del seguimiento, manteniéndose en un 10,7% en el grupo global.
- **Dislipemia:** fue el FRV más prevalente con gran diferencia, tanto en el grupo global como por sexos, con un 88% de los pacientes, prevalencia que persistía en cifras similares al finalizar el seguimiento. No obstante, el grado de control final fue notablemente mejor que el inicial en cuanto a los criterios actualmente vigentes de LDL-col.
- **Obesidad:** los datos absolutos de peso e IMC se detallan en el anexo 2. Tomando como FRV un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, ambos sexos mostraron una elevada prevalencia de obesidad, en torno al 40%, que también se mantuvo prácticamente igual al final, con un ligero incremento en las mujeres.
- **Obesidad abdominal:** su presencia fue incluso mayor que la de obesidad, siendo el segundo FRV más presente, especialmente en mujeres. Lejos de mejorar, se apreció un claro empeoramiento en este FRV al final, aumentando a un 64,7% en el grupo global (varones 57,8%, mujeres 73,2%).
- **Glucemia alterada en ayunas:** se presentó en un 14,6% de los casos. No se realizó a ningún paciente una prueba de SOG. En la valoración final, su prevalencia fue, aproximadamente, la mitad que al principio.
- **DM2:** teniendo en cuenta su importancia como FRV, es de destacar la prevalencia inicial del 17% en el grupo global, algo mayor en mujeres (18,7%). Al finalizar el estudio, se comprobó que esta prevalencia se había duplicado, tanto global como por sexos, afectando a un tercio de los pacientes.

Tabla 15

Prevalencia de FRV en la cohorte al inicio del seguimiento

	Global (n=252)	Varones (n=140)	Mujeres (n=112)
Sexo masculino	55%	100%	0%
Varones > 55 años	26,2%	47,1%	0%
Mujeres > 65 años	13,8%	0%	32,1%
Antecedentes familiares	25,4%	24,2%	25,9%
Tabaquismo	12,7%	10,3%	2,4%
Dislipemia	88,5%	90,7%	85,7%
Obesidad	40,8%	40%	41,9%
Obesidad abdominal	56,7%	48,5%	67%
Glucemia alterada en ayunas	14,6%	17,8%	10,7%
DM tipo 2	17%	15,7%	18,7%

A.3.2.- Número de FRV

La media del nº de FRV fue de $3,5 \pm 1,5$. Desde el punto de vista global, los pacientes fueron asociando FRV progresivamente a lo largo de los años, aunque esta agregación de FRV no se presentó de forma homogénea, con una evidente diferencia entre sexos, mostrando siempre los varones mayor cantidad que las mujeres y en franjas de edad más tempranas. La mayor presencia de FRV en los varones se situó entre los 50-60 años, desplazándose la edad de mayor agrupación de FRV en las mujeres a las mayores de 70 años (fig. 46).

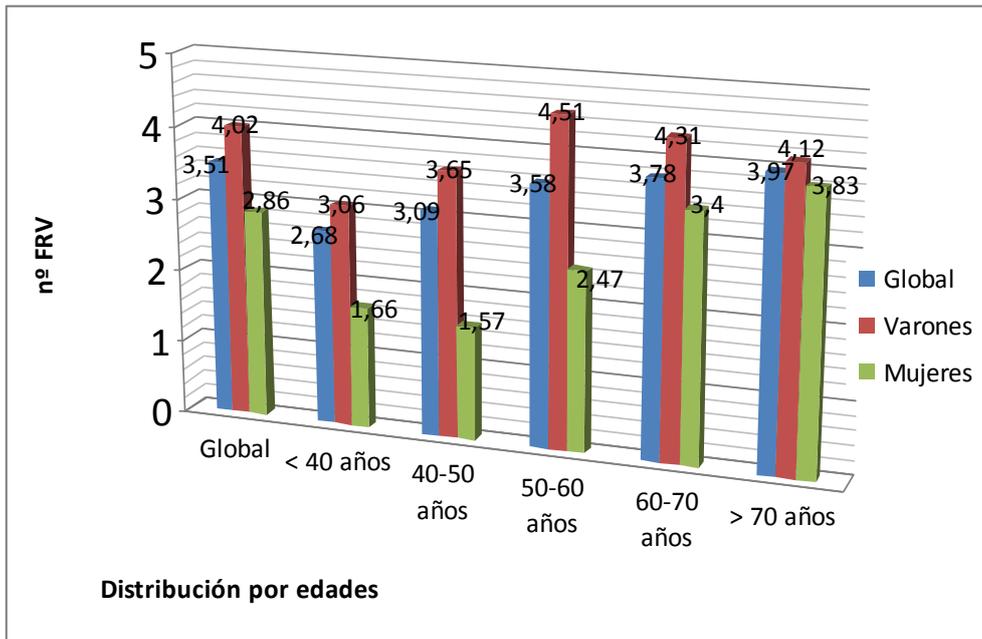


Figura 46. Media de FRV de la cohorte, por franjas de edad y sexo.

Inicialmente, más del 75% de los pacientes presentaron 3 ó más FRV. En la evolución de la serie, esta prevalencia aumento al 83% (fig. 47).

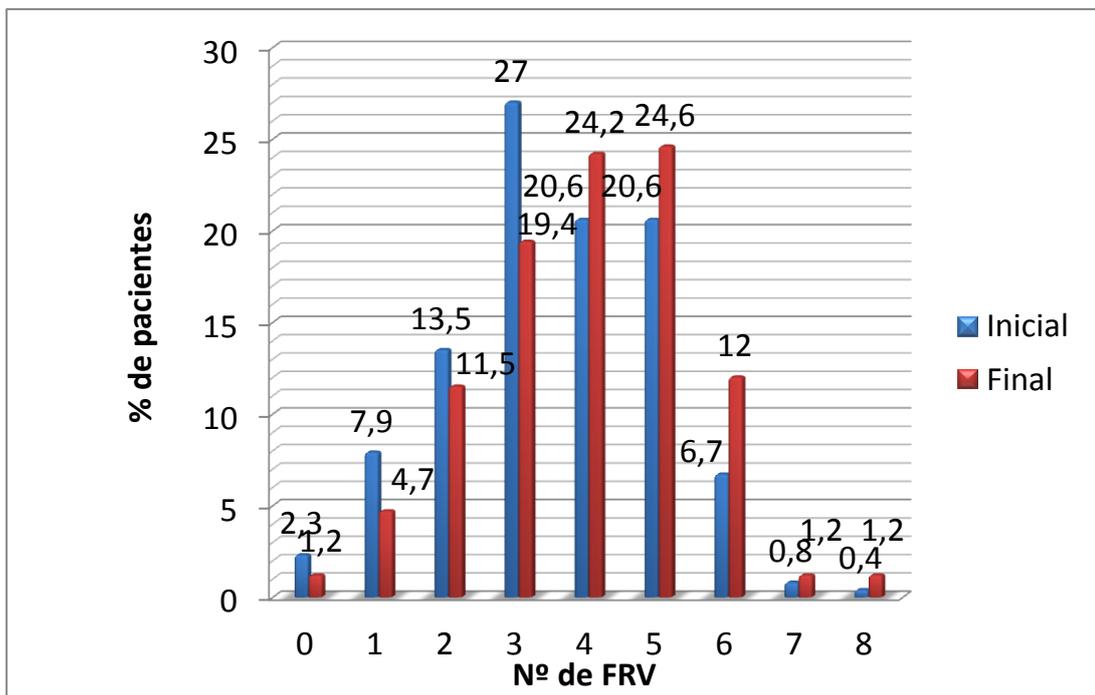


Figura 47. Porcentaje de pacientes en función del número de FRV, inicial/final.

A.4- Daño orgánico asintomático

A.4.1- Tipo de DOA

Una de las limitaciones de un estudio de cohorte histórica es la no existencia de un protocolo previamente establecido, por lo que algunas de las variables que investigan el daño orgánico no se exploraron de forma sistemática y, por tanto, no se adjuntan sus resultados. Éstas fueron la presión de pulso (que sólo debe ser tomada en cuenta en ancianos, cuya presencia fue prácticamente inexistente en la cohorte inicial), ITB, o la medición de la pared carotídea. En la tabla 16, se muestran los resultados de:

- 1- HVI por ECG: presente en casi el doble de varones que de mujeres.
- 2- TFGe 30-60 ml/min/1,73 m²: baja presencia inicial, siendo casi el doble en mujeres que en varones.
- 3- Microalbuminuria: en porcentajes similares a la HVI, especialmente en varones, en los que ya estaba presente casi en la cuarta parte de ellos.

Tabla 16
Prevalencia de daño orgánico asintomático al inicio

	Global (n=252)	Varones (n=140)	Mujeres (n=112)
HVI por ECG	17%	21,4%	11,6%
ERC estadio 3	7,5%	5,7%	10%
Microalbuminuria	18,2%	24,2%	10,7%

A.4.2- Número de DOA

El número de lesiones subclínicas muestra que la presencia de DOA inicialmente fue baja, a pesar de ser pacientes con una HTA de largo tiempo de evolución (fig. 48).

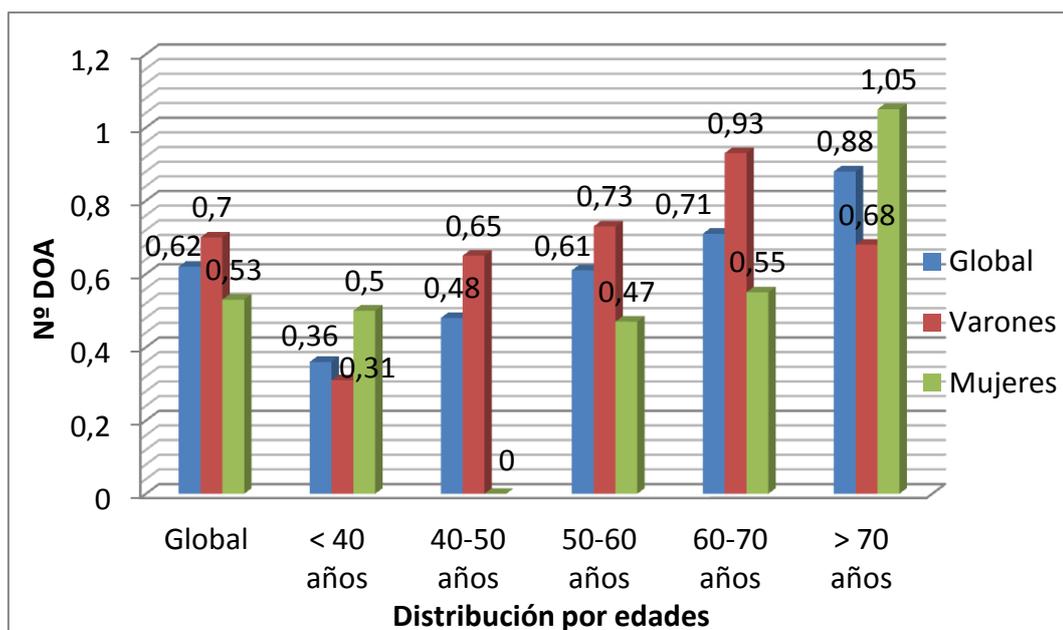


Figura 48. Distribución del número de lesiones iniciales de DOA por franjas de edad y sexo.

No obstante, al finalizar el seguimiento, el número de lesiones orgánicas silentes aumentó, especialmente a partir de los 60 años, con una media de 1,18 DOA/paciente.

A.5- Enfermedad vascular establecida

Dadas las implicaciones que tiene el hecho de que el paciente acabe presentando una enfermedad vascular, y aunque no será objeto de este estudio, en la tabla 17 se muestran los datos iniciales y finales (valores absolutos), donde se puede apreciar que en casi todos los territorios, el número de pacientes que presentó nuevas manifestaciones casi se duplicó de forma global y en el grupo de varones y casi se triplicó en las mujeres.

Tabla 17

Evolución de la enfermedad clínica asociada en la cohorte

	<i>Inicial</i>			<i>Final</i>		
	Total	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres
<i>Enf. cerebrovascular</i>	17	12	5	33	21	12
<i>Enf. cardíaca</i>	19	14	5	36	23	13
<i>Enf. vascular periférica</i>	14	12	2	25	18	7
<i>Enf. renal</i>	11	9	2	19	12	7
<i>Retinopatía avanzada</i>	4	2	2	4	2	2
TOTAL	65	49	16	117	76	41

Por tanto, la presencia de enfermedad vascular establecida fue de un 25,8% inicial y de un 46,4% final, con un incremento absoluto de un 20,6%, siendo más frecuente en los pacientes con HTA de peor control, que englobaron el 67% de los nuevos episodios vasculares a lo largo del seguimiento. Durante el seguimiento se produjeron dos exitus.

A.6- Distribución del RV

Además, los pacientes se clasificaron en función de su RV global (fig. 49). Se ajustó la clasificación en algunos pacientes que podían pertenecer a riesgo moderado o alto. Agrupando los porcentajes, se estimó que el RV inicial de la cohorte fue, en el 62,3% de los sujetos alto (91 pacientes, 44%) o muy alto (66 pacientes, 24%).

Otros FR, DOA o enfermedad	PA (mmHg)			
	Normal – Alta PAS 130-139 ó PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 ó PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
Sin FR	(0%)	Riesgo Bajo (0%)	Riesgo Moderado (0%)	Riesgo Alto (0%)
1-2 FR	Riesgo Bajo (5'3%)	Riesgo Moderado (2'4%)	Riesgo Moderado / Alto (2%)	Riesgo Alto (0'8%)
≥ 3FR	Riesgo Bajo / Moderado (9'7%)	Riesgo Moderado / Alto (12'1%)	Riesgo Alto (4'7%)	Riesgo Alto (2'3%)
DOA, ERC estadio 3 o DM	Riesgo Moderado / Alto (11'6%)	Riesgo Alto (12'1%)	Riesgo Alto (10'7%)	Riesgo Alto / Muy Alto (2'6%)
Enfermedad CV, ERC estadio ≥ 4 o DM con DOA ó FRs	Riesgo Muy Alto (7%)	Riesgo Muy Alto (6'3%)	Riesgo Muy Alto (6'8%)	Riesgo Muy Alto (3'2%)

Figura 49. Distribución de los pacientes de acuerdo al RV global inicial.

A.7- Consumo de fármacos

A.7.1- Número de antihipertensivos

De acuerdo a al recuento en cuanto al número de fármacos y a la puntuación asignada a los mismos, los pacientes tomaban al inicio una media de $2,53 \pm 1,23$ fármacos/paciente, y al final, $2,86 \pm 1,36$.

Al inicio, el 81% de los pacientes estaban en tratamiento de asociación con 2 ó más antihipertensivos y más de la mitad tomaban 3 ó más fármacos (fig. 50), con un incremento paulatino a lo largo del seguimiento.

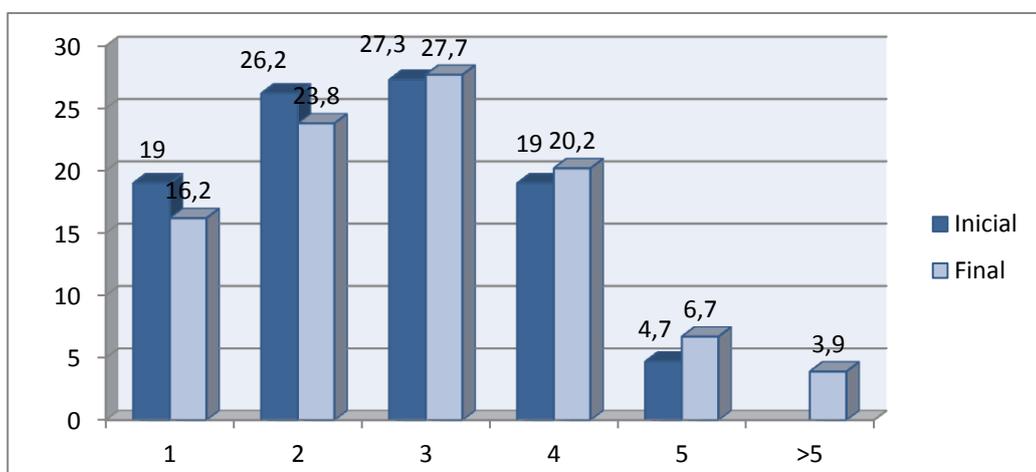


Figura 50. Porcentaje de pacientes en función del número de antihipertensivos.

A.7.2- Potencia de antihipertensivos

La potencia estimada del tratamiento antihipertensivo también se incrementó de forma global, de $5,26 \pm 3,07$ a $6,02 \pm 3,31$, al final del estudio (se recuerda que la dosis mínima de un fármaco se puntuó con 1 punto y la máxima, con 3 puntos) (fig. 51).

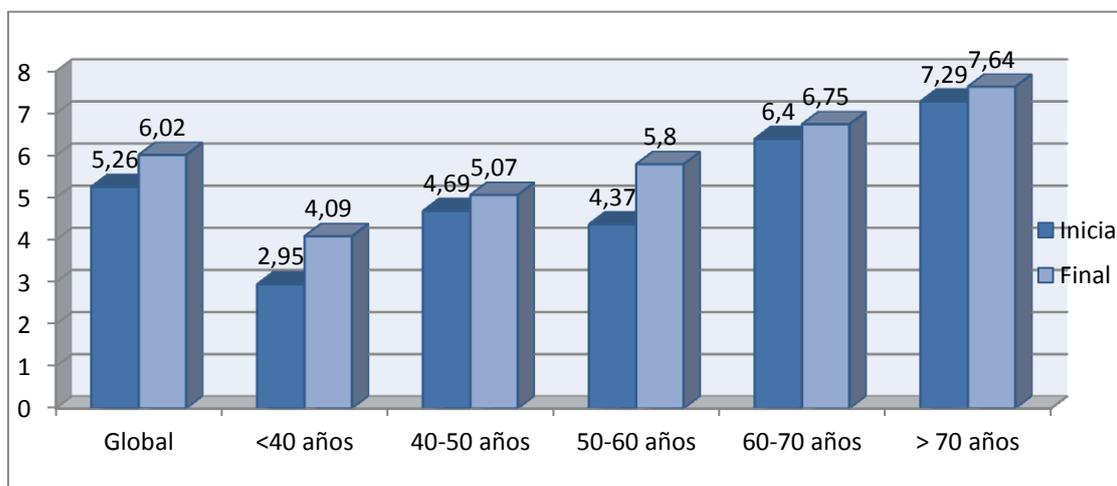


Figura 51. Evolución de la potencia del tratamiento antihipertensivo.

A.8- Distribución de los SNPs de los genes estudiados

La prevalencia de los genotipos de los SNPs de los genes estudiados se muestra en la tabla 18. Para poder agrupar los datos, se muestran de acuerdo al genotipo que mostraron en la discriminación alélica.

Tabla 18

Distribución del los SNPs de los genes estudiados y sus genotipos

Distribución de SNPs de los genes estudiados (en %)									
Gen	Global			Varones			Mujeres		
PPARG (CC/CG/GG)	85'3	13'1	1'5	82'8	15'7	1'4	88'4	9'8	1'7
VAV3 (AA/AT/TT)	51'9	37'7	10'3	46'4	42'1	11'4	58'9	32'1	8'9
ET (GG/GT/TT)	63'5	29'7	6'7	63'5	30	6'4	63'4	29'4	7'1
GNB3 (CC/CT/TT)	42'8	42'4	14'6	39'2	44'2	16'4	48'2	39'2	12'5
IL10 (TT/TG/GG)	7'5	42'4	50	9'2	38'5	52'1	5'3	47'3	47'3
IL12B (CC/CG/GG)	10'7	55'5	33'7	15	55	30	5'3	56'2	38'4

B- CLASIFICACIÓN DE LA COHORTE SEGÚN EVOLUCIÓN DE LA HTA

Teniendo en cuenta el grado de control de los pacientes en función de la potencia de los antihipertensivos que tomaron, se clasificó a los mismos en HTA no progresiva y HTA progresiva como muestra la tabla 19. Además, esta clasificación se realizó teniendo en cuenta las mediciones de PA por clínica y por MAPA.

Tabla 19

Clasificación de la cohorte en función de la potencia del tratamiento y la evolución

	Medición clínica	MAPA
HTA no progresiva	108 (42'86%)	106 (42'06%)
HTA progresiva	144 (57'14%)	146 (57'93%)

Para verificar el grado de error que se pudo cometer con la medición clínica respecto a la MAPA, se realizó un análisis cruzado de ambos métodos de medida, cuyos resultados se muestran en la tabla 20.

Tabla 20

Tabla de contingencia entre ambos métodos de medida en función de la evolución

Evolución			Evolución HTA medida clínica		Total
			no progresiva	progresiva	
HTA	no progresiva	Recuento	91	15	106
		%	85,8%	14,2%	100,0%
MAPA	progresiva	Recuento	17	129	146
		%	11,6%	88,4%	100,0%
Total	Total	Recuento	108	144	252
		%	42,9%	57,1%	100,0%

Al cruzar ambas variables, se observa que hay 32 hipertensos de los 252 que no son diagnosticados de la misma manera. Considerando a la MAPA como la medida más fiable, la medición clínica de PA comete un error del 15'7% al detectar el grupo de HTA no progresiva y del 10'4% en el grupo de HTA progresiva.

B.1- Número de antihipertensivos

En la tabla 21 se muestran las medias del n° de fármacos que tomaron los pacientes de cada grupo, clasificados mediante medición clínica, siendo 1 la medida inicial y 2 la final.

Tabla 21

Consumo de fármacos de los pacientes, clasificados por medición clínica, inicial/final

Medición clínica	número	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
HTA no progresiva	1	2,639	,118	2,406	2,872
	2	2,435	,127	2,185	2,685
HTA progresiva	1	2,458	,103	2,256	2,660
	2	3,187	,110	2,971	3,404

Para confirmar la coherencia de la clasificación en función de la toma de fármacos, se realizó un análisis conjunto entre la clasificación elegida (HTA no progresiva/progresiva), considerando la interacción en la toma de fármacos al inicio y al final, mediante un análisis de la varianza con dos factores, uno independiente (la evolución clínica) y otro dependiente (inicial y final).

La interacción en cuanto al número de fármacos confirma que hay una variación altamente significativa, con aumento en los que progresan ($p < 0,0001$) y una reducción en los que no progresan ($p = 0,01$) (fig. 52).

Además, confirma que no se detectan diferencias significativas entre el número de fármacos en el momento inicial entre los pacientes cuya HTA no progresa y en los que si progresa ($p = 0,250$) mientras que cuando observamos esas diferencias en el momento final, si se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,00001$).

No se muestran los valores encontrados mediante la medición con MAPA porque los resultados son prácticamente idénticos.

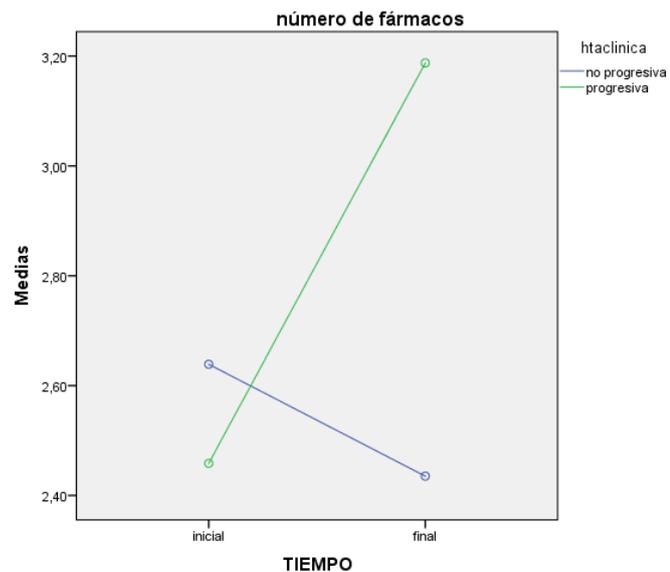


Figura 52. Gráfico de interacción del número de fármacos inicial/final por medición clínica.

B.2- Potencia de antihipertensivos

De forma análoga al anterior, la tabla 22 muestra las medias de la potencia de antiHTA que tomaron los pacientes de cada grupo, clasificados por medición clínica, siendo 1 la medida inicial y 2 la final.

Tabla 22

Potencia de tratamiento de los pacientes, clasificados por medición clínica, inicial/final

Medición clínica	número	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
HTA no progresiva	1	5,915	,292	5,340	6,490
	2	4,651	,301	4,058	5,244
HTA progresiva	1	4,888	,251	4,393	5,383
	2	7,042	,259	6,531	7,553

En este caso, la interacción en cuanto a la potencia de los fármacos administrados confirma que hay una variación significativa, con aumento en la potencia del tratamiento en los pacientes en los que la enfermedad progresó y una reducción en los que no progresó, en ambos casos, claramente significativas ($p < 0,0001$) (fig. 53).

Si analizamos si hay diferencias entre HTA no progresiva y progresiva en la etapa inicial y en la final se obtienen los siguientes resultados: si se detectaron diferencias en la etapa inicial por medición clínica ($p = 0'015$), aunque no por MAPA ($p = 0'07$). En la valoración final, sí se detectaron diferencias altamente significativas ($p < 0'00001$), tanto por medición clínica como por MAPA.

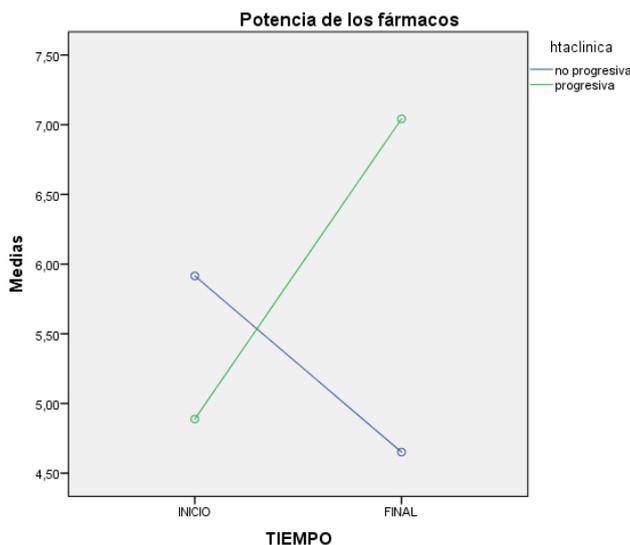


Figura 53. Gráfico de interacción de la potencia de tratamiento inicial/final por medición clínica.

C- CONTRASTE DE ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS CON LA EVOLUCIÓN DE LA HTA

Ambos métodos de medición se utilizaron simultáneamente, pero sus resultados, en cuanto a clasificación del grado de control de los pacientes y, por tanto, en la necesidad o no de variar su tratamiento, no son los mismos, por lo que se incluyó la información de los dos métodos de medida a la hora de buscar asociaciones entre las diversas variables, para, a su vez, comparar los resultados.

Al dividir la cohorte en función de la evolución de la enfermedad hipertensiva, de acuerdo a la necesidad de medicación y el grado de control alcanzado, se observan los siguientes resultados, que se muestran en las tablas 23 a 36, comentándose sólo los más relevantes.

C.1- Edad

No se observaron diferencias en cuanto a la edad en la clasificación de los pacientes por medición clínica o MAPA, siendo prácticamente superponibles los resultados.

Tabla 23
Comparación de medias por edad según evolución y tipo de medición

EDAD	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	
Tipo medida					
Clínica	108	56,78 (12,1)	144	56,54 (11,5)	0,240
MAPA	106	56,59 (12,0)	146	56,68 (11,5)	0,950

C.2- Sexo

En la medición clínica, el contraste no mostró diferencias valorables. En la medición por MAPA, las mujeres presentaron un porcentaje de progresión y no progresión similar;

sin embargo, en hombres hay mayores diferencias en los porcentajes, siendo muchos más los varones que progresan que los que no, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,209$).

Tabla 24

Comparación de % de pacientes por sexo según evolución y tipo de medición

SEXO	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	Varón %	Mujer %	Varón %	Mujer %	
Clínica	40	46,5	60	53,5	0,306
MAPA	38,6	46,4	61,4	53,6	0,209

C.3- Edad tomada como FRV, ajustada al género

Ajustando la edad a varones > 55 años y mujeres > 65 años, tampoco se observaron diferencias significativas, como muestra la tabla 25.

Tabla 25

Comparación de % de pacientes por edad y ssexo según evolución y tipo de medición

Varón > 55	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	n	Varón %	n	Varón %	
Clínica	29	43,9	37	56,1	0,836
MAPA	28	42,4	38	57,6	0,945
Mujer > 65	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	n	Varón %	n	Varón %	
Clínica	14	40	21	60	0,713
MAPA	13	37,1	22	62,9	0,525

C.4- Años de evolución de HTA al inicio

Al dividir la cohorte en función del grado de control, se aprecia una distribución marcadamente asimétrica en ambos grupos, motivado por algunos pacientes de muchos años de evolución de su HTA al inicio del estudio, tanto por medición clínica como por MAPA. Por ello, para el contraste de asociación, se realizó el test U de Mann Whitney (fig. 54).

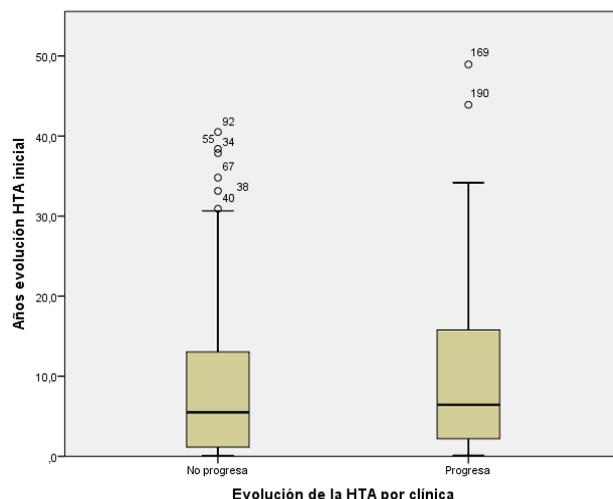


Figura 54. Gráfico de interacción de los años de evolución de la HTA al inicio por medición clínica.

Tabla 26

Comparación de medias por años de HTA inicial según evolución y tipo de medición

Años evolución	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	n	Mediana (RIC)	n	Mediana (RIC)	
Clínica	108	5,49 (12,0)	144	6,43 (13,6)	0,263
MAPA	106	5 (12,2)	146	6,83 (13)	0,169

C.5- Tabaquismo

Se aprecia un porcentaje mayor de pacientes fumadores en los que presentaron una HTA progresiva, aunque sin asociación estadísticamente significativa, en probable relación al escaso número de casos en cualquiera de los grupos.

Tabla 27

Comparación de % de pacientes por tabaquismo según evolución y tipo de medición

TABACO	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	n	%	n	%	
Clínica	13	40,6	19	59,4	0,785
MAPA	11	34,4	21	65,6	0,346

C.6- Dislipemia

Aunque la dislipemia fue el FRV más prevalente, las diferencias entre la progresión o no de la HTA no fueron determinantes en nuestra serie.

Tabla 28

Comparación de % de pacientes por dislipemia según evolución y tipo de medición

DISLIPEMIA	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	n	%	n	%	
Clínica	97	43,5	126	56,5	0,569
MAPA	94	42,2	129	57,8	0,937

C.7- Glucemia alterada en ayunas**Tabla 29**

Comparación de % de pacientes por glucemia según evolución y tipo de medición

GAA	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	n	%	n	%	
Clínica	16	43,2	21	56,8	0,959
MAPA	15	40,5	22	59,5	0,839

C.8- Obesidad

Por medición clínica no se demostró asociación. En cambio, por MAPA, la significación está más cercana al nivel del 5%. Si tenemos en cuenta que la odds-ratio es de 1,54 (IC 95%: 0,92-2,58), aunque no es significativa, es posible que lo hubiera sido con un tamaño de muestra mayor.

Tabla 30

Comparación de % de pacientes por obesidad según evolución y tipo de medición

OBESIDAD Tipo medida	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor	OR	IC95%
	n	%	n	%			
Clínica	41	39,8	62	60,2	0,416	-	-
MAPA	37	35,9	66	64,1	0,101	1,54	0,92-2,58

C.9- Obesidad abdominal

Por medición clínica no se muestran diferencias significativas. En cambio, la clasificación de los pacientes por MAPA, si mostró diferencias altamente significativas ($p = 0,009$) con un odds-ratio de 1,97 (IC95%: 1,18-3,27). Es decir, fue casi dos veces más probable presentar una progresión de la HTA cuando los pacientes presentaron obesidad abdominal.

Tabla 31

Comparación de % de pacientes por obesidad abdominal según evolución y tipo de medición

Obesidad abdominal Tipo medida	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor	OR	IC95%
	n	%	n	%			
Clínica	57	39,9	86	60,1	0,271	-	-
MAPA	50	35	93	65	0,009	1,97	1,18-3,27

C.10- Historia familiar

En el análisis univariante, la existencia de antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz mostró diferencias en los porcentajes evidentes entre el grupo de pacientes con HTA progresiva, aunque no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 32

Comparación de % de pacientes por antecedentes familiares según evolución y tipo de medición

Historia fam Tipo medida	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
	n	%	n	%	
Clínica	28	44,4	35	55,6	0,769
MAPA	23	36,5	40	63,5	0,302

C.11- Diabetes

Respecto a la presencia de DM2, también se apreciaron mayores porcentajes en los pacientes con progresión de su HTA, sin ser estadísticamente significativas.

Tabla 33

Comparación de % de pacientes por diabetes según evolución y tipo de medición

DIABETES	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	n	%	n	%	
Clínica	18	41,9	25	58,1	0,885
MAPA	17	39,5	26	60,5	0,712

C.12- N° de FRV iniciales

Se realizó un contraste tomando el n° de FRV como variable cuantitativa, expresando mediana y RIC, observando una asociación estadísticamente significativa cuando se realiza la medición de la PA mediante MAPA a partir de 3'7 FRV, y no así con la medición clínica.

Tabla 34

Comparación de medias por n° de FRV iniciales según evolución y tipo de medición

N° de FRV	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	n	Mediana (RIC)	n	Mediana (RIC)	
Clínica	108	3 (3)	144	4 (2)	0,491
MAPA	106	3 (2)	146	3,72 (2)	0,01

En la escala de riesgo utilizada en este trabajo, se agrupa la presencia de 0-2 FRV respecto a 3 ó más FRV, lo que añade un RV mayor a los pacientes.

Por ello, se realizó también el estudio de los FRV agrupándolos de esta manera, que no aportaron tampoco asociación estadísticamente significativa por ninguno de los dos métodos de medida, aunque se siguen observando diferencias en los porcentajes, siempre más desfavorables al grupo de HTA progresiva.

Tabla 35

Comparación de % de pacientes por n° de FRV agrupados según evolución y tipo de medición

FRV (0-2/≥3)	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
Tipo medida	0-2 %	≥3 %	0-2 %	≥3 %	
Clínica	46,7	41,7	53,3	58,3	0,495
MAPA	50	39,6	50	60,4	0,154

C.13- N° de DOA inicial

Se realizó un análisis tomando el DOA de forma cualitativa, comparando los pacientes que tuvieron 1, 2 ó 3 órganos afectados inicialmente, y los resultados no mostraron asociación estadísticamente significativa, tanto por medida clínica como por MAPA. En la tabla 36 se muestran sólo los resultados tomando esta variable como cuantitativa, bien es cierto que la presencia inicial de DOA fue muy baja.

Tabla 36

Comparación de medias por DOA según evolución y tipo de medición

Nº de DOA	HTA no progresiva		HTA progresiva		p-valor
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	
Clínica	108	0,61 (0,75)	144	0,65 (0,77)	0,816
MAPA	106	0,58 (0,74)	146	0,66 (0,77)	0,451

D- CONTRASTE DE ASOCIACIÓN ENTRE SNPS CON LA EVOLUCIÓN DE LA HTA

De los diferentes SNPs estudiados, no se encontró asociación estadísticamente significativa con GNB3 ($p = 0,917$), Endotelina ($p = 0,544$), IL10 ($p = 0,601$), PPARG ($p = 0,273$) ni VAV3 ($p = 0,746$).

Sólo se demostró significación estadística con IL12B ($p = 0,016$) en la medición clínica, y se comprobó que se mantenía independientemente en la medida mediante MAPA ($p = 0,019$). Los datos menos relevantes del análisis de IL12B, se presentan en el anexo 3.

D.1- Análisis del riesgo del polimorfismo IL12B. Medición clínica

D.1.1.- Frecuencias de genotipos y alelos

En primer lugar, se determinaron las frecuencias de los genotipos de IL12B, así como las frecuencias alélicas. El genotipo más frecuente fue CG (55%) y el alelo G (89%). Se analizó en primer lugar si se cumplía el equilibrio de Hardy-Weinberg. En el grupo de HTA no progresiva, la ley se cumple ($p = 0,19$), mientras que en el grupo de HTA progresiva no se cumple ($p = 0,004$), con lo que es probable que influya en la evolución progresiva de la HTA.

Posteriormente, se analizó su asociación mediante regresión logística tomando como referencia el genotipo GG y como evento la progresión, cuyos datos se muestran en la tabla 37.

Tabla 37

Contraste de frecuencias por alelos y genotipos. Medición clínica de PA

IL-12B	Global (n=252)	HTA no progresiva (n = 108)	HTA progresiva (n = 144)	p-valor	OR (IC 95%)
Alelo C	66,26%	96 (49,48%)	98 (50,52%)	0,017	1,55 (1,08-2,23)
Alelo G	89,28%	120 (38,71%)	190 (61,29%)		
Homocigoto CC	9,92%	18 (9,25%)	9 (6,25%)	0,005	3,68 (1,46-9,15)
Heterocigoto CG	55,55%	60 (55,55%)	80 (55,55%)	0,262	1,38 (0,78-2,39)
Homocigoto GG	33,73%	30 (27,77%)	55 (38,20%)	-	1

En la clasificación por medida clínica de la PA, no se demostraron diferencias significativas entre los hipertensos que mostraron el genotipo GG respecto a los CG ($p = 0,262$), aunque sí entre GG y CC, con una odds-ratio de 3,68, siendo en este caso claramente significativa ($p = 0,005$). En cuanto a las frecuencias alélicas, es 1,55 veces más

favorable (IC 95%: 1,08-2,23) tener una HTA progresiva cuando se presenta el alelo G dominante que cuando se presenta el C ($p = 0,017$).

Como se muestra en la tabla 38, al ajustar por edad y sexo, los valores incluso aumentaron, con una odds-ratio de GG respecto a respecto a CC de 4,16 (IC 95%: 1,63-10,60, $p = 0,003$).

Tabla 38

Contraste de frecuencias por alelos y genotipos ajustado por edad y sexo. Medición clínica

Paso		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	IC95%	
								Inf	Sup
1 ^a	IL12b			8,929	2	,012			
	IL12b(1)	1,426	,477	8,928	1	,003	4,163	1,633	10,609
	IL12b(2)	,344	,286	1,449	1	,229	1,411	,805	2,472
	genero	,411	,272	2,284	1	,131	1,508	,885	2,570
	Edad inicial	-,001	,011	,004	1	,950	,999	,977	1,022
	Constante	-,779	,675	1,334	1	,248	,459		

a. Variables especificadas en el paso 1: IL12b, género, Edad inicial.

D.1.2.- Análisis según modelos de herencia

Recodificando en función del alelo dominante y comparando el genotipo GG respecto a CC-CG, no se obtuvo una asociación significativa ($p = 0,083$).

No obstante, recodificando al modelo recesivo homocigótico, es decir, CC respecto a CG-GG, se obtiene una asociación significativa ($p = 0,008$) con un odds-ratio de 3,03 (IC 95%: 1,29-6,99), tal y como se muestra en la tabla 39, indicando que presentar los genotipos CG y GG es 3 veces más favorable a que la HTA muestre progresión que en el caso del genotipo CC.

Tabla 39

Contraste de frecuencias por patrones de herencia. Modelo recesivo. Medición clínica de PA

Tabla cruzada. Modelo recesivo. Medición clínica					
			Evolución HTA. Medición clínica		Total
			progresiva	no progresiva	
Modelo recesivo	CG-GG	Recuento	135	90	225
		% dentro de recesivo	60,0%	40,0%	100,0%
	CC	Recuento	9	18	27
		% dentro de recesivo	33,3%	66,7%	100,0%
Total		Recuento	144	108	252
		% dentro de recesivo	57,1%	42,9%	100,0%

Tanto en el modelo dominante como en el recesivo, se realizó un ajuste por edad y sexo. Al realizarlo, en ambos casos no se demostró asociación significativa.

Como se muestra en la tabla 40, en el caso del modelo recesivo también se produjo un leve incremento, pasando a una odds-ratio de 3,33 (IC 95%: 1,41-7,87, $p = 0,006$), lo

que confirma, en este caso, probabilidad de presentar progresión en la HTA es más del triple en los pacientes con el genotipo GG/GC respecto a los homocigotos CC.

Tabla 40

Contraste de frecuencias ajustado por edad y sexo. Modelo recesivo. Medición clínica

Modelo recesivo ajustado por edad y sexo									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	IC 95%	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	genero(1)	-,392	,270	2,104	1	,147	,676	,398	1,148
	Edad inicial	-,001	,011	,006	1	,941	,999	,977	1,022
	recesivo(1)	1,204	,438	7,537	1	,006	3,333	1,411	7,871
	Constante	-,154	,699	,049	1	,826	,857		

D.2.- Análisis del riesgo del polimorfismo IL12B. Medición por MAPA

D.2.1.- Frecuencias de genotipos y alelos

Los resultados son superponibles a los de la medición tradicional. También se detectó asociación estadísticamente significativa en la comparación de porcentajes de los alelos ($p = 0,019$) a favor de la progresión de la HTA.

La regresión logística, expresada en la tabla 41, mostró que presentar el genotipo GG es 3,48 veces más favorable a desarrollar HTA progresiva ($p = 0,007$) que los que presentan el CC ($p = 0,007$). En cuanto a las frecuencias alélicas, el estimador de odds-ratio fue ligeramente más pequeño que en la medición clínica, siendo 1,48 veces más favorable a tener una HTA progresiva cuando se presenta el alelo G dominante que cuando se presenta el C (IC 95%: 1,03-2,12, $p = 0,034$).

Tabla 41

Contraste de frecuencias por alelos y genotipos. Medición por MAPA

IL-12B	Global (n=252)	HTA no progresiva (n = 108)	HTA progresiva (n = 144)	p	OR (IC 95%)
Alelo C	62,30%	93 (43,86%)	101 (34,58%)	0,034	1,48 (1,03-2,12)
Alelo G	89,28%	119 (56,13%)	191 (65,41%)		
Homocigoto CC	10,71%	18 (16,98%)	9 (6,16%)	0,007	3,48 (1,39-8,68)
Heterocigoto CG	55,55%	57 (53,77%)	83 (56,84%)	0,527	1,19 (0,68-2,08)
Homocigoto GG	33,73%	31 (29,24%)	54 (36,98%)	-	1

En la tabla 42 se muestran los valores ajustados por edad y sexo, confirmándose, al igual que en la medición clínica, un aumento importante de la odds-ratio de 4,04 (IC 95%: 1,58-10,30) al comparar los dos genotipos homocigotos, GG respecto a CC ($p = 0,003$), sin alcanzar significación estadística las diferencias entre GG y CG ($p = 0,469$).

Tabla 42

Contraste de frecuencias por alelos y genotipos ajustado por edad y sexo. Medición por MAPA

Paso		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	IC95%	
								Inferior	Superior
1ª	IL12b			8,751	2	,013			
	IL12b(1)	1,397	,478	8,551	1	,003	4,042	1,585	10,308
	IL12b(2)	,207	,286	,525	1	,469	1,230	,702	2,155
	genero	,489	,273	3,203	1	,073	1,631	,955	2,785
	Edad inicial	-,004	,011	,123	1	,725	,996	,974	1,018
	Constante	-,582	,674	,745	1	,388	,559		

D.2.2.- Análisis según modelos de herencia

También de forma similar a la medición tradicional clínica, al clasificar por pacientes mediante MAPA no se encontraron diferencias significativas en el modelo dominante (GG respecto a CG-GG).

En el modelo recesivo (CC respecto a CG-GG), la tabla 43 muestra de nuevo una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,006$) con una odds-ratio de 3,11 (IC95%: 1,34-7,24), manteniendo la relación protectora de este genotipo, que ya se había demostrado en la medición clínica de PA.

Tabla 43

Contraste de frecuencias por patrones de herencia. Modelo recesivo. Medición por MAPA

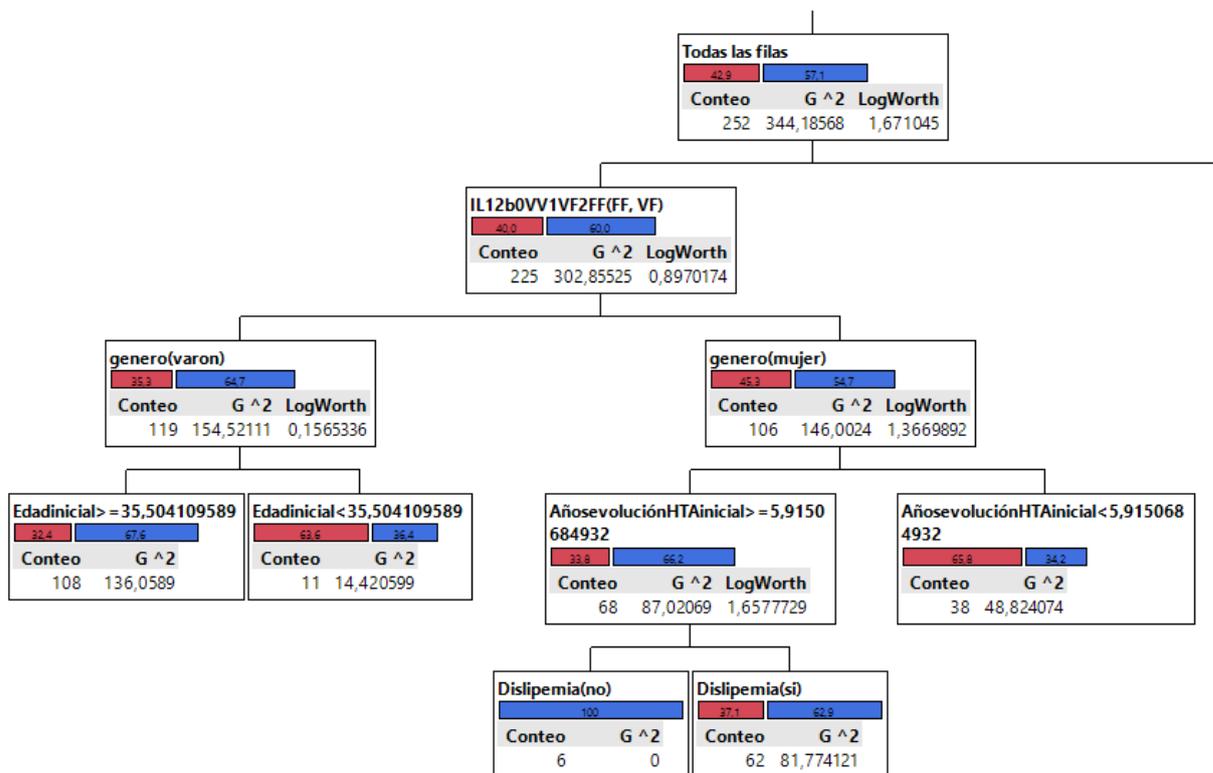
			EvHTArec		Total
			progresiva	no progresiva	
recesivo	CG-GG	Recuento	137	88	225
		% dentro de recesivo	60,9%	39,1%	100,0%
	CC	Recuento	9	18	27
		% dentro de recesivo	33,3%	66,7%	100,0%
Total	Recuento	146	106	252	
	% dentro de recesivo	57,9%	42,1%	100,0%	

E- INTERACCIÓN ENTRE SNP DE IL12B CON VARIABLES CLÍNICAS

En el análisis se ha incluido el gen IL12B estudiado en sus formas dominantes o recesivas para la descripción de la estructura porcentual de las variables clínicas, en función de la significación y la magnitud de la odds-ratio que se obtuvieron en el análisis individual.

E.1- Análisis de clasificación mediante medición clínica de PA

El árbol obtenido mediante la segmentación de los grupos a partir del análisis de los árboles de clasificación y regresión CART, para la rama que indica progresión, es el siguiente:



■ no progresivo ■ progresivo

Figura 55. Asociación de variables clínicas, bioquímicas y genéticas que indican progresión, clasificando a los pacientes por medición clínica de la PA.

Como puede apreciarse, la variable que mejor discrimina la evolución progresiva en la medición tradicional de PA es la presencia del alelo G del SNP del gen IL12B estudiado, que estuvo presente en el 89,28% de los pacientes que presentaron una HTA de estas características (225 pacientes). En ellos, la variable que más se asoció fue el sexo, ya que mostró progresión en 119 varones, en los cuales, la progresión se relacionó con una edad de inicio de la HTA ≥ 35 años, que, como es esperable, fue lo más habitual entre los que progresaron.

En las 106 mujeres que mostraron progresión de la HTA asociada al alelo G, se demostró relación con la presencia de una HTA inicial superior a 6 años y, posteriormente, con la presencia de dislipemia.

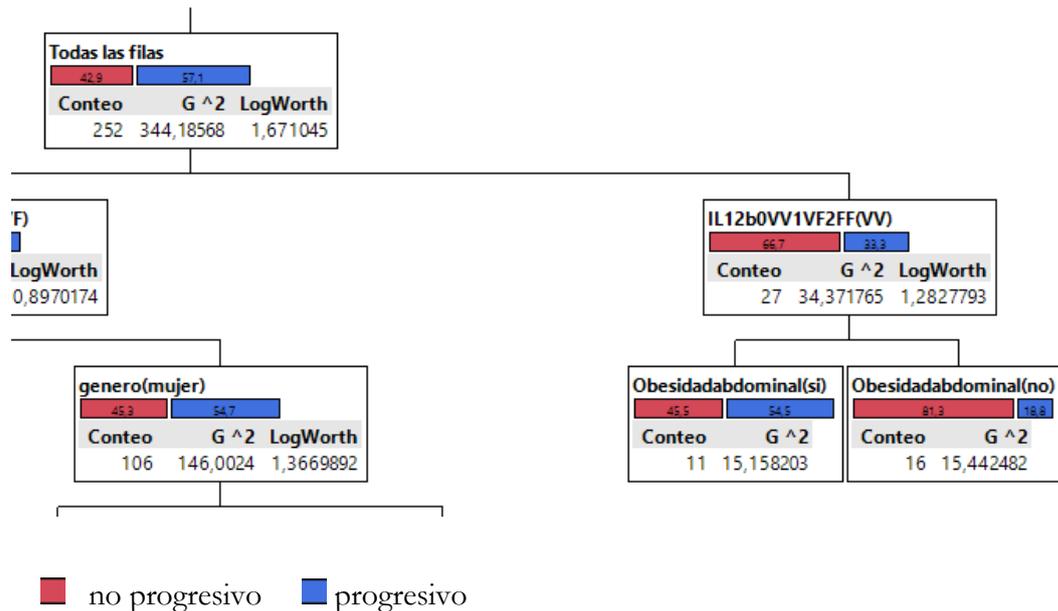


Figura 56. Asociación de variables clínicas, bioquímicas y genéticas que mostraron asociación a una HTA no progresiva, clasificando a los pacientes por medición clínica de la PA.

Dentro de los 27 pacientes que tenían un modelo recesivo (CC) (fig. 56) como factor relacionado con la no progresión, no se debe seguir con la clasificación, ya que las divisiones generadas por la presencia o no de obesidad abdominal, dieron lugar a grupos demasiado pequeños.

De este modo, el árbol de clasificación nos puede indicar un pronóstico a partir de las variables que lo integran, que en nuestro trabajo fueron variables clínicas (obesidad abdominal, sexo o años de evolución inicial de la HTA), con variables bioquímicas (dislipemia) y genéticas (SNP de IL12B). Pero para establecer la validez del modelo, debemos ver el resultado de clasificación con los propios pacientes, que se aprecia en la tabla 44, lo que permite calcular sus porcentajes de acierto. Para un estudio más fiable de la validez del árbol de segmentación encontrado sería interesante probar con una nueva serie de pacientes.

Tabla 44
Tabla de clasificación estimada y real por medición clínica de PA

	Estimada	
REAL	No progresa	Progresa
No progresa	45	63
Progresa	20	124

El porcentaje global de bien clasificados por medición clínica, de acuerdo a la progresión de la HTA según el alelo G fue de un 67%. Si consideramos los grupos, en la tabla 45 vemos que la sensibilidad para detectar la progresión es de 86,1% y la especificidad del 41,7%. Es decir, un 86,1% de bien clasificados para los pacientes en los que progresó su HTA.

Si consideramos el valor predictivo positivo (progresión) se obtuvo un resultado de 66,3% y un valor predictivo negativo (no progresión) del 69,2%.

E.2- Análisis de clasificación mediante medición por MAPA

En el caso de la clasificación de los pacientes mediante la MAPA, el árbol de interacción que se genera con las variables clínicas y el SNP del gen IL12B difiere sustancialmente con la medición clínica.

El factor principal de clasificación para los pacientes cuya HTA progresó fue la presencia de obesidad abdominal, seguido de la existencia de historia familiar. En los pacientes con obesidad abdominal, pero sin antecedentes familiares reconocidos, que fueron la mayoría, la asociación pudo confirmarse en los varones que presentaron el genotipo GG (fig. 57).

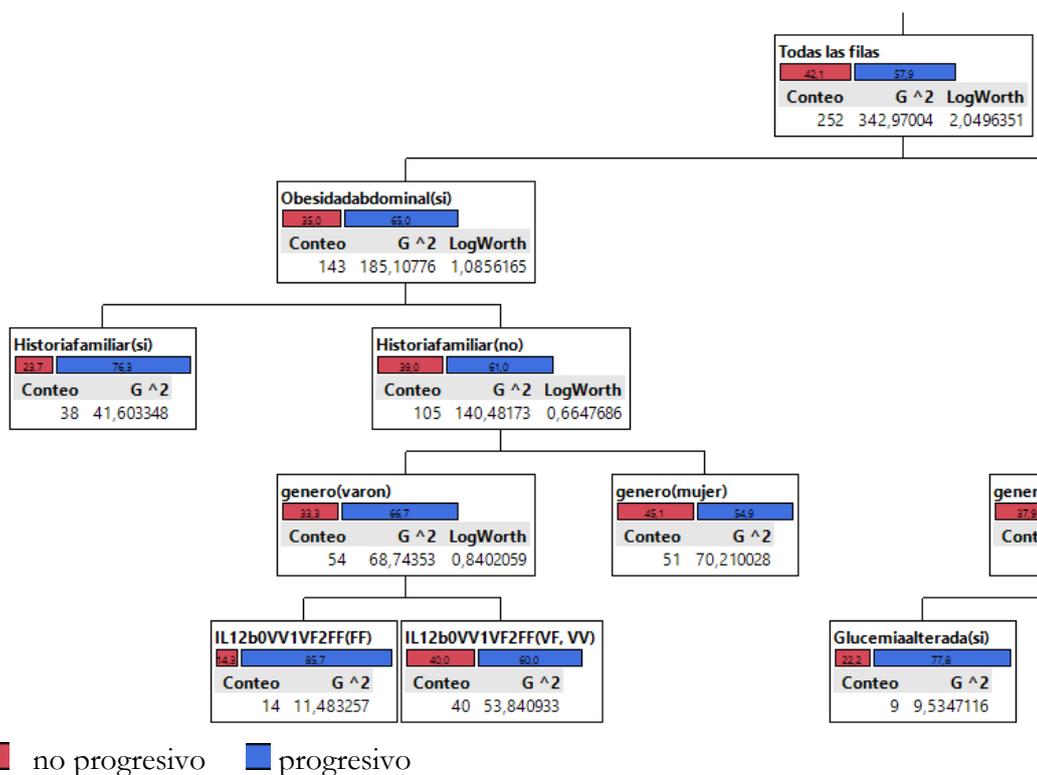


Figura 57. Asociación de variables clínicas, bioquímicas y genéticas que indican progresión, clasificando a los pacientes por MAPA.

Por último, dentro de los pacientes en los que la HTA no fue progresiva, la ausencia de obesidad abdominal y la presencia del genotipo recesivo (CC) fueron los factores que mejor clasificaron a los pacientes (fig. 58).

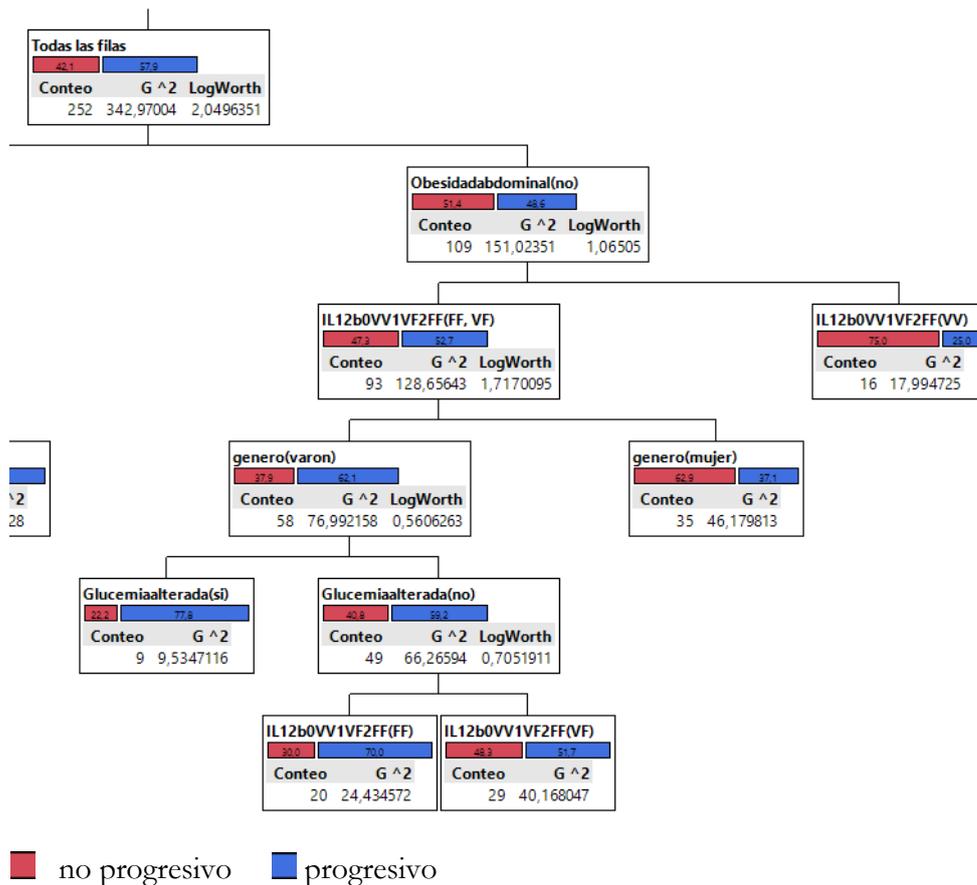


Figura 58. Asociación de variables clínicas, bioquímicas y genéticas que mostraron asociación a una HTA no progresiva, clasificando a los pacientes por MAPA.

Entre los que presentaron el genotipo dominante, el hecho de ser varón y tener una glucemia alterada fueron variables que se asociaron a progresión de la HTA, mientras que en los varones que presentaron una glucemia normal, la progresión se determinó por la existencia del alelo G.

La tabla 45 muestra la clasificación que permite calcular los porcentajes de asignación.

Tabla 45
Tabla de clasificación estimada y real por MAPA

	Estimada	
REAL	No progresa	Progresa
No progresa	34	72
Progresa	17	129

Al considerar los grupos, vemos que, al utilizar la MAPA como método de medida, la sensibilidad de esta clasificación fue del 88,3%, mejor que con la medición en clínica, y con una especificidad de 32%, siendo el valor predictivo positivo del 64,2%.

Discusión



DISCUSIÓN

A- ASPECTOS CLÍNICOS

La cohorte de pacientes con HTA seleccionada para este estudio parte de una unidad especializada, aunque la composición en cuanto a edad, sexo y FRV asociados ha sido equiparable a los datos publicados en otros estudios en nuestro medio, y no se dispone de estudios que hayan evaluado la evolución de la HTA a lo largo del tiempo en nuestro entorno a través de un estudio de cohortes. Tan sólo hay algún estudio, referido a la incidencia de nuevos casos de HTA en el estudio SUN²⁹⁷, un peculiar estudio realizado en 2006 en la universidad de Navarra sobre 5648 graduados universitarios con un seguimiento de 30 meses mediante formularios enviados por correo, o el estudio DRECE II²⁹⁸, realizado en el año 2000 con un seguimiento de 4,8 años a 1800 pacientes, pero con unos criterios de inclusión muy diferentes a los de este trabajo. Para valorar la evolución de la HTA de nuestra serie y su grado de control en el tiempo, creemos que es preferible recurrir a estudios que, aún siendo transversales, mantuvieron la misma sistemática a lo largo del tiempo, como son la serie de estudios CONTROLPRES⁷⁴, desarrollado en cuatro estudios sucesivos desde 1995 a 2003, o el PRESCAP⁷⁶, con una secuencia de tres estudios similares realizados desde 2002 a 2010, todos ellos realizados en atención primaria.

El periodo de seguimiento ha sido de 13,6 años, con una media de $8,7 \pm 2,4$ años por paciente; los grandes estudios epidemiológicos y las escalas de riesgo que han generado establecen sus predicciones a 10 años, siendo los más importantes el estudio Framingham¹²⁵ o el proyecto SCORE¹²⁹, a nivel americano y europeo respectivamente, y el estudio REGICOR a nivel nacional²⁹⁹, por lo que nuestra cohorte ha tenido un seguimiento similar al de estos estudios.

El grado de control que presentaban los pacientes al inicio del seguimiento era del 38%, cifra intermedia entre los porcentajes de control de pacientes hipertensos tratados en atención primaria (30%)⁷² y unidades especializadas (45%)⁷³. No obstante, se aprecia una evidente mejoría en el grado de control obtenido al finalizar nuestro estudio, observándose en casi la mitad de los pacientes cifras de normotensión (48,4%). Una evolución parecida podemos apreciar en la serie PRESCAP, que mostró unos grados de control de la PA del 36,1% en 2002, del 41,1% en 2006 y del 46,3% en 2010³⁰⁰, años en los que se incluyeron los pacientes de nuestra cohorte.

La existencia de FRV asociados es una constante en los pacientes hipertensos y por tanto consideramos conveniente determinar si nuestra cohorte es equiparable a las de nuestro entorno. Para ello, tomamos como referencia dos estudios transversales que investigaron la prevalencia y el grado de control de los principales FRV en pacientes de alto riesgo en una época contemporánea a la inclusión de nuestros pacientes: el estudio PREVENCAT³⁰¹, realizado en 2005 sobre 2649 pacientes atendidos en atención primaria, y el estudio CIFARC³⁰², desarrollado también en 2005, sobre 2264 pacientes en consultas de Medicina Interna.

La prevalencia de dislipemia fue del 88,5%, algo superior a las recogidas en ambos estudios (58,4% y 61,1% respectivamente), probablemente motivado porque los valores de normalidad aplicados en los mencionados estudios han ido variando a través del tiempo, siendo en esos años menos estrictos que los actuales, recogidos en la Guía Europea de Prevención Cardiovascular³⁰³, criterios que hemos utilizado para clasificar a los pacientes en las dos revisiones elegidas para este trabajo.

Los pacientes de la cohorte eran fumadores en un 12,7% de los casos, muy similar a la prevalencia del 12,5% del estudio PREVENCAT y claramente menor al 31,1% del estudio CIFARC; no obstante, éste último presentó un seguimiento a 1 año de 456 pacientes y mostró una prevalencia de tabaquismo de un 12,5%³⁰⁴, muy parecida a la de nuestro estudio.

La obesidad estaba presente en el 40,8% de casos incluidos en nuestro estudio, similar al 44,2% del primero y al 38% del segundo. Por su parte, la obesidad abdominal se objetivó en el 56,7% de pacientes, algo superior a la mostrada en los citados estudios, de 42,1% en el primero y sin disponer del dato en el segundo, aunque resultados de otros estudios más recientes aportan una prevalencia de obesidad abdominal en hipertensos tratados que varía del 49,6%³⁰⁵ al 62,5%³⁰⁶.

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, tomadas ambas como FRV, se diagnosticaron en el 31,6% de pacientes al inicio (glucemia alterada en ayunas 14,6% y DM2 17%), similares a las del estudio PREVENCAT, 37,4% de pacientes con DM2, y notablemente inferiores a las informadas en el CIFARC, con un 59,8%. Ello probablemente sea debido a que el motivo de derivación de los pacientes a nuestra unidad es, esencialmente, por su HTA y no por la presencia de DM2 u otros FRV. No obstante, consideramos que el impacto que la baja presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado iniciales pudieron suponer sobre el cálculo del RV global o sobre la interacción de unos FRV con otros fue bajo, ya que a lo largo del seguimiento, se observó un notable incremento del desarrollo de DM2, llegando al 34'5% de los pacientes, lo que facilitó el aumento global de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, presentándose en un 42'4% de los pacientes a su conclusión.

Por último, la herencia juega un papel importante en el desarrollo de HTA y en el riesgo de morbimortalidad. Los pacientes incluidos en la cohorte refirieron antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz en el 25,4% de los casos, cifra muy parecida a la informada en otros estudios transversales^{76,305,307}.

En cualquier caso, la forma correcta de abordar el impacto que supone la HTA para el paciente debe pasar, ineludiblemente, por tener en cuenta el resto de FRV que asocie, así como las lesiones subclínicas que puedan objetivarse y, por supuesto, las enfermedades vasculares que ya haya presentado. Esta información se agrupa en las escalas de riesgo. Para el presente trabajo hemos utilizado la escala semicualitativa recomendada por la SEH/SEC⁵. Estas escalas tienen la ventaja de que, al aglutinar información desde muchos puntos de vista, homogenizan bastante las variaciones en las prevalencias de FRV de uno u otro estudio, así como de la disponibilidad de pruebas diagnósticas que se tiene en un entorno de atención primaria u hospitalaria.

De este modo, lo que marca el pronóstico de los pacientes es el riesgo vascular global. Para determinarlo en un enfermo concreto, es preciso, en primer lugar, buscar la agregación de FRV que presenta. La media inicial del número de FRV de nuestra cohorte fue de $3,5 \pm 1,5$, algo superior a la encontrada en otros estudios similares, en los que se situaba en torno a 3 FRV^{301,123}, y más del 75% de los pacientes presentaron 3 ó más FRV. El interés de este hecho radica, fundamentalmente, en que a partir de 3 FRV adicionales a la propia HTA, se puede considerar a un paciente como de alto riesgo vascular, sin influir tanto qué FRV concretos se agrupen. Al tratarse de un estudio longitudinal y no transversal, hizo que el efecto de la edad se convirtiera en un factor de riesgo en muchos pacientes que no lo tenían al principio, lo que en parte pudo contribuir al aumento medio

de FRV presente al finalizar el estudio. Esto ocurrió, exactamente, en 39 varones y 39 mujeres, lo que permite presumir que el impacto de este hecho fue, cuando menos, muy parecido en los ajustes por edad y sexo.

La detección del daño orgánico asintomático es otro de los aspectos esenciales a la hora de calcular el RV de los pacientes, ya que la detección de un solo territorio vascular u órgano afectado clasifica al paciente como de alto riesgo. Está demostrado que el riesgo atribuido de los pacientes se modifica cuantas más exploraciones complementarias se realizan, como ya evidenciaron algunos estudios de otros grupos^{308,309}, reclasificando a casi un tercio de pacientes a alto riesgo tras la práctica sucesiva de la determinación de microalbuminuria y ecografía cardíaca y carotídea. Incluso, se ha llegado a relacionar la realización de pruebas como un factor favorecedor del buen control de la PA³⁰². No obstante, en nuestra serie sólo hemos incluido de forma sistemática la exploración de microalbuminuria y de la función renal, así como la investigación de HVI por ECG, siendo muy bajo el número de pacientes a los que se realizó ecocardiografía o eco-doppler carotídeo, que a buen seguro, habrían incrementado el riesgo vascular asignado a los pacientes. Las prevalencias que encontramos en nuestros enfermos al inicio en la presencia de HVI (17%), microalbuminuria (18,2%) o deterioro de la función renal (7,5%), variaron poco respecto a las informadas en otros estudios³⁰⁷.

Precisamente, la detección precoz del paciente de alto riesgo es una constante en las recomendaciones de todas las sociedades científicas, ya que el riesgo presente en nuestras poblaciones es muy superior al que percibimos⁸², siendo este uno de los factores más relacionados con la producción de inercia clínica y terapéutica por parte del médico. Nuestra serie mostró un RV alto o muy alto en el 62,3% de los pacientes, superior al 52% del PRESCAP 2006¹³⁰ y menor al DICOPRESS³⁰⁷, que informó de un 71% en 22639 pacientes atendidos en atención primaria y unidades de HTA en España.

Alto riesgo vascular significa una probabilidad superior a un 20% de sufrir un episodio vascular en los siguientes 10 años, siempre y cuando no se modifiquen los condicionantes que asignaron este grado a un paciente. Pues bien, a lo largo de los 8,6 años de seguimiento, hemos comprobado que, aún mejorando globalmente el grado de control de la PA, entre los 252 pacientes se presentaron 52 nuevos episodios vasculares en todos los territorios, cardíaco, cerebral, vascular periférico, renal o retiniano, es decir, un 20'6%; de ellos, el 67% de los nuevos eventos vasculares ocurrieron en el grupo de pacientes de peor control, lo que demuestra que el control adecuado de la PA modifica el riesgo de sufrir nuevos episodios vasculares y pone de manifiesto la importancia de su consecución, para lo cual, disponer de herramientas que nos ayuden a determinar qué pacientes van a evolucionar peor es muy importante. No obstante, el RV final de toda la cohorte fue el esperado según el que presentaban al inicio, lo que ratifica el mensaje de la importancia de la detección de los pacientes de alto riesgo y la necesidad del control global de todos los FRV.

B- DISCUSIÓN DEL MÉTODO DE CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

La metodología empleada en la clasificación de los pacientes se ha basado en la asignación de la dosis empleada de un fármaco, sin tener en cuenta la familia a la que pertenece, y basándonos en las dosis equipotentes del mismo respecto a otros grupos terapéuticos, según la información de los fabricantes y los datos disponibles en la literatura.

No se ha tenido en cuenta que el efecto real de un grupo farmacológico puede ser diferente en unos pacientes o en otros, e incluso de fármacos pertenecientes a la misma familia, ni tampoco del beneficio demostrado de unas asociaciones de fármacos respecto a otras según las características clínicas de los pacientes o las comorbilidades asociadas^{124,310}.

El criterio principal de clasificación fue la respuesta o no al tratamiento recibido y la necesidad o no de dosis mayores de medicación, dado que el factor principal que determina la morbimortalidad asociada a la HTA es el control de la misma, independientemente de la terapéutica empleada, algo que ha quedado claramente de manifiesto en los interesantes datos del recientemente publicado estudio SPRING³¹¹, que ha demostrado como un descenso mayor de la PA se asocia claramente a una disminución de la morbimortalidad global de los pacientes.

C- ASPECTOS RELATIVOS AL MÉTODO DE MEDIDA DE LA PA

La controversia en cuanto a la forma y los métodos de medir la PA viene desde hace tiempo y abarca múltiples factores.

El primero hace referencia al aparato de medida de la presión arterial. Actualmente, todavía coexisten el método auscultatorio con aparatos aneroides y el oscilométrico, utilizado por los aparatos automáticos o semiautomáticos. Estrictamente, con personal entrenado y siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas, el grado de concordancia entre la toma con método auscultatorio y oscilométrico es elevado, mostrando coeficientes de correlación superiores a 0,9 en estudios validados, tanto para la PAS como la PAD³¹². No obstante, para evitar esta variación, a todos los pacientes de nuestra serie se les midió la PA con aparatos oscilométricos, tanto en la toma en consulta como en la MAPA.

Otro factor importante es la sistemática de la medición de la PA en la consulta, tanto en la posición del paciente, como en el ambiente de la habitación, el reposo previo a la toma, la circunferencia del manguito y la repetición de medidas tras unos minutos, factores que influyen mucho en la precisión y reproducibilidad de la medición. En este sentido, merece la pena destacar el estudio MEDIDA³⁰⁶, que incluyó a 3436 pacientes, a quienes se efectuaron dos mediciones de la PA: la primera según la práctica habitual (visita inicial) y la segunda al cabo de 7 días sin ninguna modificación terapéutica, aplicando unos criterios similares a los que hemos seguido nosotros. El grado de control fue del 32,2% (IC95%: 30'6-33'7%) en la visita inicial, y del 46'6% (IC95%: 44'9-48'3%), mejorando casi en un 15% el porcentaje de pacientes con PA controlada.

Uno de los aspectos analizados en nuestro estudio fue si las cifras de PA obtenidas por medición clínica o por MAPA podían modificar o no la información global de la evolución de nuestros pacientes, ya que de una cifra determinada depende que asignemos al paciente en uno u otro grupo en la escala de riesgo e intensifiquemos o no el tratamiento. A la hora de clasificar a un paciente teniendo en cuenta ambos métodos, existen importantes divergencias, como dejó patente el estudio CARDIORISC³¹, que demostró que el grado de concordancia de ambos métodos a la hora de clasificar a un paciente como normotenso o hipertenso real se consigue, tan sólo, en el 63'5% de los casos. En nuestra serie, los dos métodos coincidieron en asignar al paciente al mismo grado de control en un 62'4%. En este sentido, caben dos matizaciones; una, referente a la HTA de bata blanca o HTA clínica aislada y otra respecto a la HTA enmascarada, ya que su presencia pudo influir como sesgo a la hora de clasificar a los pacientes, dadas las evidentes diferencias de medición entre uno y otro método.

La prevalencia de HTA no controlada de bata blanca estimada para pacientes hipertensos tratados se sitúa en el 29%³⁰. La existencia de este fenómeno suele llevar a un sobretreatmento de los pacientes, lo que puede influir tanto en la clasificación del grado de control como en el RV atribuido, así como en la evolución de la enfermedad y el impacto real que la HTA produce en los enfermos. En nuestra cohorte, esta prevalencia fue de un 11,5% inicial y un 17,8% final, lejos de la descrita en nuestro entorno, en parte, reflejo de la forma de medir la PA en nuestra unidad, en la que se intentó aplicar el mayor cuidado para que la metódica de la toma se acercase al máximo posible a las recomendaciones actualmente vigentes⁵, algo que minimiza mucho el impacto del fenómeno de bata blanca.

Aunque no será objeto de estudio en el presente trabajo, queremos dejar constancia del elevado porcentaje de pacientes que presentaban HTA enmascarada al inicio del seguimiento, 25,8%, muy superior al del estudio CARDIORISC, que situaba este grupo de pacientes en el 7,5% de los casos. No obstante, en la revisión final de los pacientes se comprobó que el porcentaje de HTA enmascarada se había reducido al 19,8% que, aún siendo demasiado elevado, permitió mejorar el grado de control global de la cohorte, debido en parte al entrenamiento del personal de la unidad a lo largo de los años y a la mejor adaptación de la medicación en las sucesivas revisiones mediante la realización de MAPA de forma periódica, que permite realizar cronoterapia, adaptando la medicación durante las 24 h. a las características de la HTA de cada paciente concreto. Dado el mayor riesgo vascular de estos enfermos, consideramos que este grupo deberá ser objeto de un análisis más detallado, ya que en gran medida, su detección depende de la simultaneidad en la toma de PA por ambos métodos.

En relación a lo anterior, otro aspecto que se debe resaltar es la precisión conseguida a la hora de diagnosticar normo o hipertensión según qué método se utilizase, como lo demuestra el hecho de que la diferencia en la asignación a uno u otro grupo fue mucho menor al final que al principio del estudio. Así, se diagnosticó inicialmente de HTA al 61'8% y 76'2% de pacientes (variación de un 14'4%) en medición en consulta y MAPA, respectivamente y al 51'4% y 53'6% (variación de 2'2%) al término del mismo. Este hecho tiene su importancia, ya que el posible sesgo de selección que se pudo cometer en la asignación inicial de pacientes, se vio minimizado a lo largo del seguimiento conforme a la mejor clasificación de los mismos.

D- INTERACCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS CON LA EVOLUCIÓN DE LA HTA

No existen estudios de suficiente relevancia sobre los factores que pueden hacer que la HTA evolucione en intensidad a lo largo del tiempo. La inmensa mayoría de los estudios anteriormente reseñados son de tipo transversal, realizados en momentos concretos y con metodologías distintas, por lo que la información que aportan sobre los factores que pueden influir en la evolución de la HTA deben ser asumidos con precaución, ya que, por su propio diseño, pierden la perspectiva temporal.

Cabe pensar que el descenso en el control de la PA obtenido en nuestra serie no ha sido suficiente para mejorar el pronóstico de los pacientes de una cohorte que, por otro lado, consideramos que es comparable a la de cualquiera de los estudios previos, y que es necesario profundizar en los factores implicados en el insuficiente control.

El estudio PRESCAP 2010 es un estudio transversal en el que se incluyeron 12961 hipertensos (52,0% mujeres) con una edad media de $66,3 \pm 11,4$ años. Entre otros datos, mediante un análisis de regresión logística binaria de las variables estudiadas, presentó una aproximación a los factores relacionados con un mal control de la PA, que se muestran en la tabla 46. Las odds-ratio informadas se refieren al mal control de la PA el día de la toma, respecto a tener o no la variable reseñada.

Tabla 46

Factores relacionados con un mal control de la PA en el estudio PRESCAP 2010

	Odds ratio	IC 95%	p-valor
No tomar la medicación el día de la visita	2,02	1,70-2,40	0,000
Consumo elevado de alcohol	1,52	1,31-1,77	0,000
Dislipemia	1,49	1,36-1,64	0,000
Antigüedad del diagnóstico de hipertensión	1,29	1,16-1,43	0,000
Edad superior a 65 años	1,28	1,16-1,42	0,000
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²)	1,27	1,13-1,42	0,000
Antecedentes familiares de ECV	1,23	1,09-1,38	0,010
Tabaquismo	1,17	1,02-1,34	0,024
Consulta matutina	1,16	1,04-1,30	0,010
Sedentarismo	1,15	1,04-1,26	0,005
Perímetro abdominal	1,01	1,01-1,02	0,000

Como puede apreciarse, se incluyen factores tan inmediatos como la toma de medicación o el horario de la consulta junto a otros de largo recorrido como es el sedentarismo o la antigüedad del diagnóstico.

No hay criterios definidos sobre la progresión o no de la HTA como enfermedad. Sólo los hay referidos al daño vascular que el proceso hipertensivo induce, pero siempre en el contexto del resto de FRV del paciente.

La mayor aproximación a este concepto se encuentra en la HTA resistente o en la HTA de difícil control, que basan su definición en cuanto al número de fármacos que son precisos para controlar a un paciente^{84,85}. Pero estas formas clínicas están sujetas a cierta controversia por la ambigüedad de sus criterios, aunque se han relacionado claramente con inducir mayor morbimortalidad a los pacientes. Hasta ahora, lo único incuestionable es que

el beneficio real para un paciente es tener la PA controlada, independientemente del número o tipo de fármacos, pero es evidente que no hablamos del mismo proceso cuando la PA de un paciente se controla con un solo fármaco a dosis media de forma estable, que cuando precisa múltiples fármacos a la máxima dosis, con gran variabilidad de respuesta, y sólo para conseguir un control subóptimo en muchas ocasiones.

Por ello, para poder definir la progresión o no de la enfermedad, y no tanto su repercusión sobre el paciente, hemos adoptado esta estrategia de planteamiento, basándonos en el número de fármacos que tomaban los pacientes, en las dosis y en la respuesta que se obtenía.

Es cierto que es una metodología que no está validada y que puede sufrir ciertas críticas, ya que los mismos fármacos no generan igual efecto en distintos pacientes, la puntuación asignada no implica que 1 ó 2 puntos suponga el doble de efecto y no valora el hecho de que unas asociaciones de fármacos pueden ser mejores que otras. En cambio, tiene la ventaja de igualar a todos los pacientes teniendo en cuenta todos los fármacos que toma, así como sus dosis.

En nuestra serie, el consumo medio de fármacos por paciente se situó al inicio en 2,53 fármacos, y al final, 2,86 fármacos. El 77,3% de los pacientes tomaban 2 ó más antihipertensivos al inicio y el 51,2% tomaban 3 ó más fármacos.

Estos datos se asemejan bastante a los publicados en muchos estudios de intervención, (fig. 59), con un promedio de 2,8 fármacos/paciente; en la práctica habitual, se estima que el 68% de los pacientes toman dos o más antihipertensivos y el 28% toman tres o más³¹³, claramente inferiores a los porcentajes de nuestra serie.

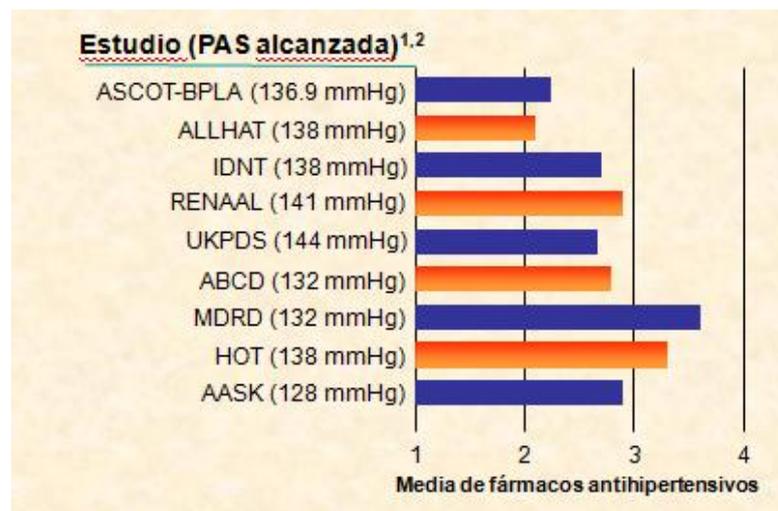


Figura 59. Promedio de antihipertensivos de los principales estudios de intervención.

Para mejorar la información obtenida con el número de fármacos, hemos introducido el criterio de puntuación de dosis de forma cualitativa, estableciendo 1 para la dosis mínima y 3 para la máxima. De este modo, nuestra serie presentó una potencia estimada de tratamiento antihipertensivo de 5,2 inicial y 6,0 final, lo que indica que, en la mayoría de los casos, los pacientes no estuvieron tomando las dosis máximas de los fármacos.

Al clasificar a nuestros pacientes, observamos que la cohorte se dividía casi al 50% entre los que precisaron progresivamente mayor carga de medicación y los que no, tanto en número de fármacos por paciente, 2,63 inicial para los que no progresaron respecto a 2,45 para los que progresaron, sin que esta diferencia fuera significativa ($p = 0,250$) como en potencia, 5,9 inicial para la HTA no progresiva respecto a 4,9 para la progresiva; esta diferencia inicial fue significativa en la medición clínica ($p = 0,015$), pero no al clasificar a los pacientes por MAPA ($p = 0,07$).

Más interesante es el hecho de que los pacientes en los que la HTA se controló mejor precisaron además menor carga de tratamiento, tanto en número como en potencia, pasando de 2,6 a 2,4 fármacos por paciente ($p = 0,01$) y de 5,9 a 4,6 de potencia ($p < 0,0001$), independientemente de medir la PA por clínica o MAPA.

De forma claramente inversa, los pacientes que presentaron peor control y progresión de la enfermedad, lo hicieron a pesar de haber intensificado el tratamiento, pasando de 2,4 a 3,1 fármacos por paciente ($p < 0,0001$) e incrementar la potencia de 4,8 a 7,0 ($p < 0,0001$).

Para explicar estas diferencias de comportamiento, estudiamos si alguna de las variables clínicas pudieron asociarse a este hecho.

En el análisis univariante realizado no se encontró relación con la edad inicial de los pacientes, cuya media fue de 56,6 años, lejos de los más de 65 años del PRESCAP 2010. Sólo en algún estudio en HTR se ha encontrado relación con una edad más avanzada de los enfermos⁹¹, superior a 64,7 años ($p < 0,001$). Tomada la edad como factor de riesgo, es decir, varones mayores a 55 años y mujeres mayores a 65 años, tampoco presentó asociación con la progresión de la HTA.

En este análisis, sólo se observó una tendencia a favor de progresión en el género masculino no significativa ($p = 0,209$) cuando la clasificación se hacía por MAPA. El sexo masculino es uno de los factores que siempre se han asociado a un mayor RV, pero no está claramente demostrado que tengan una mayor predisposición a presentar un peor control de la HTA.

De igual modo, los años de diagnóstico de HTA no pudieron relacionarse con un peor control, con una media de 5,49 años (RIC 12) teniendo como referencia que el PRESCAP 2010 aportó como punto de corte para una HTA de mal control, una antigüedad de la HTA superior a 5 años, lo que asociaba una odds-ratio de 1,29 (IC 95%: 1,16-1,43) a favor de un peor control. En cambio, el subestudio de HTR del CARDIORISC⁸⁶ sólo mostró que los pacientes con HTR precisaban una media de $11,4 \pm 8,7$ años de evolución, con una exigua odds-ratio de 1,02 (IC 95%: 1,01-1,03).

El tabaco tampoco mostró ninguna relación con la progresión de la enfermedad, si bien es cierto que el porcentaje de fumadores de la muestra era bastante bajo al inicio.

La presencia de dislipemia no presentó asociación con la evolución de la HTA, a pesar de ser el FRV más prevalente en nuestra serie, estando presente en el 88% de los pacientes, si bien requiere la matización de que la asignación de este FRV se realizó tanto por el presentar cifras de lípidos elevadas como por la toma de hipolipemiantes, aunque tuvieran sus niveles controlados. Considerando un control de la dislipemia presentar un nivel de LDL-col inferior a 100 mg/dl para los pacientes de alto riesgo e inferior a 70 mg/dl para muy alto riesgo, el 16,55% de los pacientes tenían este FRV controlado al inicio y más del 50% al final, con lo cual es muy difícil valorar el efecto que la dislipemia supuso en el control de la PA de la cohorte. En el PRESCAP 2010, la dislipemia mostró una odds-ratio de 1,49 (IC 95%: 1,36-1,64), aunque sólo estuvo presente en el 58% de los pacientes, con una media de LDL-col de 129 mg/dl para los pacientes con mal control respecto a 122 mg/dl para un buen control, sin especificar si eran de alto o muy alto riesgo (ya que sus niveles de control son distintos). No obstante, dejamos constancia que la media del LDL-col inicial en nuestra serie para los pacientes con HTA no progresiva fue de 129 mg/dl

(127 mg/dl al clasificar por MAPA) y de 127 mg/dl (128 mg/dl por MAPA) para los pacientes en los que progresó su HTA.

Los antecedentes familiares no se relacionaron con un peor control de la PA. Está bien descrito que no existe un patrón genético que aporte mayor susceptibilidad al peor control de la PA. Cabe recordar que, entendidos como tal, los antecedentes familiares no se refieren estrictamente a los antecedentes de HTA, sino a la presencia prematura de enfermedades vasculares de cualquier tipo, por lo que no sería esperable un efecto directo sobre el mal control de la PA.

Tampoco las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (GAA o DM2) se asociaron con un peor control de la PA, bien es cierto que el bajo porcentaje de diabéticos en la muestra inicial, 17%, hacen difícil su valoración. No obstante, la relación entre HTA y DM2 es, al igual que con el colesterol, claramente bidireccional, compartiendo prevalencias elevadas y factores patogénicos que explican la génesis de una en otra. Sin embargo, no existe tampoco una demostración directa del grado en el que un factor influye o no en la peor evolución del otro, aunque sí se conoce que los diabéticos precisan un promedio mayor de antihipertensivos que los no diabéticos³¹⁴, y que la DM se relaciona con la HTR, tanto respecto a hipertensos controlados como a pseudorresistentes, en datos extraídos del estudio CARDIORISC⁸⁶.

De los pacientes que presentaron una HTA de mejor control, el 39,8% (35,9% por MAPA) eran inicialmente obesos, respecto al 60,2% (64,1% por MAPA) en el grupo de peor control, siendo diferencias no significativas ($p = 0,101$). Ya se ha comentado que la producción de leptina o de angiotensinógeno son factores implicados en el efecto presor y, desde un punto de vista epidemiológico, la asociación de HTA y obesidad está bien establecida. Los datos del CARDIORISC sobre HTR⁸⁶ apuntan en este sentido, estableciendo un IMC medio de 30,5 kg/m² respecto a 29,0 kg/m² ($p < 0,001$) para la HTR en obesos respecto a hipertensos controlados y al igual que en nuestro estudio, si la medición se realizaba mediante MAPA. En nuestra serie, encontramos cifras similares, con un IMC medio en el grupo de HTA no progresiva de 29,4 kg/m² (29,5 kg/m² por MAPA) respecto a 30,4 kg/m² (30,3 kg/m² por MAPA) en el grupo de HTA progresiva; diferencias pequeñas pero relevantes. Por su parte, el PRESCAP 2010 aportó una odds-ratio de 1,27 (IC 95%: 1,13-1,42) para un IMC ≥ 30 kg/m².

Más interesantes aún son los datos hallados en nuestro trabajo referentes a la presencia de obesidad abdominal, que mostraron una prevalencia elevada en la cohorte inicial, siendo el segundo FRV más prevalente, con un 56,7% en el grupo global, estando presente en el 39,9% de los pacientes con HTA no progresiva (35% en MAPA) respecto a un 60,1% (65% en MAPA) en los pacientes de peor evolución de su PA. Estas diferencias fueron claramente significativas en la medición mediante MAPA ($p = 0,009$), aportando una odds-ratio de 1,97 (IC95%: 1,18-3,27). Estos resultados no están reflejados tan claramente en la literatura, ya que el estudio CARDIORISC no aportó esta información y sólo en PRESCAP 2010 informó de un leve incremento en la probabilidad de presentar una HTA de mal control, con una odds-ratio de 1,01 (IC 95: 1,01-1,02, $p = 0,0001$), teniendo una prevalencia de obesidad abdominal similar al nuestro, con un 58,3% en los pacientes con buen control respecto a un 64,6% en el grupo de mal control. Será muy interesante poder ratificar en futuros estudios este poder predictor de mala evolución de la HTA por la coexistencia de obesidad abdominal.

Al evaluar en su conjunto el número de FRV presentes en los pacientes, de nuevo sólo fue la medición por MAPA la que mostró una asociación significativa ($p = 0,01$), al presentar una media de 3,2 FRV/paciente en el grupo de HTA no progresiva respecto a 3,7 FRV/paciente en el grupo que sí mostró progresión, si recordamos el hecho de que con 3 FRV añadidos a la HTA, un paciente puede ser considerado de alto riesgo, lo que podría ayudar a distinguir mejor y subclasificar con más acierto a los enfermos que precisen de mayor intervención.

En cuanto a la presencia de daño orgánico asintomático al inicio del seguimiento, no se apreciaron diferencias valorables entre los grupos tomados en conjunto la presencia o no de microalbuminuria, de deterioro de la función renal y del HVI por ECG. Dada la baja prevalencia de estas variables, no se realizó un análisis específico de cada una de ellas.

De igual modo, la presencia de enfermedad vascular establecida estaba presente en un número bajo de pacientes, por lo que tampoco se realizó un análisis pormenorizado de las mismas. No obstante, el interés de realizarlo en este grupo es limitado ya que, por definición, todos los pacientes pertenecen a la máxima categoría de riesgo, y el hecho de aportar información sobre la buena o mala evolución de su PA no les hará nunca cambiar de categoría.

Podemos resumir este apartado diciendo que en el presente estudio se han mostrado datos interesantes en cuanto a la posibilidad de que los pacientes hipertensos presenten un peor control de su enfermedad si son obesos y, especialmente, si presentan obesidad abdominal, duplicando la probabilidad de que esto ocurra, lo que puede ayudar a mejorar el control de los mismos a lo largo del tiempo.

Además, parece que la clasificación de los pacientes mediante MAPA respecto a la toma tradicional en consulta, discrimina mejor la predicción de buena o mala evolución de la HTA cuando se tienen en consideración el resto de FRV, lo que refuerza la indicación de incrementar el uso de esta técnica en la práctica clínica diaria de nuestros pacientes.

E- INTERACCIÓN DE LOS GENES ESTUDIADOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA HTA

En el presente trabajo se ha estudiado la influencia de determinados genes seleccionados por diversos criterios podían tener sobre la evolución de la enfermedad hipertensiva a formas clínicas de mejor o peor control.

El interés de estudiar el gen PPAR γ , que codifica la proteína PPAR γ se basó en el beneficio que la activación de la proteína tiene en la mejoría del balance lipídico³¹⁵ e hidrocarbonado¹⁵⁵ además de su influencia sobre el tejido adiposo¹⁵⁶ y el desarrollo de la aterosclerosis. Al ser estos unos factores que coexisten con la HTA en muchos pacientes, se podía plantear que alguna variante genética de PPAR γ pudiera modular las interacciones entre ellos con la evolución de la HTA. Además, PPAR γ también tiene cierta acción directa en la regulación del tono vascular, como se ha demostrado con los efectos de varios ARAII, especialmente irbesartán y telmisartán¹⁶⁰. En nuestro estudio, no hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas ($p = 0,273$) entre el SNP (rs1801282) que condiciona el cambio P12A en PPAR γ como predictor de evolución en la HTA.

Los efectos clínicos descritos con mayor extensión en la literatura se han centrado en la acción de PPAR γ y sus agonistas farmacológicos, las tiazolidindionas, al mejorar la sensibilidad a la insulina³¹⁶ mediante la regulación de determinadas adipocitocinas como la adiponectina o la leptina¹⁵⁶, y el polimorfismo P12A de en PPAR γ se ha relacionado fundamentalmente, con el mayor riesgo de desarrollar DM2³¹⁷, aunque los resultados siguen siendo contradictorios, tanto en relación a DM2 como al SM³¹⁸. En nuestra serie, la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado inicial fue relativamente baja, lo que puede explicar que este FRV influyera menos en la evolución de la HTA de nuestros pacientes.

Por otra parte, PPAR γ aumenta el aclaramiento de TG y ácidos grasos, facilitando la recaptación de lípidos al tejido adiposo, con un resultado más evidente en el descenso de los niveles de TG y en la elevación de HDL-col, como demostró un análisis *post hoc*³¹⁹ del estudio PROactive³²⁰, realizado para valorar el efecto clínico sobre 5238 pacientes con DM2 a los que se le añadió pioglitazona o placebo a su medicación previa. Pero este efecto sobre los lípidos, añadido al beneficio del control glucémico, no fueron suficientes para disminuir la morbimortalidad de los pacientes diabéticos del PROactive, en gran medida porque la activación PPAR γ indujo retención hidrosalina, edemas periféricos y ganancia de peso, a pesar de un ligero beneficio en la reducción de la PA de 3 mmHg. Aunque se pueden encontrar interacciones patogénicas ente HDL-col e HTA³²¹, estas se sitúan habitualmente en el contexto del SM. La discreta pero significativa acción sobre la PA, junto con otros prometedores estudios que relacionaban a los agonistas PPAR γ con una mejoría de la rigidez de la pared arterial³²², de la función endotelial³²³ y de la inhibición de péptidos con acción vasoconstrictora como la ET³²⁴, o incluso, estudios de seguimiento a 10 años con menor presencia de aterosclerosis sintomática en los portadores del polimorfismo P12A³²⁵, se contradice con los escasos efectos en la morbimortalidad de los agonistas PPAR γ , que llevaron incluso a suspender la comercialización de la otra molécula que existía en el mercado, la rosiglitazona, tras detectarse un incremento de la mortalidad cardiovascular en el meta-análisis de Nissen et al.³²⁶, publicado en 2010.

Los estudios más recientes que han investigado una relación del SNP con la prevalencia de HTA, muestran un cierto efecto protector, aunque en poblaciones indias y asiáticas³²⁷. Así pues, las controvertidas acciones de PPAR γ por sus efectos hemodinámicos

y sobre la pared vascular hacen que su posible influencia en un sentido u otro sobre el planteamiento de nuestro estudio en relación a la evolución de la HTA sea difícil de establecer. Aún así, seguirá siendo una proteína importante en la patogenia de cada uno de los procesos asociados al RV de forma independiente, así como en la interacción entre ellos y en su influencia en el desarrollo del proceso aterosclerótico.

La importante acción de ET-1 en su acción vasoconstrictora fue el motivo para estudiar la posible influencia de polimorfismos de este gen sobre la evolución de la HTA, especialmente su interacción directa con el SRAA¹⁷³ o su acción en los pacientes con HTA sal-sensible¹⁹⁵. En este trabajo hemos valorado la relación de un SNP de ET-1 (rs5370), que condiciona el cambio K197N en su secuencia, sin haber apreciado asociación estadísticamente significativa ($p = 0,544$) en cuanto a la progresión de la HTA a lo largo del tiempo. Los estudios clínicos que han investigado este polimorfismo no han demostrado una relación clara de ET-1 con la presencia de SM o resistencia a la insulina en pacientes con enfermedad coronaria³²⁸. Incluso, se han encontrado relaciones más sólidas con la presencia de bajos niveles de HDL-col en población canadiense en un estudio que investigó 103 genes candidatos relacionados de una u otra manera con la enfermedad coronaria³²⁹. Respecto a su relación más directa con la HTA, algún estudio ha mostrado la asociación de este polimorfismo con una mayor prevalencia de HTA, pero en poblaciones muy determinadas, como son pacientes con artritis reumatoide³³⁰ o pacientes hipertensos con baja actividad física³³¹. En nuestra serie no disponemos de información sobre algunas de las variables clínicas que se han comentado en estos trabajos, y tampoco disponemos de niveles de renina, de aldosterona o de la natriuresis de nuestros pacientes. A la vista de los estudios referidos, no parece establecerse una relación nítida entre este polimorfismo con la presencia de HTA y mucho menos, con la evolución de la HTA, tal y como era nuestro planteamiento.

Aunque VAV-2 y VAV-3 se habían relacionado fundamentalmente con las reacciones de fosforilación de tirosina, mecanismos básicos de la actividad celular, y su implicación en la conformación del citoesqueleto y la mitogénesis, sobre todo de la serie linfocítica, también existen estudios en modelos murinos sobre su participación en la HVI en respuesta a la HTA o en el remodelado de la pared de la aorta, incluso con una perspectiva temporal asociada a la edad, así como una posible interacción con la hiperactividad del SNS y el SRAA o con variaciones en el filtrado glomerular²¹⁴. El SNP estudiado de VAV3 (rs7528153), que condiciona el cambio T298S, no mostró asociación estadísticamente significativa ($p = 0,746$) con la evolución de la HTA. Desde el punto de vista clínico, el desarrollo de estudios relacionando VAV2 o VAV3 con HTA ha sido mínimo. Los trabajos en humanos se han centrado, sobre todo, en su relación con el desarrollo de glaucoma y en población asiática³³². A la luz de los pocos resultados en modelos murinos, quedan por determinar las asociaciones que puedan existir en nuestra cohorte del polimorfismo estudiado con la repercusión orgánica, tanto a nivel renal como cardíaco.

La proteína codificada por el gen GNB3 está implicada en otro de los mecanismos esenciales del funcionamiento celular; como es la transducción de la señal recibida desde un estímulo al interior de la célula, su amplia distribución en el organismo y su acción directa en el transporte de Na^+ a nivel tubular renal le confieren un papel importante en la génesis de HTA²⁷⁰, y hacen de este gen una diana atractiva para valorar su influencia en la progresión o no de la HTA, además de sus implicaciones en el desarrollo de obesidad²⁸⁸. En nuestro estudio, analizamos el SNP de GNB3 (rs5443) que media el cambio de C825T en su estructura, sin encontrar variaciones estadísticamente significativas en cuanto a la evolución de la HTA ($p = 0,917$). En su relación más directa con la HTA, los estudios

clínicos realizados muestran también resultados contradictorios, tanto a favor de la presencia de HTA³³³ como en contra, desde un punto de vista más general³³⁴ como en subgrupos de pacientes con artritis reumatoide³³⁴. Aunque este polimorfismo de GNB3 se había relacionado con una mayor incidencia de obesidad, resistencia a la insulina y dislipemia, además de la HTA, los trabajos más recientes en humanos son escasos, estudiando este polimorfismo en relación a determinadas alteraciones de la membrana eritrocitaria en pacientes hipertensos³³⁵ y sólo destacando el estudio realizado sobre una cohorte de pacientes del *Heinz Nixdorf Recall study*, con 4159 sujetos caucásicos alemanes y un seguimiento de 10 años³³⁶, informando de la relación de este polimorfismo con el desarrollo de cardiopatía isquémica en varones pero no en mujeres, independientemente de los FRV que presentasen, datos que están en la misma línea de un reciente estudio realizado sobre 695 hipertensos chinos con un seguimiento de 8 años³³⁷, que también demostraban una mayor prevalencia de IAM, aunque no de ictus, en pacientes con el genotipo TT de este polimorfismo. Por todo ello, creemos que se debe profundizar en el conocimiento de la importancia de esta molécula en relación a la HTA, tanto en su producción como en su evolución.

En la fisiopatología de la HTA, la importancia del endotelio vascular como factor esencial en la regulación de la permeabilidad vascular va adquiriendo cada vez más importancia en los últimos años. La actividad microinflamatoria continua que perpetúa la disfunción endotelial y por tanto, la alteración en la relajación vascular, está mediada por múltiples citocinas. Los efectos antiinflamatorios de IL-10, su relación moduladora con la ATII bloqueando su acción vasoconstrictora³³⁸ o la posible inducción de NO mediado por IL-10, tanto en situaciones fisiológicas como de isquemia inducida²⁴³, fueron los motivos su inclusión en este trabajo. El SNP de IL-10 que estudiamos (rs1800872), determina el cambio T/G en un intrón, y no presentó asociación estadísticamente significativa ($p = 0,601$) con la evolución de la HTA. En la última década, los estudios clínicos que han valorado diferentes SNPs de IL-10 han mostrado información en un amplio abanico de procesos, centrándose especialmente en la respuesta inmune a patógenos intracelulares y en linformas. En el área vascular, cabe resaltar un estudio realizado sobre 1475 sujetos de población general china, relacionando los bajos niveles de IL-10 y alguno de sus SNPs con la mayor probabilidad de ictus³³⁹ o el realizado sobre 651 pacientes del sur de India con síndrome coronario agudo en el que se investigó una combinación de SNPs de varias citocinas, demostrando su asociación con algún polimorfismo de IL-10³⁴⁰. No obstante, no hemos encontrado en la literatura estudios referidos a la influencia de IL-10 en la evolución de la HTA. Creemos que es poco probable demostrar el supuesto efecto protector de la IL-10 en la HTA en nuestra serie, ya que todos los pacientes de la cohorte eran hipertensos y el estudio no se realizó incluyendo controles sanos.

La IL-12B es una citocina proinflamatoria que se había estudiado con cierta amplitud en trabajos relacionados con la psoriasis y la artritis psoriásica²⁵⁵, pero muy poco en su relación con los FRV. Existe algún trabajo en relación a la DM1²⁶⁰, pero abordando el problema desde una perspectiva autoinmune, dadas las características de acción de IL-12B en el sistema inmunológico, tanto en su actividad proinflamatoria como en la generación del tipo de respuesta inmune. En relación a la DM2, los estudios realizados han sido muy escasos²⁶¹, y en HTA, se habían centrado en su participación en la gestación y la preeclampsia²⁶⁴, siendo muy limitados los trabajos realizados sobre HTA esencial. Sólo es reseñable, un estudio sobre población tártara rusa²³⁸, aunque el SNP con el que se realizó el análisis en ese trabajo es distinto al que hemos valorado nosotros.

En nuestro estudio, hemos determinado la presencia del SNP rs6887695 que supone un cambio de C por G en un intrón del gen de IL-12B, y presentamos hallazgos no descritos en la literatura en su capacidad de predecir la progresión y el peor control de la HTA con valores verdaderamente interesantes, tanto en las frecuencias alélicas como en las comparaciones de genotipos o en los patrones de herencia, de forma independiente al resto de variables analizadas. Aunque será necesario contrastar nuestros hallazgos con muestras de pacientes más numerosas, el poder disponer de un marcador de progresión de la enfermedad en pacientes que, de por sí, ya presentaban un RV elevado y permitir discriminar los que todavía empeorarán más es un hecho de indudable interés. Por otra parte, abre una línea de trabajo interesante para profundizar en la influencia que la actividad inflamatoria de bajo grado tiene en la patogenia de la HTA.

En la discriminación alélica, la presencia del alelo G determinó un aumento de 1,5 veces en la probabilidad de mala evolución de la HTA, tanto si clasificábamos a los pacientes por medición en consulta (OR 1,55, IC 95%: 1,08-2,23, $p = 0,017$) como mediante MAPA (OR 1,48, IC 95%: 1,03-2,12, $p = 0,034$), teniendo en cuenta que el alelo G lo presentaron, aproximadamente 2/3 de los pacientes en los que la HTA precisó más tratamiento

Si el dato anterior parece interesante, más lo es que la probabilidad de progresar la HTA pueda llegar a ser cuatro veces mayor si el paciente es homocigoto para el genotipo dominante GG, comparado con el recesivo CC (OR 4,04, IC 95%: 1,58-10,30, $p = 0,003$), con valores similares si al paciente se le clasifica mediante MAPA o por medición en consulta. Aproximadamente, algo más de 1/3 de los pacientes que progresaron presentaban el genotipo GG.

De modo análogo pero en sentido inverso, el patrón de herencia recesivo, CC, permite predecir que la HTA tendrá un comportamiento “más benévolo” en los pacientes que lo presenten con el triple de probabilidad que si fueran portadores de cualquiera de los otros genotipos, CG o GG, siendo, al igual que en el apartado anterior, en valores similares cuando los pacientes están evaluados mediante MAPA (OR 3,11, IC 95%: 1,34-7,24, $p = 0,006$) que cuando lo son a través de la medición tradicional en consulta (OR 3,33, IC 95%: 1,41-7,87, $p = 0,006$). Lamentablemente, el patrón “protector” CC sólo lo presentaron el 16% de los pacientes con una HTA de mejor control, lo que no es óbice para que, a nivel individual y no poblacional, pueda servir al médico para estar más tranquilo en cuanto a la evolución de un paciente concreto, sin perder de vista nunca que la inercia terapéutica está sobrevolando nuestra actuación.

Otra enseñanza que se desprende del patrón de herencia es, precisamente, el papel que IL-12B ejerce como inductor de una mala respuesta terapéutica en los hipertensos, habida cuenta que los genotipos GG o CG se presentaron en más del 80% de los casos.

La importancia de la inmunidad y la inflamación en la HTA y las enfermedades vasculares es conocida desde hace años^{341,342} aunque los mecanismos concretos por los que la activación de las células inmunes conducen al desarrollo y mantenimiento de la HTA todavía están por esclarecer, siendo la disminución en la producción de factores vasodilatadores secundarios a la disfunción endotelial el principal y más factible mecanismo fisiopatológico implicado. Este hecho podría explicar, en gran medida, que muchos pacientes sean resistentes a la acción de fármacos como los antagonistas de los canales del Ca^{++} , los IECAs o los ARA II³⁴³.

La relación de los fenómenos autoinmunes y su implicación directa en el desarrollo de HTA es reciente, habiéndose descrito una mayor presencia de HTA en pacientes con LES en actividad²⁶⁶ secundariamente al desequilibrio Th1/Th2 a favor del primero, condicionando un mayor estrés oxidativo y facilitando, por tanto, la disfunción endotelial. Existen muchos trabajos que están avanzando en la demostración de un riesgo vascular incrementado en los pacientes con diversas enfermedades autoinmunes, sin poder cuantificar, hasta la fecha, el impacto real que generan en la morbimortalidad vascular tal y como la entendemos hasta ahora mediante la acción de los FRV tradicionales.

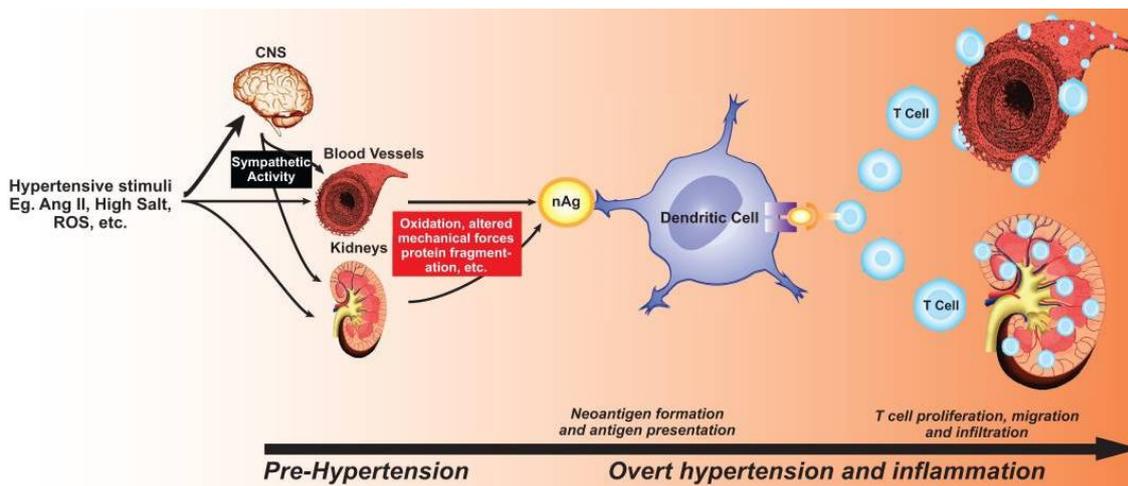


Figura 60. Papel propuesto de las células T en la formación y presentación de neoantígenos y el inicio de la reacción inflamatoria, que podría ser uno de los sustratos patogénicos de la HTA.

En la hipótesis propuesta por Harrison et al³⁴² (fig. 60), estímulos que incrementan la PA, tales como la ATII o la sal, podrían causar elevaciones modestas en la PA generando un estado prehipertensivo, tanto por una acción central como por efectos directos en el riñón y la propia pared vascular. Factores como el estrés oxidativo y la producción incrementada de especies reactivas de O₂ por la NADPH⁺ oxidasa, como el anión superóxido, están ampliamente contrastados en modelos experimentales como inductores de hipertensión³⁴⁴, así como en la menor disponibilidad de NO³⁴⁵; además, la propia ATII podría intervenir de forma directa al incrementar la producción de NADPH⁺ mediante la activación del SNS a nivel cerebral³⁴⁶. Estos y otros mecanismos inducirían a la formación de neoantígenos, que serían captados por las células dendríticas, las cuales iniciarían el proceso inflamatorio mediante la activación de linfocitos T. Estas células inflamatorias promoverían en los tejidos la entrada de macrófagos y la liberación de citocinas, que facilitarían la vasoconstricción en la fibra muscular lisa de la pared vascular o la reabsorción de Na⁺ y H₂O a nivel tubular renal, con lo que se perpetuaría el efecto hipertensivo.

El campo de estudio entre inmunidad/inflación e HTA se ha ampliado en los últimos años con el mayor conocimiento de subpoblaciones específicas de linfocitos T distintas al clásico paradigma del desequilibrio Th1/Th2. Los principales estudios se han centrado en analizar los subtipos celulares que podrían perpetuar esta acción inflamatoria en los órganos y tejidos más directamente implicados en la HTA, identificándose dos especialmente: las células T reguladoras (Tregs) y los linfocitos que median la respuesta Th17.

Las células Tregs se caracterizan por una elevada expresión del factor de transcripción forkhead box P3 (FOXP3) y la capacidad de mantener los mecanismos de autotolerancia³⁴⁷, por lo que su deficiencia conduce al desarrollo de enfermedades autoinmunes^{348,349}. La subpoblación de linfocitos Tregs naturales CD4/CD25/FOXP3 ha sido la más relacionada con la HTA. En una reciente revisión, Kassan et al.³⁵⁰ determinan cómo este subtipo celular puede estar ayudado en su inmunosupresión protectora por citocinas tales como IL-10 o TGF β . Además, se ha demostrado que las células Tregs naturales tienen un papel importante en la regulación de la relajación dependiente de endotelio en arteriolas coronarias³⁵¹ y en el mantenimiento de la PA, relacionándose, por tanto, con la regulación del tono vascular tanto en la macro como en la microcirculación³⁵². Incubando vasos de resistencia con Tregs activadas se observa una restitución de la vasodilatación endotelio-dependiente y una reducción de la actividad de la NADPH⁺ oxidasa vía IL-10³⁵².

Por su parte, los linfocitos Th17 son una subpoblación linfoide recientemente descrita, caracterizada por la expresión del factor de transcripción ROR γ t, que conduce a la producción de IL-17 y la expresión del receptor de IL-23. En contraste con las células Tregs, las células Th17 tienen una actividad predominantemente proinflamatoria y aumentan el daño tisular en situaciones de inflamación crónica y autoinmunidad³⁵³. Su implicación en la patogenia de la HTA puede encontrarse en trabajos que han demostrado que la disminución de la señalización Th17 mejora la inflamación asociada al daño tisular inducido por la HTA. Así, en modelos experimentales, se ha observado que las consecuencias vasculares de la infusión de ATII en ratones IL-17^{-/-} son menores³⁵⁴, y que la administración exógena de IL-17 recombinante disminuye la relajación vascular mediada por NO³⁵⁵.

En humanos, los datos de la importancia real de estos subtipos celulares sobre la HTA todavía son escasos, pero es interesante anotar como Kleinewietfeld et al.³⁵⁶ describen que la diferenciación de células T naive humanas a fenotipo Th17 en cultivo se incrementa en presencia de elevadas concentraciones de ClNa, lo que señala directamente a la interacción del ambiente en la regulación inmune.

La interacción de IL-12B con IL-23 en el inicio del proceso de diferenciación linfoide, a su vez implicada en la respuesta Th17, se ha estudiado con cierta amplitud en la artritis psoriásica²⁵⁵, en la que se ha visto una mayor gravedad de DM2 en sujetos con SNPs de IL-23 e IL-12B. La interacción de IL-12 con el perfil lipídico en la preeclampsia²⁶⁴ o en la DM2, con una mayor producción de LDL-ox²⁶², su relación con la disminución en la producción de NO o la mayor prevalencia de ciertos SNPs en la HTA de determinadas etnias²⁶⁷, son bases sólidas para profundizar en la importancia que la desregulación inmune puede tener en la génesis o el mantenimiento de la HTA, algo que sugerimos en nuestro trabajo, partiendo de la mayor probabilidad de progresar en la HTA en relación a la presencia de IL-12B como factor favorecedor y la ausencia de IL-10 como factor protector, sugiriendo un desequilibrio entre ambas citocinas y, por tanto, en las subpoblaciones linfocitarias que determinan a favor de la actividad proinflamatoria persistente.

El complejo sistema de diferenciación T integra varias vías de producción de las distintas subpoblaciones linfocitarias desde las células T naive, con la colaboración necesaria de diferentes citocinas implicadas en la regulación de cada uno de los procesos (fig. 61).

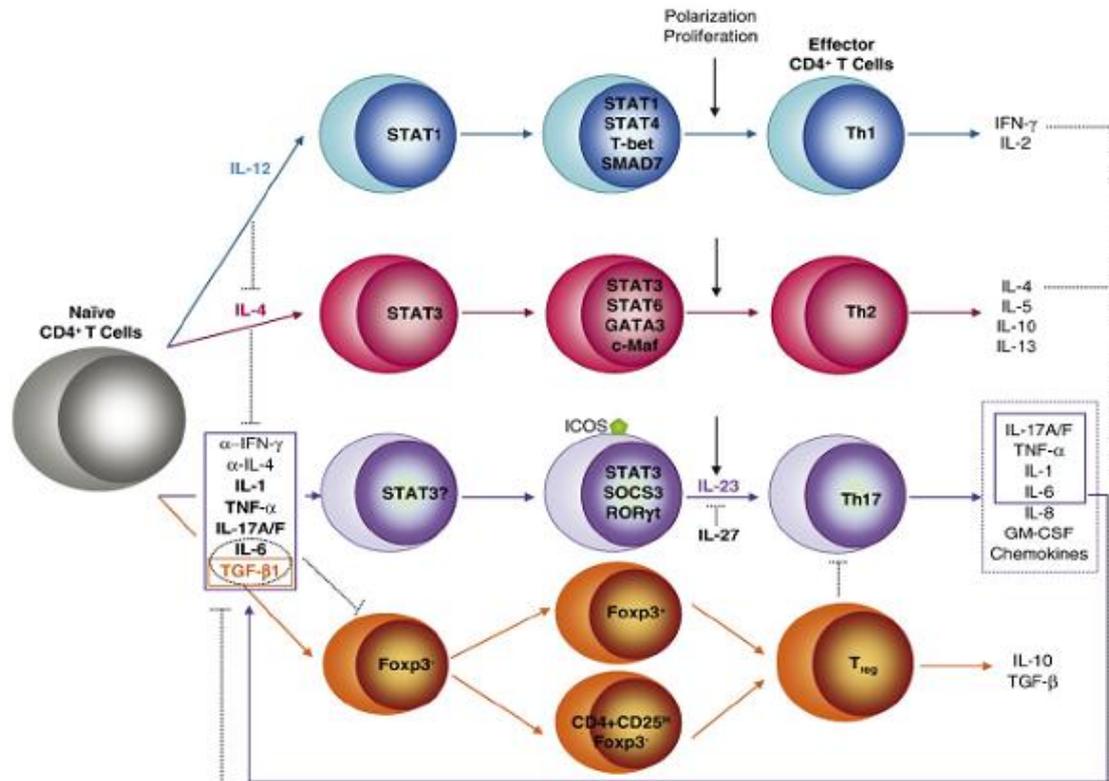


Figura 61. Sistema de diferenciación de linfocitos T y citocinas implicadas

Resta comentar que el polimorfismo rs6887695 que hemos estudiado, supone un cambio de C por G en un intrón del gen de IL-12B, y no en una región codificante, por lo que no forma parte de la transcripción primaria de RNA. Los intrones son elementos esenciales para que la transcripción del DNA a mRNA sea correcta, como facilitadores ancestrales en la combinación de exones para facilitar la creación de nuevos genes³⁵⁷. Sus acciones específicas en la transcripción ayudan a explicar cómo nuestras células pueden tener una cantidad tan enorme y diversa de proteínas a partir de solamente unas 20.000 regiones genéticas codificantes de proteínas en nuestro DNA.

Actualmente, se considera que los intrones pueden contener secuencias propias que modifican de *splicing* o empalme alternativo, que permite obtener distintas moléculas de mRNA maduras a partir de una transcripción inicial de mRNA mediante diferentes combinaciones y lecturas del DNA, con lo que una misma secuencia de DNA podría originar diferentes proteínas o isoformas de las mismas con distinta capacidad funcional en el organismo³⁵⁸, tanto fisiológica como patológica, como por ejemplo, facilitando la formación de neoantígenos a los que nos hemos referido con anterioridad.

Otra posible explicación de cómo un polimorfismo de una región intrónica puede influir en la enfermedad deriva de que un SNP determinado podría estar en desequilibrio de ligamiento con otro polimorfismo en otra región codificante que nosotros no hayamos estudiado, o incluso con otro gen localizado en la misma región cromosómica³⁵⁹.

En cualquier caso, el obtener marcadores genéticos con una perspectiva tan interesante, pueden ayudar al médico a identificar qué pacientes van a precisar una mayor atención, para optimizar al máximo posible el control de su PA, lo que constituye, en sí mismo, un elemento con un valor indudable, ya que la incorporación de estos marcadores de susceptibilidad genética es un hecho, hoy en día, de aplicabilidad directa en la práctica clínica diaria.

F- INTERACCIÓN DE IL-12B CON LAS VARIABLES CLÍNICAS EN LA EVOLUCIÓN DE LA HTA

La sistemática CART de clasificación y regresión nos ha mostrado que se pueden establecer relaciones definidas entre factores genéticos y clínicos que permiten determinar patrones de evolución de una HTA preexistente, ya que aportan diferentes asociaciones entre variables, derivado de que la clasificación de los pacientes se realizó por medición clínica o por MAPA, dando lugar a grupos distintos de enfermos:

- En la medición de PA en consulta:
 - la presencia de genotipos de IL12B con alelo G (CG ó GG) favorece la progresión de la HTA en varones con una edad >35 años y en mujeres con una HTA de más de 6 años de evolución, sin influir tanto la presencia de dislipemia.
 - Por su parte, la presencia del genotipo recesivo CC se mostró como un factor predictor de HTA estable, especialmente si los pacientes no tenían obesidad abdominal, lo que indirectamente, refuerza el hecho de la adiposidad visceral como motor de la actividad inflamatoria posiblemente subyacente a la mala evolución de la HTA.

- En la medición por MAPA:
 - El factor más importante para determinar progresión de la HTA fue la asociación con la obesidad abdominal, que también fue la variable que mostró asociación en el análisis univariante. Esta asociación con la progresión, se presentó, especialmente, en los pacientes con historia familiar previa.
 - En cambio, en los pacientes con obesidad abdominal pero sin historia familiar previa, que fueron la mayoría, se observó una clara predicción de progresión de la HTA en los varones, sobre todo si presentaban el genotipo GG de la IL12B.
 - Dentro de los pacientes que no tenían obesidad abdominal, el genotipo recesivo (CC) se presentó claramente asociado a la HTA no progresiva y el dominante (CG ó GG) de IL12B volvió a mostrarse como el factor relacionado con la progresión, especialmente en varones.

Aunque parece obtenerse mayor información con la medición por MAPA en el planteamiento de este estudio, los datos referentes a IL-12B son parecidos con ambos

métodos, estableciéndose una relación interesante con la presencia de obesidad abdominal y el género por ambos métodos de medida.

Nosotros no encontramos asociación con el sexo en el análisis univariante, ni siquiera en el ajuste por edad y género. Es bien conocida la tendencia espontánea a elevar paulatinamente la PA en función de la edad ³⁶⁰ y, aunque en los adultos < 40 años la PAS y PAD es más elevada en los varones, el incremento posterior es más acusado en las mujeres, especialmente a partir de los 60 años, siendo incluso algo mayor que los varones a partir esta edad¹⁶, algo que también ha quedado claramente reflejado en nuestro estudio.

En este sentido, algunos trabajos experimentales sugieren diferencias en las características de la respuesta inmune y el género en su relación con la HTA, encontrándose una mayor infiltración de linfocitos Tregs o incremento de los niveles de IL-10 y una menor proporción de células Th17 en tejido renal en ratas SHR hembras³⁶¹ y no en las machos.

La obesidad y, especialmente, la obesidad abdominal se han asociado de forma consistente con la HTA hasta el punto que en estudios poblacionales se estima que dos tercios de la prevalencia de HTA pueden ser atribuidos directamente a la obesidad³⁶².

Pero la existencia de datos que sugieren que el incremento en el RV en los obesos no es significativo hasta que estos desarrollan HTA³⁶³, hace pensar que la elevación de la PA en estos pacientes puede tener condicionantes distintos en su génesis y evolución. Los hallazgos de nuestro estudio, es decir, la relación existente entre obesidad abdominal y el polimorfismo de una citocina proinflamatoria refuerzan este hecho, en consonancia con las teorías que plantean que el tejido adiposo visceral “disfuncionante” puede constituir el nexo común del resto de FRV mediante las alteraciones fisiopatológicas que induce, como la resistencia a la insulina, la producción de angiotensinógeno o de leptina, la producción de especies reactivas de O₂ o el desequilibrio del sistema inmune con mayor producción de citocinas proinflamatorias³⁶⁴.

G- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Probablemente, la principal limitación de este estudio viene dada por las propias características de los estudios de cohortes, al faltar un protocolo de actuación común, tanto en el manejo clínico de los pacientes como en las pruebas realizadas para su estudio, en el tipo de terapéutica empleada y en la periodicidad de las revisiones. No obstante, hemos hecho un esfuerzo exhaustivo en demostrar que los resultados de la cohorte de pacientes estudiados, son consistentes y coinciden en la inmensa mayoría de sus características con otros estudios realizados en poblaciones similares, nacionales e internacionales, por lo que el factor de confusión que se haya podido producir no ha modificado la validez de los datos.

Otra limitación posible es la metodología utilizada para clasificar a los pacientes, en función de la potencia de tratamiento recibida, cuya puntuación no refleja más que de forma aproximada, la intensidad del tratamiento recibido, sin tener en cuenta las acciones específicas de una u otra familia de antihipertensivos ni del efecto conseguido con una u otra combinación. La clara relación del control de la PA con el consumo de fármacos demostrada en el análisis estadístico contribuye a pensar que la clasificación de los pacientes fue correcta.

Las últimas limitaciones están, evidentemente, en relación a las de cualquier estudio que analice polimorfismos genéticos, tanto en el tamaño muestral como en la variabilidad interétnica, que hacen que nuestros resultados deban ser ratificados en estudios con mayor número de pacientes y en otros grupos étnicos.

H- DIRECTRICES PARA FUTUROS ESTUDIOS

Suprimir el alelo de susceptibilidad de un gen no es posible, pero evitar el componente ambiental de aquellos que son portadores del mismo, es una situación realista con un beneficio clínico potencial evidente.

Es posible que el SNP rs6887695 del intrón del gen IL12B sea el factor potenciador de la respuesta proinflamatoria en los pacientes con obesidad abdominal para que, si presentan HTA, ésta sea de peor control, y que, además, esta condición se desarrolle más en los varones. Se requieren estudios complementarios para comprobar si así sucede y dónde se ubica el mecanismo fisiopatológico principal, a nivel renal, en el sistema nervioso o en la propia pared vascular, además de aportar un número de pacientes mayor, que dará más solidez a los resultados.

Los individuos hipertensos con obesidad abdominal, portadores de esta mutación, deben ser evaluados en forma prospectiva y sometidos a una mayor vigilancia. Así, si esta mutación se puede convertir en un predisponente a la hipertensión de difícil control en estos individuos, se deben plantear estudios que evalúen su impacto en otras poblaciones, como obesos no hipertensos y en combinación con estudios que evalúen intervenciones para reducir el peso en portadores de esta alteración genética.

Conclusiones



CONCLUSIONES

- 1- En nuestro trabajo, confirmamos que la medición de la PA por MAPA aporta mejor información que la medición tradicional en consulta a la hora de valorar la progresión de la HTA, por lo que se recomienda intensificar su uso en la práctica clínica habitual.
- 2- La presencia de obesidad abdominal en un paciente hipertenso es un factor favorecedor a presentar una HTA de más difícil control.
- 3- Existen marcadores genéticos que pueden detectar la posibilidad de sufrir una HTA que requiera mayor carga de tratamiento, como es la presencia del alelo G o los genotipos CG o GG del gen IL12B, pudiendo, en caso de confirmarse en otras series, ser utilizado como un nuevo biomarcador de la evolución de la enfermedad hipertensiva y ayudar a entender mejor la importancia de la inflamación en la patogenia de la HTA.
- 4- Se pueden determinar patrones de predicción de la buena o mala evolución de la HTA que agrupen variables clínicas, como la obesidad abdominal, junto con el género masculino y los antecedentes de enfermedad vascular, con variables genéticas como son los genotipos CG o GG del gen IL12B que pueden ayudar a detectar los pacientes predispuestos a un peor control, aunque se necesitan estudios con muestras más amplias para su completa validación.

Bibliografía



BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.
2. Informe Sobre la Salud en el Mundo 2013 Investigaciones Para Una Cobertura Sanitaria Universal. World Health Organization; 2013.
3. Villar Álvarez F, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras informe SEA 2007. [Madrid: Visto Bueno Equipo Creativo; 2007.
4. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1610-9.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
6. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(6):1011-53.
7. Weisser B, Mengden T, Düsing R, Vetter H, Vetter W. Normal values of blood pressure self-measurement in view of the 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines. *Am J Hypertens*. 2000;13(8):940-3.
8. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clínica Esp*. 2002;202(1):12-5.
9. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1030-40.
10. Tomás Vega Alonso A, Lozano Alonso JE, Álamo Sanz R, Lleras Muñoz S. Prevalencia de la hipertensión arterial en la población de Castilla y León. *Gac Sanit*. 2008;22(4):330-6.
11. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, De La Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20(11):2157-64.
9. GETTY Í. Información general sobre la HIPER TENSIÓN en el mundo. WHO Doc Prod Serv Ginebra, Suiza
13. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9455):217-23.
14. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de incremento continuado. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(5):196-7.
15. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet*. 2002;360(9343):1347-60.
16. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure

- and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens.* 2006;24(3):423-30.
17. Rizzo JA, Abbott TA, Pashko S. Labour productivity effects of prescribed medicines for chronically ill workers. *Health Econ.* 1996;5(3):249-65.
 18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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 Lond Engl.* 2002;360(9349):1903-13.
 19. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2001;358(9294):1682-6.
 20. Graciani A, Clemencia Zuluaga-Zuluaga M, Banegas JR, María León-Muñoz L, de la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc).* 2008;131(4):125-9.
 21. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334(1):13-8.
 22. Kannel WB. Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor: Prevention and Treatment. *JAMA.* 1996;275(20):1571.
 23. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557-62.
 24. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med.* 1992;326(6):381-6.
 25. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *The Lancet.* 2001;358(9290):1305-15.
 26. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
 27. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet Lond Engl.* 1983;2(8352):695-8.
 28. Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Yamaguchi J, Ohmori K, Fujiwara T, et al. Blood pressure control assessed by home, ambulatory and conventional blood pressure measurements in the Japanese general population: the Ohasama study. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2002;25(1):57-63.
 29. Mallion JM, Genès N, Vaur L, Clerson P, Vaïsse B, Bobrie G, et al. Blood pressure levels, risk factors and antihypertensive treatments: lessons from the SHEAF study. *J Hum Hypertens.* 2001;15(12):841-8.
 30. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, Sierra A de la, Cruz JJ de la, et al. Effectiveness of Blood Pressure Control Outside the Medical Setting. *Hypertension.* 2007;49(1):62-8.
 31. de La Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure

- monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens.* 2012;30(4):713-9.
32. Bliziotis A, Destounis S, Stergiou S. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2012;30(7):1289-99.
 33. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005;111(14):1777-83.
 34. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2008;26(7):1290-9.
 35. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;
 36. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(10):645-53.
 37. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20(11):2183-9.
 38. Torres Cortada G, Gómez Falguera S, Sacristán García O, Barbéilla F, Cabau Rubies J. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño, hipertensión y riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2009;26(2):72-9.
 39. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension.* 2001;38(4):852-7.
 40. Barlassina C, Lanzani C, Manunta P, Bianchi G. Genetics of essential hypertension: from families to genes. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2002;13 Suppl 3:S155-64.
 41. Tomaszewski M, Padmanabhan S, Lee Wai K, Diminiczak AF. Aspectos etiológicos y fisiopatológicos de la HTA: Factores Genéticos. En: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE, editors *Manual de Hipertensión de la European Society of Hypertension.* Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2009. p. 84-93.
 42. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62(2):347-504.
 43. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension.* 1983;5(1):86-99.
 44. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747-803.
 45. Laragh JH, Lewis K. Dahl Memorial Lecture. The renin system and four lines of hypertension research. Nephron heterogeneity, the calcium connection, the prorenin vasodilator limb, and plasma renin and heart attack. *Hypertension.* 1992;20(3):267-79.
 46. Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension.* 1996;28(4):652-5.

47. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;38(3 Pt 2):718-22.
48. Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(6):1762-7.
49. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide Biol Chem Off J Nitric Oxide Soc*. 2006;15(4):265-79.
50. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens*. 1992;10(10):1111-4.
51. Talartschik J, Eisenhauer T, Schrader J, Schoel G, Buhr-Schinner H, Scheler F. Low atrial natriuretic peptide plasma concentrations in 100 patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1990;3(1):45-7.
52. Harris RC. Cyclooxygenase-2 and the kidney: functional and pathophysiological implications. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. 2002;20(6):S3-9.
53. Cinotti GA, Pugliese F. Prostaglandins and hypertension. *Am J Hypertens*. 1989;2(2 Pt 2):10S - 15S.
54. Sharma JN. Does the kinin system mediate in cardiovascular abnormalities? An overview. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(11):1187-95.
55. Barlet C, Doucet A. Triiodothyronine enhances renal response to aldosterone in the rabbit collecting tubule. *J Clin Invest*. 1987;79(2):629-31.
56. Laragh JH, Sealey JE. Abnormal sodium metabolism and plasma renin activity (renal renin secretion) and the vasoconstriction volume hypothesis: implications for pathogenesis and treatment of hypertension and its vascular consequences (heart attack, stroke). *Clin Chem*. 1991;37(10 Pt 2):1820-7.
57. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. *The Lancet*. 2006;367(9505):168-76.
58. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):776-83.
59. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51(2):339-44.
60. Mourad J-J, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andréjak M. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*. 2004;22(12):2379-86.
61. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2003;362(9395):1527-35.
62. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials.

- Arch Intern Med. 2005;165(12):1410-9.
63. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115(1):41-6.
 64. Wang J-G, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke J Cereb Circ.* 2006;37(7):1933-40.
 65. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1832-9.
 66. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *The Lancet.* 2009;374(9689):525-33.
 67. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, Schmieder RE, et al. Effects of Telmisartan, Ramipril, and Their Combination on Left Ventricular Hypertrophy in Individuals at High Vascular Risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2009;120(14):1380-9.
 68. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens.* 2009;27(7):1360-9.
 69. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
 70. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *The Lancet.* 2009;373(9667):929-40.
 71. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control of risk factors in and treatment of patients with coronary heart disease: the TRECE study. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(7):807-11.
 72. Banegas JR, Guallar - Castellón P, Rodríguez - Artalejo F, Graciani A, López - García E, Ruilope LM. Association Between Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, and Quality of Life Among Older Adults in Spain. *Am J Hypertens.* 2006;19(7):686-93.
 73. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension.* 2004;43(6):1338-44.
 74. Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertension.* 2005;22(1):5-14.
 75. Divisón JA, de Rivas B, Márquez-Contreras E, Sobreviela E, Luque M. Características clínicas y manejo de pacientes hipertensos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca en Atención Primaria en España. Estudio HICAP. *Rev Clin Esp.* 2008;208(3):124-9.
 76. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, Gonzalez-Segura Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa

- española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clínica*. 2012;139(15):653-61.
77. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*. 2005;112(11):1651-62.
 78. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135(9):825-34.
 79. Bramlage P, Thoenes M, Kirch W, Lenfant C. Clinical practice and recent recommendations in hypertension management--reporting a gap in a global survey of 1259 primary care physicians in 17 countries. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):783-91.
 80. Márquez-Contreras E, Coca A, De La Figuera Von Wichmann M, División JA, Llisterri JL, Sobrino J, et al. Cardiovascular risk profile of uncontrolled hypertensive patients. The Control-Project study. *Med Clínica*. 2007;128(3):86-91.
 81. Doménech CS, Caro JLL, Sanz VP, Moreno FJA, Rodríguez IL, Loro AN, et al. Objective KONTROL study: therapeutic inertia in hypertensive patients attended in primary care of Spain. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria*. 2011;43(12):638-47.
 82. Backlund L, Danielsson B, Bring J, Strender LE. Factors influencing GPs' decisions on the treatment of hypercholesterolaemic patients. *Scand J Prim Health Care*. 2000;18(2):87-93.
 83. Coca A, Aranda P, Bertomeu V, Bonet A, Esmatjes E, Guillén F, et al. Estrategias para un control eficaz de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Rev Clin Esp*. 2006;206(10):510-4.
 84. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
 85. de la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clínica*. 2008;131(3):104-16.
 86. De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De La Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
 87. Armario P, Oliveras A, Hernández Del Rey R, Ruilope LM, De La Sierra A, Grupo de Investigadores del Registro de Hipertensión refractaria de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension. *Med Clínica*. 2011;137(10):435-9.
 88. Muxfeldt ES, Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):874-80.
 89. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
 90. Oliveras A, Armario P, Hernández-del Rey R, Arroyo JA, Poch E, Larrousse M, et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2010;24(1):27-33.

91. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36(4):594-9.
92. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(11):1422-8.
93. Salles GF, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic Influence of Office and Ambulatory Blood Pressures in Resistant Hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2340.
94. O'Meara JG, Kardia SLR, Armon JJ, Brown CA, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic and sex differences in the prevalence, treatment, and control of dyslipidemia among hypertensive adults in the GENOA study. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1313-8.
95. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56-64.
96. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112(22):3384-90.
97. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2004;25(6):484-91.
98. Walker M, Whincup PH, Shaper AG. The British Regional Heart Study 1975–2004. *Int J Epidemiol*. 2004;33(6):1185-92.
99. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1247-51.
100. Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients. *J Hypertens*. 2001;19(8):1421-8.
101. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;347(11):797-805.
102. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
103. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas J-L, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.
104. de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008;54(6):945-55.
105. Epstein FH, Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
106. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
107. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and

- cardiovascular risk. *The Lancet*. 2007;369(9568):1208-19.
108. Andrés E, Cordero A, León M, Alcalde V, Laclaustra M, Casasnovas JA. Escala para la predicción de la aparición de hipertensión arterial en población activa masculina. *Med Clínica*. 2013;140(11):487-92.
 109. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK, et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006;47(2):162-7.
 110. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med*. 1992;231(3):235-40.
 111. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006;47(1):45-50.
 112. Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-35.
 113. Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, Ridker PM, Buring JE, Gaziano JM. Plasma Inflammatory Markers and the Risk of Developing Hypertension in Men. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e001802.
 114. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2009;48(1):9-17.
 115. Jackson R, Lawes CMM, 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 Lond Engl*. 2005;365(9457):434-41.
 116. Alvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al. PREVENCAT study: control of cardiovascular risk in primary care. *Med Clínica*. 2005;124(11):406-10.
 117. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2444-9.
 118. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
 119. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14.
 120. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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(6):1105-87.
 121. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(2):188-91.
 122. Chiang BN, Perlman LV, Fulton M, Ostrander LD, Epstein FH. Predisposing factors in sudden cardiac death in Tecumseh, Michigan. A prospective study. *Circulation*. 1970;41(1):31-

- 7.
123. Garcia J, Moreno R, Gabriel R, Abanades J, Aristegui R, de Bobadilla J, et al. Prevalence of ASCOT-like patient: Integral territorial assessment to obtain epidemiological data in Spain: The PALPITATES study. *J Hypertens*. 2008;26:S125-S125.
124. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9489):895-906.
125. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-7.
126. Marrugat J, Sala J, Ribalta A, Sanz F. Ten-year survival of a cohort of 736 patients with a first myocardial infarction. Sex-related differences? *Rev Esp Cardiol*. 1991;44(5):297-305.
127. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(1):40-7.
128. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994;15(10):1300-31.
129. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
130. Rodriguez-Roca GC, Llisterri-Caro JL, Barrios-Alonso V, Alonso-Moreno FJ, Lou-Arnal S, Prieto-Diaz MA, et al. Cardiovascular risk and blood pressure control in a Spanish hypertensive population attended in a Primary Care setting. Data from the PRESCAP 2006 study. *Blood Press*. 2009;18(3):117-25.
131. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing Heart Disease in the 21st Century Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. *Circulation*. 2008;117(9):1216-27.
132. Wilson PW. Metabolic risk factors for coronary heart disease: current and future prospects. *Curr Opin Cardiol*. 1999;14(2):176-85.
133. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pagès M. Circulating biomarkers. *Thromb Res*. 2012;130 Suppl 1:S12-5.
134. Balagopal P (Babu), Ferranti SD de, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(23):2749-69.
135. Isoendal RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2087-91.
136. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of

- rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *The Lancet*. 2009;373(9670):1175-82.
137. Ruppert V, Maisch B. Genetics of human hypertension. *Herz*. 2003;28(8):655-62.
138. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JPA, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet*. 2008;9(5):356-69.
139. Wang X, Prins BP, Söber S, Laan M, Snieder H. Beyond Genome-Wide Association Studies: New Strategies for Identifying Genetic Determinants of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(6):442-51.
140. Morton NE. Linkage disequilibrium maps and association mapping. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1425-30.
141. De Gobbi M, Viprakasit V, Hughes JR, Fisher C, Buckle VJ, Ayyub H, et al. A regulatory SNP causes a human genetic disease by creating a new transcriptional promoter. *Science*. 2006;312(5777):1215-7.
142. Thanassoulis G, Vasan RS. Genetic cardiovascular risk prediction: will we get there? *Circulation*. 2010;122(22):2323-34.
143. Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomás M, Muñoz D, Sentí M, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):456-63.
144. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. En: Laragh J, Brenner B, eds *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 1st. ed. New York: Reaven Press; 1990. p. 81-100.
145. O'Shaughnessy KM. The genetics of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(1):5-11.
146. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens*. 1998;16(Supplement):1871-8.
147. Melander O. Genetic factors in hypertension--what is known and what does it mean? *Blood Press*. 2001;10(5-6):254-70.
148. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system. *Thérapie*. 1998;53(3):271-7.
149. Iwai N, Tago N, Yasui N, Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, et al. Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population. *J Hypertens*. 2004;22(6):1119-26.
150. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990;347(6294):645-50.
151. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell*. 1999;3(3):397-403.
152. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem*. 2000;43(4):527-50.
153. Mukherjee R, Jow L, Croston GE, Paterniti JR. Identification, characterization, and tissue distribution of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms

- PPAR γ 2 versus PPAR γ 1 and activation with retinoid X receptor agonists and antagonists. *J Biol Chem.* 1997;272(12):8071-6.
154. Mukherjee R, Jow L, Noonan D, McDonnell DP. Human and rat peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) demonstrate similar tissue distribution but different responsiveness to PPAR activators. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;51(3-4):157-66.
 155. Plutzky J. The potential role of peroxisome proliferator-activated receptors on inflammation in type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003;92(4A):34J - 41J.
 156. Tavares V, Hirata MH, Hirata RDC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): molecular study in glucose homeostasis, lipid metabolism and therapeutic approach. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(4):526-33.
 157. Martens FMAC, Visseren FLJ, Lemay J, de Koning EJP, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs.* 2002;62(10):1463-80.
 158. Shibasaki M, Takahashi K, Itou T, Bujo H, Saito Y. A PPAR agonist improves TNF-alpha-induced insulin resistance of adipose tissue in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(2):419-24.
 159. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001;134(1):61-71.
 160. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension.* 2004;43(5):993-1002.
 161. Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart J-C, Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med.* 2002;8(9):422-30.
 162. Puddu P, Puddu GM, Muscari A. Peroxisome proliferator-activated receptors: are they involved in atherosclerosis progression? *Int J Cardiol.* 2003;90(2-3):133-40.
 163. Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol.* 1985;248(5 Pt 1):C550-6.
 164. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens.* 1988;6(4):S188-91.
 165. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyachi T, Goto K, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(8):2863-7.
 166. Randall MD, Douglas SA, Hiley CR. Vascular activities of endothelin-1 and some alanyl substituted analogues in resistance beds of the rat. *Br J Pharmacol.* 1989;98(2):685-99.
 167. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991;325(14):997-1001.
 168. Glassberg MK, Ergul A, Wanner A, Puett D. Endothelin-1 promotes mitogenesis in airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10(3):316-21.
 169. Sessa WC, Kaw S, Hecker M, Vane JR. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;174(2):613-8.

170. Ehrenreich H, Anderson RW, Fox CH, Rieckmann P, Hoffman GS, Travis WD, et al. Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J Exp Med.* 1990;172(6):1741-8.
171. Fukunaga M, Fujiwara Y, Ochi S, Yokoyama K, Fujibayashi M, Orita Y, et al. Stimulatory effect of thrombin on endothelin-1 production in isolated glomeruli and cultured mesangial cells of rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl 7:S411-3.
172. Thomas PB, Liu EC, Webb ML, Mukherjee R, Hebbar L, Spinale FG. Exogenous effects and endogenous production of endothelin in cardiac myocytes: potential significance in heart failure. *Am J Physiol.* 1996;271(6 Pt 2):H2629-37.
173. Emori T, Hirata Y, Ohta K, Kanno K, Eguchi S, Imai T, et al. Cellular mechanism of endothelin-1 release by angiotensin and vasopressin. *Hypertension.* 1991;18(2):165-70.
174. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med.* 1995;333(6):356-63.
175. Shinmi O, Kimura S, Sawamura T, Sugita Y, Yoshizawa T, Uchiyama Y, et al. Endothelin-3 is a novel neuropeptide: isolation and sequence determination of endothelin-1 and endothelin-3 in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;164(1):587-93.
176. Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation.* 1996;94(7):1578-84.
177. Schiffrin EL, Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1991;4(4 Pt 1):303-8.
178. Hasegawa H, Hiki K, Sawamura T, Aoyama T, Okamoto Y, Miwa S, et al. Purification of a novel endothelin-converting enzyme specific for big endothelin-3. *FEBS Lett.* 1998;428(3):304-8.
179. Schmidt M, Kröger B, Jacob E, Seulberger H, Subkowski T, Otter R, et al. Molecular characterization of human and bovine endothelin converting enzyme (ECE-1). *FEBS Lett.* 1994;356(2-3):238-43.
180. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev.* 1994;46(3):325-415.
181. Abassi ZA, Tate JE, Golomb E, Keiser HR. Role of neutral endopeptidase in the metabolism of endothelin. *Hypertension.* 1992;20(1):89-95.
182. Fukuroda T, Fujikawa T, Ozaki S, Ishikawa K, Yano M, Nishikibe M. Clearance of circulating endothelin-1 by ETB receptors in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;199(3):1461-5.
183. Fagny C, Michel A, Nortier J, Deschodt-Lanckman M. Enzymatic degradation of endothelin-1 by activated human polymorphonuclear neutrophils. *Regul Pept.* 1992;42(1-2):27-37.
184. Inoue A, Yanagisawa M, Takawa Y, Mitsui Y, Kobayashi M, Masaki T. The human preproendothelin-1 gene. Complete nucleotide sequence and regulation of expression. *J Biol Chem.* 1989;264(25):14954-9.
185. Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:391-415.
186. Ortiz MC, Manriquez MC, Romero JC, Juncos LA. Antioxidants block angiotensin II-induced increases in blood pressure and endothelin. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):655-9.

187. Boulanger CM, Tanner FC, Béa ML, Hahn AW, Werner A, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res.* 1992;70(6):1191-7.
188. Prins BA, Hu RM, Nazario B, Pedram A, Frank HJ, Weber MA, et al. Prostaglandin E2 and prostacyclin inhibit the production and secretion of endothelin from cultured endothelial cells. *J Biol Chem.* 1994;269(16):11938-44.
189. Boulanger C, Lüscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest.* 1990;85(2):587-90.
190. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, et al. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(3):829-35.
191. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, et al. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(2):859-64.
192. Galron R, Bdolah A, Kochva E, Wollberg Z, Kloog Y, Sokolovsky M. Kinetic and cross-linking studies indicate different receptors for endothelins and sarafotoxins in the ileum and cerebellum. *FEBS Lett.* 1991;283(1):11-4.
193. Watanabe H, Miyazaki H, Kondoh M, Masuda Y, Kimura S, Yanagisawa M, et al. Two distinct types of endothelin receptors are present on chick cardiac membranes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(3):1252-9.
194. Touyz RM, Schiffrin EL. Role of endothelin in human hypertension. *Can J Physiol Pharmacol.* 2003;81(6):533-41.
195. Schiffrin EL. Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol.* 2005;43(1):19-29.
196. Bakris GL, Re RN. Endothelin modulates angiotensin II-induced mitogenesis of human mesangial cells. *Am J Physiol.* 1993;264(6 Pt 2):F937-42.
197. Anfossi G, Cavalot F, Massucco P, Mattiello L, Mularoni E, Hahn A, et al. Insulin influences immunoreactive endothelin release by human vascular smooth muscle cells. *Metabolism.* 1993;42(9):1081-3.
198. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105(3):311-20.
199. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(2):H813-22.
200. Eringa EC, Stehouwer CDA, van Nieuw Amerongen GP, Ouweland L, Westerhof N, Sipkema P. Vasoconstrictor effects of insulin in skeletal muscle arterioles are mediated by ERK1/2 activation in endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(5):H2043-8.
201. Piatti PM, Monti LD, Conti M, Baruffaldi L, Galli L, Phan CV, et al. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes.* 1996;45(3):316-21.
202. Wolpert HA, Steen SN, Istfan NW, Simonson DC. Insulin modulates circulating endothelin-1

- levels in humans. *Metabolism*. 1993;42(8):1027-30.
203. Ferri C, Carlomagno A, Coassin S, Baldoncini R, Cassone Faldetta MR, Laurenti O, et al. Circulating endothelin-1 levels increase during euglycemic hyperinsulinemic clamp in lean NIDDM men. *Diabetes Care*. 1995;18(2):226-33.
204. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Baldoncini R, Properzi G, Santucci A, et al. Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 1997;105 Suppl 2:38-40.
205. Piatti PM, Monti LD, Galli L, Fragasso G, Valsecchi G, Conti M, et al. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism*. 2000;49(6):748-52.
206. Katzav S, Martin-Zanca D, Barbacid M. vav, a novel human oncogene derived from a locus ubiquitously expressed in hematopoietic cells. *EMBO J*. 1989;8(8):2283-90.
207. Henske EP, Short MP, Jozwiak S, Bovey CM, Ramlakhan S, Haines JL, et al. Identification of VAV2 on 9q34 and its exclusion as the tuberous sclerosis gene TSC1. *Ann Hum Genet*. 1995;59(1):25-37.
208. Martinerie C, Cannizzaro LA, Croce CM, Huebner K, Katzav S, Barbacid M. The human VAV proto-oncogene maps to chromosome region 19p12----19p13.2. *Hum Genet*. 1990;86(1):65-8.
209. Bustelo XR. The VAV family of signal transduction molecules. *Crit Rev Oncog*. 1996;7(1-2):65-88.
210. Movilla N, Bustelo XR. Biological and regulatory properties of Vav-3, a new member of the Vav family of oncoproteins. *Mol Cell Biol*. noviembre de 1999;19(11):7870-85.
211. Hornstein I, Alcover A, Katzav S. Vav proteins, masters of the world of cytoskeleton organization. *Cell Signal*. enero de 2004;16(1):1-11.
212. Bustelo XR. Regulatory and signaling properties of the Vav family. *Mol Cell Biol*. 2000;20(5):1461-77.
213. Sauzeau V, Jerkic M, López-Novoa JM, Bustelo XR. Loss of Vav2 proto-oncogene causes tachycardia and cardiovascular disease in mice. *Mol Biol Cell*. 2007;18(3):943-52.
214. Sauzeau V, Sevilla MA, Rivas-Elena JV, de Alava E, Montero MJ, López-Novoa JM, et al. Vav3 proto-oncogene deficiency leads to sympathetic hyperactivity and cardiovascular dysfunction. *Nat Med*. 2006;12(7):841-5.
215. Trifunović J, Miller L, Debeljak Ž, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression – A review. *Biochem Medica*. 2015;25(1):36-48.
216. Spits H, de Waal Malefyt R. Functional characterization of human IL-10. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;99(1):8-15.
217. Eskdale J, Gallagher G. A polymorphic dinucleotide repeat in the human IL-10 promoter. *Immunogenetics*. 1995;42(5):444-5.
218. Eskdale J, Kube D, Gallagher G. A second polymorphic dinucleotide repeat in the 5' flanking region of the human IL10 gene. *Immunogenetics*. 1996;45(1):82-3.
219. Eskdale J, Kube D, Tesch H, Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further

- characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics*. 1997;46(2):120-8.
220. Gastl GA, Abrams JS, Nanus DM, Oosterkamp R, Silver J, Liu F, et al. Interleukin-10 production by human carcinoma cell lines and its relationship to interleukin-6 expression. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1993;55(1):96-101.
221. Wang B, Fan Y-G, Ye D-Q. Lack of association between the haplotype GCC/ATA polymorphism in the IL-10 promoter and SLE risk: evidence from a meta-analysis. *Z Für Rheumatol*. 2013;72(7):705-8.
222. Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Hum Immunol*. 2013;74(3):364-70.
223. Zhu H, Lei X, Liu Q, Wang Y. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine*. 2013;61(1):146-53.
224. Shih C-M, Lee Y-L, Chiou H-L, Hsu W-F, Chen W-E, Chou M-C, et al. The involvement of genetic polymorphism of IL-10 promoter in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2005;50(3):291-7.
225. Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Okada S, Minaguchi T, Onuki M, et al. Interleukin-10 -1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(11):1113-6.
226. Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, Garbe C, Schmitt E, Hüls C, Blankenstein T, et al. Expression of interleukin 10 in human melanoma. *Br J Cancer*. 1994;70(6):1182-5.
227. Cao H-Y, Zou P, Zhou H. Genetic association of interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Gene*. 2013;519(2):288-94.
228. Nie W, Fang Z, Li B, Xiu Q. Interleukin-10 promoter polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *Cytokine*. 2012;60(3):849-55.
229. Liang B, Guo Y, Li Y, Kong H. Association between IL-10 gene polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: evidence based on a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(2):e88448.
230. Lv H, Jiang Y, Li J, Zhang M, Shang Z, Zheng J, et al. Association between polymorphisms in the promoter region of interleukin-10 and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Mol Biol Rep*. 2014;41(3):1299-310.
231. Cacev T, Radosević S, Krizanac S, Kapitanović S. Influence of interleukin-8 and interleukin-10 on sporadic colon cancer development and progression. *Carcinogenesis*. 2008;29(8):1572-80.
232. Ying B, Shi Y, Pan X, Song X, Huang Z, Niu Q, et al. Association of polymorphisms in the human IL-10 and IL-18 genes with rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep*. 2011;38(1):379-85.
233. Karam RA, Zidan HE, Khater MH. Polymorphisms in the TNF- α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity. *Cytokine*. 2014;66(2):101-5.
234. Faupel-Badger JM, Kidd LCR, Albanes D, Virtamo J, Woodson K, Tangrea JA. Association of IL-10 polymorphisms with prostate cancer risk and grade of disease. *Cancer Causes Control CCC*. 2008;19(2):119-24.
235. Kim HY, Kim HS. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 mediates inhibitory effect of interleukin-10 on angiotensin II-induced hypertensive effects in vascular smooth muscle cells

- of spontaneously hypertensive rats. *Cytokine*. 2016;77:203-10.
236. Fouda AY, Kozak A, Alhusban A, Switzer JA, Fagan SC. Anti-inflammatory IL-10 is upregulated in both hemispheres after experimental ischemic stroke: Hypertension blunts the response. *Exp Transl Stroke Med*. 2013;5:12.
237. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, Paige A, Herse F, Ibrahim T, et al. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(3):291-306.
238. 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(1-2):64-74.
239. Kostis WJ, Cabrera J, Hooper WC, Whelton PK, Espeland MA, Cosgrove NM, et al. Relationships Between Selected Gene Polymorphisms and Blood Pressure Sensitivity to Weight Loss in Elderly Persons With Hypertension. *Hypertension*. 2013;61(4):857-63.
240. Sathyan S, Koshy LV, Srinivas L, Easwer HV, Premkumar S, Nair S, et al. Pathogenesis of intracranial aneurysm is mediated by proinflammatory cytokine TNFA and IFNG and through stochastic regulation of IL10 and TGFB1 by comorbid factors. *J Neuroinflammation*. 2015;12:135.
241. Pérez Fernández R, Kaski JC. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(07):738-50.
242. Abreu González P, Ferrer Hita J, Domínguez Rodríguez A, García González MJ. Asociación entre concentraciones séricas de interleucina 10 y desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):626-30.
243. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Lesèche G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):611-6.
244. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, De Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2004;202(1):96-105.
245. Sánchez E, Morales S, Paco L, López-Nevot MA, Hidalgo C, Jiménez-Alonso J, et al. Interleukin 12 (IL12B), interleukin 12 receptor (IL12RB1) and interleukin 23 (IL23A) gene polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44(9):1136-9.
246. Huang D, Cancilla MR, Morahan G. Complete primary structure, chromosomal localisation, and definition of polymorphisms of the gene encoding the human interleukin-12 p40 subunit. *Genes Immun*. 2000;1(8):515-20.
247. Wang KS, Frank DA, Ritz J. Interleukin-2 enhances the response of natural killer cells to interleukin-12 through up-regulation of the interleukin-12 receptor and STAT4. *Blood*. 2000;95(10):3183-90.
248. Hsieh C-S, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SF, O'Garra A, Murphy KM. Pillars Article: Development of TH1 CD4+ T Cells Through IL-12 Produced by Listeria-Induced Macrophages. 1993. *Science* 260(5107): 547-549. *J Immunol*. 2008;181(7):4437-9.
249. Morahan G, Boutlis CS, Huang D, Pain A, Saunders JR, Hobbs MR, et al. A promoter polymorphism in the gene encoding interleukin-12 p40 (IL12B) is associated with mortality from cerebral malaria and with reduced nitric oxide production. *Genes Immun*. 2002;3(7):414-

- 8.
250. Marquet S, Doumbo O, Cabantous S, Poudiougou B, Argiro L, Safeukui I, et al. A functional promoter variant in IL12B predisposes to cerebral malaria. *Hum Mol Genet.* 2008;17(14):2190-5.
251. Tso HW, Lau YL, Tam CM, Wong HS, Chiang AKS. Associations between IL12B polymorphisms and tuberculosis in the Hong Kong Chinese population. *J Infect Dis.* 2004;190(5):913-9.
252. Morahan G, Kaur G, Singh M, Rappaport CC, Kumar N, Katoch K, et al. Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis. *Tissue Antigens.* 2007;69 Suppl 1:234-6.
253. Tokano Y, Morimoto S, Kaneko H, Amano H, Nozawa K, Takasaki Y, et al. Levels of IL-12 in the sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE)--relation to Th1- and Th2-derived cytokines. *Clin Exp Immunol.* 1999;116(1):169-73.
254. Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2009;10:89-116.
255. O'Rielly DD, Rahman P. Genetics of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):673-85.
256. Tug E, Ozbey U, Tug T, Yuce H. Relationship between the IL-12B promoter polymorphism and allergic rhinitis, familial asthma, serum total IgE, and eosinophil level in asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(1):21-6.
257. Yang Z, Liang Y, Qin B, Zhong R. Meta-analysis of the association between the IL-12B +1188 A/C polymorphism and cancer risk. *Onkologie.* 2013;36(9):470-5.
258. Sima X, Xu J, Li Q, Luo L, Liu J, You C. Gene-gene interactions between interleukin-12A and interleukin-12B with the risk of brain tumor. *DNA Cell Biol.* 2012;31(2):219-23.
259. F Pociot, M F McDermott. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes Immun.* 2002;3(5):235.
260. Morahan G, McKinnon E, Berry J, Browning B, Julier C, Pociot F, et al. Evaluation of IL12B as a candidate type I diabetes susceptibility gene using data from the Type I Diabetes Genetics Consortium. *Genes Immun.* 2009;10 Suppl 1:S64-8.
261. Eirís N, González-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Coto-Segura P. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* 2014;75(3):167-72.
262. Ikeda Y, Suehiro T, Osaki F, Tsuzura S, Arai K, Kumon Y, et al. Interleukin-12B gene polymorphism is associated with circulating oxidized LDL levels in Japanese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2005;22(5):661-2.
263. Hayakawa S, Fujikawa T, Fukuoka H, Chisima F, Karasaki-Suzuki M, Ohkoshi E, et al. Murine fetal resorption and experimental pre-eclampsia are induced by both excessive Th1 and Th2 activation. *J Reprod Immunol.* 2000;47(2):121-38.
264. Tønder LH, Austdal M, Skræstad RB, Salvesen KÅ, Austgulen R, Bathen TF, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(11):2478-85.
265. Glezeva N, Voon V, Watson C, Horgan S, McDonald K, Ledwidge M, et al. Exaggerated

- inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis. *J Card Fail.* 2015;21(2):167-77.
266. Lozovoy M a. B, Simão ANC, Morimoto HK, Iryioda TMV, Panis C, Reiche EMV, et al. Hypertension is associated with serologically active disease in patients with systemic lupus erythematosus: role of increased Th1/Th2 ratio and oxidative stress. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(1):59-62.
267. Timasheva YR, Nasibullin TR, Imaeva EB, Erdman VV, Kruzliak P, Tuktarova IA, et al. Polymorphisms of inflammatory markers and risk of essential hypertension in Tatars from Russia. *Clin Exp Hypertens N Y N 1993.* 2015;37(5):398-403.
268. Canessa M, Morgan K, Goldszer R, Moore TJ, Spalvins A. Kinetic abnormalities of the red blood cell sodium-proton exchange in hypertensive patients. *Hypertension.* 1991;17(3):340-8.
269. De Vries L, Zheng B, Fischer T, Elenko E, Farquhar MG. The regulator of G protein signaling family. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:235-71.
270. Rosskopf D, Busch S, Manthey I, Siffert W. G protein beta 3 gene: structure, promoter, and additional polymorphisms. *Hypertension.* 2000;36(1):33-41.
271. Matayoshi T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Takami Y, et al. The thiazide-sensitive Na(+)-Cl(-) cotransporter gene, C1784T, and adrenergic receptor-beta3 gene, T727C, may be gene polymorphisms susceptible to the antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2004;27(11):821-33.
272. Poch E, González-Núñez D, Compte M, De la Sierra A. G-protein beta3-subunit gene variant, blood pressure and erythrocyte sodium/lithium countertransport in essential hypertension. *Br J Biomed Sci.* 2002;59(2):101-4.
273. Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev.* 2001;81(1):153-208.
274. Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving g proteins and g protein-coupled receptors. *Annu Rev Med.* 2004;55:27-39.
275. Wang Y, Zhang S. Quantitative assessment of the association between GNB3 C825T polymorphism and cancer risk. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2014;19(4):1092-5.
276. Hu Q, Zhang S-Y, Liu F, Zhang XJ, Cui G-C, Yu E-Q, et al. Influence of GNB3 C825T polymorphism on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014;172C:103-9.
277. Grenda A, Sawczuk M, Kaczmarczyk M, Maciejewska A, Umiastowska D, Łubkowska W, et al. Does the GNB3 C825T Polymorphism Influence Swimming Performance in Competitive Swimmers? *J Hum Kinet.* 2015;47:99-106.
278. Gülyaşar T, Oztürk L, Sipahi T, Bayraktar B, Metin G, Yücesir I, et al. GNB3 gene c.825C>T polymorphism and performance parameters in professional basketball players. *Acta Physiol Hung.* 2014;101(2):176-84.
279. Casiglia E, Giordano N, Tikhonoff V, Boschetti G, Mazza A, Caffi S, et al. Cognitive Functions across the GNB3 C825T Polymorphism in an Elderly Italian Population. *Neurol Res Int.* 2013;2013:597034.
280. Siffert W, Naber C, Walla M, Ritz E. G protein beta3 subunit 825T allele and its potential association with obesity in hypertensive individuals. *J Hypertens.* 1999;17(8):1095-8.

281. Roszkopf D, Manthey I, Siffert W. Identification and ethnic distribution of major haplotypes in the gene GNB3 encoding the G-protein beta3 subunit. *Pharmacogenetics*. 2002;12(3):209-20.
282. Aristizábal D, García E, McEwen J, Caulfield M, Méndez J, Medina E, et al. Bases genéticas de la hipertensión arterial esencial en Colombia: avances en nueve años de estudio. *Rev Colomb Cardiol*. 2006;12(6):409-30.
283. Siffert W. G protein beta 3 subunit 825T allele, hypertension, obesity, and diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2000;15(9):1298-306.
284. Chang W-T, Wang Y-C, Chen C-C, Zhang S-K, Liu C-H, Chang F-H, et al. The -308G/A of Tumor Necrosis Factor (TNF)- α and 825C/T of Guanidine Nucleotide Binding Protein 3 (GNB3) are associated with the onset of acute myocardial infarction and obesity in Taiwan. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):1846-57.
285. Ko KD, Kim KK, Suh HS, Hwang IC. Associations between the GNB3 C825T polymorphism and obesity-related metabolic risk factors in Korean obese women. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(11):1117-20.
286. Dishy V, Gupta S, Landau R, Xie H-G, Kim RB, Smiley RM, et al. G-protein beta(3) subunit 825 C/T polymorphism is associated with weight gain during pregnancy. *Pharmacogenetics*. 2003;13(4):241-2.
287. Gutersohn A, Naber C, Müller N, Erbel R, Siffert W. G protein beta3 subunit 825 TT genotype and post-pregnancy weight retention. *Lancet Lond Engl*. 2000;355(9211):1240-1.
288. Hsiao T-J, Hwang Y, Liu C-H, Chang H-M, Lin E. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Genes Nutr*. 2013;8(1):137-44.
289. Pereira TV, Kimura L, Suwazono Y, Nakagawa H, Daimon M, Oizumi T, et al. Multivariate meta-analysis of the association of G-protein beta 3 gene (GNB3) haplotypes with cardiovascular phenotypes. *Mol Biol Rep*. 2014;41(5):3113-25.
290. Semplicini A, Grandi T, Sandonà C, Cattelan A, Ceolotto G. G-Protein β 3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. 2015;22(3):225-32.
291. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
292. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*. 1987;162(1):156-9.
293. Kozutsumi Y, Normington K, Press E, Slaughter C, Sambrook J, Gething MJ. Identification of immunoglobulin heavy chain binding protein as glucose-regulated protein 78 on the basis of amino acid sequence, immunological cross-reactivity, and functional activity. *J Cell Sci Suppl*. 1989;11:115-37.
294. Iñiesta R, Guinó E, Moreno V. Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gac Sanit SESPAS*. 2005;19(4):333-41.
295. Breiman L B, Friedman J, Olshen R, Stone C. *Classification and Regression Trees*. 1st ed. Belmont, California: Wadsworth International Group; 1984.

296. Sall J. MonteCarlo calibration of distributions of partition statistics. Technical report, SAS Inst.; 2002.
297. J. Beunza J, A. Martínez-González M, Serrano-Martínez M, Alonso Á. Incidencia de hipertensión arterial en una cohorte de graduados universitarios españoles: el estudio SUN. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(12):1331-4.
298. Antonio Gutiérrez Fuentes J, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Ángel Rubio M, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clínica.* 2000;115(19):726-9.
299. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(3):253-61.
300. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens.* 2012;30(12):2425-31.
301. Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clínica.* 2005;124(11):406-10.
302. de la Peña Fernández A, Suárez Fernández C, Cuende Melero I, Muñoz Rodríguez M, Garré Cánovas J, Camafort Babkowski M, et al. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clínica.* 2005;124(2):44-9.
303. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.
304. de la Peña Fernández A, Roca Villanueva B, Cuende Melero I, Calabuig Alborch JR, Montes Santiago J, Muñoz Rodríguez M, et al. Efecto de una intervención global sobre el control integral de múltiples factores de riesgo en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular. Estudio CIFARC 2. *Rev Clínica Esp.* 2007;207(3):112-20.
305. de la Sierra A, González-Segura D. Factores de riesgo en los pacientes con hipertensión arterial sin eventos cardiovasculares previos. *Med Clínica.* 2011;136(13):559-64.
306. Márquez-Contreras E, Von Wichmann M de la F, Aguilera de la Fuente MT, Garrido García J. Influencia de la medida correcta de la presión arterial en la toma de decisiones diagnósticas en la hipertensión arterial. Estudio MEDIDA. *Med Clínica.* 2008;131(9):321-5.
307. Martín-Baranera M, Campo C, Coca A, de la Figuera M, Marín R, Miguel Ruilope L. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRESS. *Med Clínica.* 2007;129(7):247-51.
308. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, Vettoretti S, Ratto E, Vaccaro V, et al. Optimizing global risk evaluation in primary hypertension: the role of microalbuminuria and cardiovascular ultrasonography. *J Hypertens.* 2004;22(5):907-13.
309. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens.* 2002;20(7):1307-14.

310. Jamerson KA, Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial. The first hypertension trial comparing the effects of two fixed-dose combination therapy regimens on cardiovascular events: Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH). *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2003;5(4 Suppl 3):29-35.
311. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
312. Rosa Oltra M, Vicente A, Vicente Lozano J, José Forner M, José Fabià M, Abdilla N, et al. Factores que influyen en la diferencia de medida de presión arterial entre el método auscultatorio y el oscilométrico. *Med Clin (Barc).* 2006;127(18):688-91.
313. Cheung BMY, Wong YL, Lau CP. Queen Mary Utilization of Antihypertensive Drugs Study: use of antihypertensive drug classes in the hypertension clinic 1996-2004. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(1):90-7.
314. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2000;36(3):646-61.
315. Martin G, Poirier H, Hennuyer N, Crombie D, Fruchart JC, Heyman RA, et al. Induction of the fatty acid transport protein 1 and acyl-CoA synthase genes by dimer-selective rexinoids suggests that the peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimer is their molecular target. *J Biol Chem.* 2000;275(17):12612-8.
316. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2009;4(7):e6112.
317. Poulsen P, Andersen G, Fenger M, Hansen T, Echwald SM, Vølund A, et al. Impact of two common polymorphisms in the PPARgamma gene on glucose tolerance and plasma insulin profiles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both? *Diabetes.* enero de 2003;52(1):194-8.
318. Montagnana M, Fava C, Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Lippi G, et al. The Pro12Ala polymorphism of the PPARG gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* agosto de 2008;25(8):902-8.
319. Spanheimer R, Betteridge DJ, Tan MH, Ferrannini E, Charbonnel B, PROactive Investigators. Long-term lipid effects of pioglitazone by baseline anti-hyperglycemia medication therapy and statin use from the PROactive experience (PROactive 14). *Am J Cardiol.* 2009;104(2):234-9.
320. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2005;366(9493):1279-89.
321. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, Franco A, Olaiz G, et al. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch Med Res.* junio de 2005;36(3):223-31.
322. Harashima K, Hayashi J, Miwa T, Tsunoda T. Long-term pioglitazone therapy improves arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* junio de 2009;58(6):739-45.

323. Tsuchiya K, Akaza I, Yoshimoto T, Hirata Y. Pioglitazone improves endothelial function with increased adiponectin and high-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes. *Endocr J.* 2009;56(5):691-8.
324. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res.* 1999;85(5):394-402.
325. Regieli JJ, Jukema JW, Doevendans PA, Zwinderman AH, van der Graaf Y, Kastelein JJ, et al. PPAR gamma variant influences angiographic outcome and 10-year cardiovascular risk in male symptomatic coronary artery disease patients. *Diabetes Care.* 2009;32(5):839-44.
326. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 26 de julio de 2010;170(14):1191-201.
327. Wang Y, Liu C. Quantitative evaluation of common polymorphism (rs1801282) in the PPAR γ 2 gene and hypertension susceptibility. *Gene.* 2012;502(2):159-62.
328. Wiltshire S, Powell BL, Jennens M, McCaskie PA, Carter KW, Palmer LJ, 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(3):307-13.
329. Paré G, Serre D, Brisson D, Anand SS, Montpetit A, Tremblay G, et al. Genetic Analysis of 103 Candidate Genes for Coronary Artery Disease and Associated Phenotypes in a Founder Population Reveals a New Association between Endothelin-1 and High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Am J Hum Genet.* 2007;80(4):673-82.
330. Panoulas VF, Douglas KMJ, Smith JP, Taffé P, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, et al. Polymorphisms of the endothelin-1 gene associate with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Endothel J Endothel Cell Res.* 2008;15(4):203-12.
331. Rankinen T, Church T, Rice T, Markward N, Leon AS, Rao DC, et al. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels. *Hypertension.* 2007;50(6):1120-5.
332. Shi D, Takano Y, Nakazawa T, Mengkegale M, Yokokura S, Nishida K, et al. Molecular genetic analysis of primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, and developmental glaucoma for the VAV2 and VAV3 gene variants in Japanese subjects. *Biochem Biophys Res Commun.* 15 de marzo de 2013;432(3):509-12.
333. Siffert W. G-protein beta3 subunit 825T allele and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(1):47-53.
334. Panoulas VF, Smith JP, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KMJ, Nightingale P, Kitas GD. Lack of an association of GNB3 C825T polymorphism and blood pressure in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2009;31(5):428-39.
335. Polonikov AV, Ushachev DV, Ivanov VP, Churnosov MI, Freidin MB, Ataman AV, et al. Altered erythrocyte membrane protein composition mirrors pleiotropic effects of hypertension susceptibility genes and disease pathogenesis. *J Hypertens.* noviembre de 2015;33(11):2265-77.
336. Frey UH, Moebus S, Möhlenkamp S, Kälsch H, Bauer M, Lehmann N, et al. GNB3 gene 825

- TT variant predicts hard coronary events in the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):437-42.
337. Zhu W, Qi H. GW26-e1402 Association of G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism with cardiovascular events in Chinese hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 20 de octubre de 2015 [citado 21 de diciembre de 2015];66(16_S). Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.737>
338. Kim HY, Kim HS. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 mediates inhibitory effect of interleukin-10 on angiotensin II-induced hypertensive effects in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *Cytokine*. 12 de septiembre de 2015;
339. Xie G, Myint PK, Zaman MJS, Li Y, Zhao L, Shi P, et al. Relationship of Serum Interleukin-10 and Its Genetic Variations with Ischemic Stroke in a Chinese General Population. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 [citado 21 de diciembre de 2015];8(9). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770660/>
340. Babu BMVS, Reddy BP, Priya VHS, Munshi A, Rani HS, Latha GS, et al. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome. *Genet Test Mol Biomark*. mayo de 2012;16(5):359-65.
341. Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2014;126(4):267-74.
342. Harrison DG, Guzik TJ, Lob H, Madhur M, Marvar PJ, Thabet S, et al. Inflammation, Immunity and Hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.
343. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204(10):2449-60.
344. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukui T, Holland SM, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1201-9.
345. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(4):R913-35.
346. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):621-35.
347. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2003;4(4):330-6.
348. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol*. 2010;11(1):7-13.
349. Gol-Ara M, Jadidi-Niaragh F, Sadria R, Azizi G, Mirshafiey A. The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2012;2012:805875.
350. Kassan M, Wecker A, Kadowitz P, Trebak M, Matrougui K. CD4+CD25+Foxp3 regulatory T cells and vascular dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1939-43.
351. Matrougui K, Zakaria AE, Kassan M, Choi S, Nair D, Gonzalez-Villalobos RA, et al. Natural Regulatory T Cells Control Coronary Arteriolar Endothelial Dysfunction in Hypertensive Mice. *Am J Pathol*. 2011;178(1):434-41.

352. Kassan M, Galan M, Partyka M, Trebak M, Matrougui K. Interleukin-10 Released by CD4+CD25+ Natural Regulatory T Cells Improves Microvascular Endothelial Function Through Inhibition of NADPH Oxidase Activity in Hypertensive Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(11):2534-42.
353. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1004-11.
354. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(2):500-7.
355. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2013;97(4):696-704.
356. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 2013;496(7446):518-22.
357. Roy SW, Gilbert W. The evolution of spliceosomal introns: patterns, puzzles and progress. *Nat Rev Genet.* marzo de 2006;7(3):211-21.
358. Wang Y, Xiao X, Zhang J, Choudhury R, Robertson A, Li K, et al. A Complex Network of Factors with Overlapping Affinities Repress Splicing through Intronic Elements. *Nat Struct Mol Biol.* enero de 2013;20(1):36-45.
359. Brett D, Pospisil H, Valcárcel J, Reich J, Bork P. Alternative splicing and genome complexity. *Nat Genet.* enero de 2002;30(1):29-30.
360. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998. *Hypertension.* 2001;38(4):827-32.
361. Tipton AJ, Baban B, Sullivan JC. Female spontaneously hypertensive rats have a compensatory increase in renal regulatory T cells in response to elevations in blood pressure. *Hypertension.* 2014;64(3):557-64.
362. Krauss null, Winston null, Fletcher null, Grundy null. Obesity : impact on cardiovascular disease. *Circulation.* 1998;98(14):1472-6.
363. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert J-M, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):654-9.
364. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(2):173-8.

Anexos



ANEXO 1- Consentimiento informado del BIOBANCO



Hospital Virgen de la Vega
Paseo de San Vicente 58-182 semisótano
37007-Salamanca. SPAIN
TF/Fax: +34 923 270 594



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Apellidos _____ NHC _____
Nombre _____ Fecha _____

Finalidad

Le rogamos que lea este consentimiento informado entendiendo su contenido y el objeto del mismo y que haga todas las preguntas que estime oportunas.

Este documento tiene como objeto solicitar su autorización escrita para la donación de parte de la muestra sobrante de tejido o de líquido durante su proceso diagnóstico, operatorio o postoperatorio para poderlos utilizar en proyectos de investigación relacionados directa o indirectamente con su enfermedad.

La donación de muestras al Biobanco del Hospital Universitario de Salamanca, en adelante Biobanco-HUSA, no supone para usted ningún riesgo o molestia adicional ya que las muestras proceden de las que forzosamente se le tienen que tomar a lo largo de su proceso diagnóstico.

El Biobanco es un centro de conservación de muestras que pueden ser tejidos, fluidos biológicos, ADN, ARN, células, etc. con un gran valor en la investigación de enfermedades.

El almacenamiento de las muestras en el Biobanco-HUSA permite a los científicos disponer de muestras para investigar:

- Qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas.
- Obtención de conocimientos que permitan el desarrollo de nueva estrategias, métodos diagnósticos y terapias aplicables a pacientes.
- Marcadores biológicos que permitan el diagnóstico de algunas enfermedades con mayor rapidez y con menos molestias para el paciente.

Carácter de la donación y derechos

Las donaciones, por disposición legal, son altruistas por lo que usted no obtendrá ningún beneficio económico por las mismas.

Podrá conocer para qué proyectos de investigación han sido utilizadas sus muestras y datos personales. Si usted lo solicita de manera expresa, tendrá a su disposición la información relativa a la utilización de su muestra en los proyectos de investigación a los que se haya cedido pero no se le comunicará, en general, ningún resultado personal obtenido del estudio de las mismas, dado que la manera en la que se emplearan sus datos, muestras así como el diseño de los proyectos de investigación en los que puedan ser empleados, no permiten la obtención de datos individualizados. No obstante, si en algún proyecto en el que se fueran a emplear sus muestras se obtuviera alguna información, derivada de los análisis genéticos, relativa a su salud o a la de su familia, tiene el derecho a ser informado sobre la misma si usted lo solicita expresamente. Le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicárselo a sus familiares.

Usted puede decidir libremente sobre su muestra y solicitar, sin especificar el motivo, la eliminación de todas las muestras donadas al Biobanco-HUSA y sus datos asociados (*Revocación del Consentimiento*). Esto *no supone ningún cambio en la relación con su médico ni perjuicio alguno en su diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento*. No se podrá extender su decisión a ningún dato resultante de las investigaciones que se hayan llevado a cabo hasta ese momento.



Hospital Virgen de la Vega
Paseo de San Vicente 58-182 semáforo
37007-Salamanca, SPAIN
Tf/Fax: +34 923 270 594



Descripción del proceso

Será necesario recoger datos de su historia clínica y es posible que se le solicite rellenar un cuestionario de salud en el que se pedirán datos personales relacionados con hábitos de vida, historia médica, ambiente donde vive y trabaja, entre otros. Estos datos se emplearán en los proyectos de investigación junto con sus muestras. Es posible que sea necesario en el futuro contactar con usted para obtener datos adicionales y para ello se le solicita su autorización expresa.

Sus muestras serán almacenadas en el Biobanco-HUSA. Este Biobanco está integrado en una red Biobancos hospitalarios coordinada por el Instituto de Salud Carlos III y que tiene como objetivo almacenar muestras de pacientes que puedan ser empleadas en proyectos de investigaciones nacionales e internacionales.

Dado que sus muestras se cederán a diversos proyectos de investigación, es posible que alguno de ellos emplee animales de laboratorio. Estos son necesarios para proteger la salud humana. Con los conocimientos científicos que tenemos ahora, no es posible su sustitución por otros sistemas de experimentación. Será tarea de los comités y autoridades correspondientes, vigilar que esos proyectos de investigación cumplan las leyes y eviten el posible sufrimiento de los animales pero usted puede negarse a ceder sus muestras a esos proyectos, tal y como le solicitamos en este consentimiento.

De acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, los datos clínicos y las muestras almacenadas en el Biobanco-HUSA podrán ser empleadas en estudios de investigación biomédica realizados por este u otros centros, nacionales y extranjeros siempre que los comités de Ética y Científico del Biobanco lo aprueben. Por esta misma ley y dado que el Biobanco-HUSA está integrado en una red nacional de Biobancos que podría colaborar con redes internacionales de Biobancos, se le solicitará expresamente que de su autorización para que sus muestras y datos asociados sean compartidos con Biobancos distintos al Biobanco-HUSA garantizando la confidencialidad de sus datos.

Protección de datos y confidencialidad

Sus datos personales serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación vigente relativa a investigación biomédica. Sus muestras y sus datos personales serán sometidas a un proceso de codificación y se harán anónimas para los investigadores, de tal forma que nunca puedan conocer su identidad. Sus datos personales serán incorporados a una base de datos de carácter confidencial inscrita en la Agencia Española de Protección de Datos, conforme a la ley 15/1999, cuyo titular es el Hospital Universitario de Salamanca.

Como donante, usted tiene el derecho a realizar cualquier modificación o eliminación de sus datos poniéndose en contacto con el Director del Biobanco-HUSA, Pso/ San Vicente 58-182, 37007-Salamanca.

Declaración del donante

He sido informado por el personal clínico/investigador abajo mencionado y he comprendido:

1. La finalidad de la conservación, el lugar de conservación y la garantía del cumplimiento de la legalidad vigente.
2. La posibilidad de ceder a terceros las muestras para futuros proyectos de investigación que cumplan con las exigencias éticas y científicas exigidas por los comités correspondientes así como cualquier exigencia legal que sea aplicable.
3. La posibilidad de ceder muestras y datos clínicos a otros Biobancos nacionales y extranjeros para ser empleadas en proyectos de investigación biomédica, salvaguardando mi confidencialidad.
4. Que las muestras y datos personales serán proporcionados a los investigadores de tal manera que resulte imposible mi identificación.



Hospital Virgen de la Vega
 Paseo de San Vicente 58-182 semisótano
 37007-Salamanca. SPAIN
 TF/Fax: +34 923 270 594



5. Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y exigir eliminar las muestras y mis datos personales almacenados en el Biobanco-HUSA.

6. Que no tendré acceso a los resultados específicos de los estudios realizados con las muestras pero que podre solicitar información genérica sobre los proyectos en los que se han empleado las muestras y los datos asociados. En el caso de que se obtuviera alguna información relativa a mi salud o la de mi familia puedo solicitar que se me proporcione.

En pleno uso de mis facultades accedo a:

Que las muestras y mis datos personales asociados puedan ser empleados con fines de investigación y almacenados en el Biobanco-HUSA de acuerdo con las condiciones expuestas _____

SI NO

Que si fuera necesario, se contacte conmigo para obtener datos adicionales _____

SI NO

Que mis muestras puedan cederse a proyectos de investigación en los que se empleen animales de laboratorio _____

SI NO

Solicito:

Recibir información relativa a mi salud o la de mis familiares en el caso de que se obtenga algun resultado genético que pueda afectar a las mismas _____

SI NO

Firma _____

Declaración del personal clínico/investigador de que ha informado debidamente al donante

Nombre _____ Fecha _____

Firma _____

Revocación del consentimiento

Yo _____ revoco el consentimiento para el almacenamiento y utilización de las muestras y datos asociados donados por mi voluntariamente y arriba firmado en el Biobanco-HUSA.

Fecha _____

Firma _____

ANEXO 2- Tablas descriptivas de la cohorte

Tabla

Distribución del grupo inicial por edad y sexo

	Total	Varones	Mujeres
n (%)	252	140 (55'5%)	112 (44'4%)
Edad inicial (años)	56'6±11'7	54'5±11'9	59'3±10'9

Tabla

Media (DE) de años de evolución inicial de la HTA y duración del seguimiento

	Total	Varones	Mujeres
Media inicial de años HTA	9'8±9'9	7'9±8'8	12'2±10'8
Seguimiento	8'7±2'4	8'4±2'4	8'9±2'4

Tabla

Media (DE) de PA por ambos métodos (medición clínica y MAPA) inicial / final

	Total	Varones	Mujeres
Medida de la PA por clínica			
PAS inicial (mmHg)	145'3±22'1	144'3±19'4	146'4±25'1
PAD inicial (mmHg)	86'2±11'6	87'2±11'0	84'9±12'3
PAS final (mmHg)	139'2±20'3	139'2±18'0	139'1±22'9
PAD final (mmHg)	84'3±11'6	85'4±11'2	82'8±11'8
Medida de la PA por MAPA			
PAS inicial (mmHg)	135'8±15'9	135'4±14'5	136'2±17'7
PAD inicial (mmHg)	81'7±10'7	82'5±10'1	80'7±11'4
PAS final (mmHg)	131'8±16'2	130'9±14'6	132'9±18'0
PAD final (mmHg)	74'7±11'5	77'1±11'1	71'8±11'3

Tabla

Datos antropométricos inicial / final

	Total	Varones	Mujeres
IMC inicial (kg/m²)	29'9±14'2	30'6±18'3	28'9±5'9
IMC final (kg/m²)	29'3±5'3	29'0±4'9	29'6±5'7
Perímetro cintura inicial (cm)		101'5±9'7	92'2±12'6
Perímetro cintura final (cm)		103'7±11'0	96'5±13'4

Tabla

Evolución inicial/final de la función renal

ClCr inicial (ml/min)	104'8±47'5	117'2±45'3	89'3±46'8
ClCr final (ml/min)	104'7±56'8	120'6±64'0	84'8±37'9
Microalbum inicial (mg/día)	47'4±135'4	63'0±167'2	27'7±76'0
Microalbum final (mg/día)	109±588'4	149'5±755'4	58'3±251'9

Tabla

Grado de control de LDL inicial/final

% Pacientes RV alto, < 100 mg/dl inicial	16'5	15'8	17'8
% Pacientes RV alto, < 100 mg/dl final	39'6	40'6	42'8
% Pacientes RV muy alto, < 70 mg/dl inicial	0	0	0
% Pacientes RV muy alto, < 70 mg/dl final	23	23'1	22'7

Tabla

Mediciones de ECG y función renal inicial/final

RV5+SV1 inicial (mm)	23'1	24'6	21'1
RV5+SV1 final (mm)	20'8	21'3	20'1
RaVL inicial (mm)	6'5	6'5	6'5
RaVL final (mm)	5'8	5'7	5'9
HVI inicial	13'1%	17'1%	8'0%
HVI final	7'1%	8'5%	5'3%

Tabla

Prevalencia de FRV al finalizar el seguimiento

	Global (n=252)	Varones (n=140)	Mujeres (n=112)
Sexo masculino	55%	100%	0%
Varones > 55 años	41'6%	75%	0%
Mujeres > 65 años	29'3%	0%	66%
Antecedentes familiares	25'4%	24'2%	25'9%
Tabaquismo	10'7%	15%	5'3%
Dislipemia	85'3%	85'7%	84'8%
Obesidad	40%	36'4%	44'6%
Obesidad abdominal	64'7%	57'8%	73'2%
Glucemia alterada en ayunas	7'9%	8'5%	7'1%
DM tipo 2	34'5%	36'4%	32'1%

ANEXO 3- Tablas de contraste de alelos, genotipos y patrones de herencia de IL-12B

Tabla

Contraste de frecuencias ajustado por edad y sexo. Modelo dominante, Medición clínica

Modelo dominante ajustado por edad y sexo									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	genero(1)	-,310	,265	1,369	1	,242	,733	,436	1,233
	Edadinicial	,000	,011	,002	1	,968	1,000	,978	1,022
	dominante(1)	,506	,277	3,326	1	,068	1,658	,963	2,854
	Constante	-,430	,716	,361	1	,548	,650		

a. Variables especificadas en el paso 1: genero, Edadinicial, dominante.

Tabla

Contraste de frecuencias por patrones de herencia. Modelo dominante. Medición clínica de PA

		EvHTArec		Total	
		progresiva	no progresiva		
Dominante	GG	Recuento	55	30	85
		% dentro de dominante	64,7%	35,3%	100,0%
	CC-CG	Recuento	89	78	167
		% dentro de dominante	53,3%	46,7%	100,0%
Total		Recuento	144	108	252
		% dentro de dominante	57,1%	42,9%	100,0%

Tabla

Contraste de frecuencias por patrones de herencia. Modelo dominante. Medición por MAPA

		mapa		Total	
		progresiva	no progresiva		
dominante	GG	Recuento	54	31	85
		% dentro de dominante	63,5%	36,5%	100,0%
	CC-CG	Recuento	92	75	167
		% dentro de dominante	55,1%	44,9%	100,0%
Total		Recuento	106	146	252
		% dentro de dominante	42,1%	57,9%	100,0%