

Revisión

Epidemiología y patogenia de la hipertensión arterial esencial, rol de angiotensina II, óxido nítrico y endotelina

Eduardo Fiedler-Velásquez, Charles Gourzong-Taylor

Resumen

Actualmente se considera que la hipertensión arterial esencial es un verdadero problema de salud pública. Se estima que 1/6 de la población mundial sufre la enfermedad y en algunas poblaciones susceptibles la prevalencia es tan alta que 1 de 4 adultos mayores de 18 años es hipertenso. Aparentemente en Costa Rica la situación no es diferente a lo que ocurre mundialmente, se estima que hasta un 15.0 % de los costarricenses son hipertensos; sin embargo, los reportes de prevalencia no se encuentran actualizados. No está clara la patogenia de la hipertensión arterial esencial y las hipótesis de que sus orígenes radicaban en el riñón y en el corazón no son válidas actualmente, debido a la evidencia que demuestra que esta es una enfermedad propia del endotelio vascular en donde se conjugan factores genéticos, ambientales, humorales e inflamatorios del vaso sanguíneo que inducen a disfunción vascular. Se discuten aspectos epidemiológicos y genéticos, enfatizando en el rol patogénico de los genes de angiotensina II, óxido nítrico y endotelina.

Descriptores: Hipertensión arterial, epidemiología, patogenia, genes, angiotensina II, óxido nítrico, endotelina.

Key words: Hypertension, epidemiology, pathogenesis, genes, angiotensin II, nitric oxide, endothelin.

Recibido: 15 de febrero de 2005

Aceptado: 24 de mayo de 2005

Servicio Medicina Interna
Hospital Calderón Guardia

Abreviaturas: HTA, T hipertensión arterial; All, angiotensina II; NO, óxido nítrico; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; SRA, sistema renina angiotensina aldosterona; ECA, enzima convertidora de angiotensina; IAM, infarto agudo al miocardio.

Correspondencia:
Eduardo Fiedler-Velásquez
Hospital Calderón Guardia
Correo electrónico:
ferc015@racsa.co.cr

ISSN 0001-6002/2005/47/3/109-117
Acta Médica Costarricense, ©2005
Colegio de Médicos y Cirujanos

Generalidades y epidemiología

La hipertensión arterial esencial (HTA) se ha transformado en los últimos años en un verdadero problema de salud pública. Actualmente se define HTA en los adultos mayores de 18 años de acuerdo a las directrices del Séptimo Reporte del Comité Nacional Conjunto (JNC VII, cuadro 1)¹. Sin embargo, hay algunas diferencias cuando se comparan con las guías europeas (cuadro 2)².

Se estima que a nivel mundial hay cerca de 1,000 millones de personas afectadas por HTA y que la enfermedad afecta a 1 de cada 4 adultos mayores de 18 años en la población estadounidense³. En 1994 se estimaba que habían 50 millones de personas con HTA en los Estados Unidos. Sin embargo, de acuerdo a datos del (NHANES III) para el año 2002 ahora son 65 millones de personas, un aumento en la prevalencia de un 31.3 %⁴. En un reporte reciente de Kearney y colaboradores para el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de los Institutos Nacionales de Salud (NHLBINIH) después de revisar y agrupar por regiones los reportes de diferentes países se estima que en el año 2000 un 26.4 % de la población mundial

tenía HTA, afectando a ambos géneros en forma muy similar, y se espera que para el año 2025 el 29.2 % de la población mundial tendrá HTA lo que significará un incremento del 60.0 % de personas con HTA (cuadro 3) ⁵. En series epidemiológicas se determina que la prevalencia de la enfermedad es mayor entre las personas de la raza negra y los individuos mayores, especialmente entre las mujeres, aproximadamente 35 millones de mujeres y 30 millones de hombres tienen HTA en los Estados Unidos.

En Costa Rica la prevalencia de la enfermedad no está bien definida y son pocos los estudios que se han publicado. En un estudio realizado por Arguedas y colaboradores en 1979 (Epidemiología de la hipertensión arterial en Costa Rica. Estudio cooperativo 1976-1979; manuscrito no publicado,) se estableció que la prevalencia era de un 9.0 %, lo

Cuadro 1. Definición de Hipertensión Arterial de acuerdo al JNC VII¹*		
Clasificación de Presión Arterial	PA sistólica (mmHg)	PA diastólica (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pre-Hipertensión	120 – 139	80 – 89
Estadio 1	140 – 159	90 – 99
Estadio 2	≥ 160	≥ 100
Diabéticos +	≥ 135	≥ 85

Establecida para adultos mayores de 18 años de ambos sexos
+ Definido para diabéticos tipo 1 y tipo 2.

Cuadro 2. Guías Europeas para definición, clasificación y estadios de riesgo cardiovascular en hipertensión arterial					
Otros factores de riesgo e historia de enfermedad	Normal PAS 120 - 129 PAD 80 - 84	Normal Alta PAS 130 - 139 PAD 85 - 90	Grado 1 PAS 140 - 159 PAD 90 - 99	Grado 2 PAS 160 - 179 PAD 100 - 109	Grado 3 PAS ³ 180 PAD ³ 110
No factores de riesgo	Riesgo Promedio	Riesgo Promedio	Riesgo Agregado Bajo	Riesgo Agregado Moderado	Riesgo Agregado Alto
1 – 2 factores	Riesgo Agregado Bajo	Riesgo Agregado Bajo	Riesgo Agregado Moderado	Riesgo Agregado Moderado	Riesgo Agregado Muy Alto
3 o más factores de riesgo o LOB+ o DM&	Riesgo Agregado Moderado	Riesgo Agregado Alto	Riesgo Agregado Alto	Riesgo Agregado Alto	Riesgo Agregado Muy Alto
Condiciones Clínicas Asociadas	Riesgo Agregado Alto	Riesgo Agregado Muy Alto	Riesgo Agregado Muy Alto	Riesgo Agregado Muy Alto	Riesgo Agregado Muy Alto

+ LOB: Lesión a órgano blanco
& DM: Diabetes mellitus

que significaba que había un total 86,070 costarricenses hipertensos a esa fecha. En el estudio de la población de Zarcero realizado también por Arguedas y colaboradores ⁶ realizado en la misma fecha se estableció la prevalencia en un 24.8 %, datos muy diferentes a los del estudio anterior y no se dan explicaciones sobre estas diferencias.

Es muy importante mencionar que en ambos estudios realizados por Arguedas se tomaron como referencia las cifras establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que definían HTA a las personas con cifras mayores de 160 mmHg de presión arterial sistólica y de 95 mmHg de presión arterial diastólica. Considerando actualmente las cifras que definen la enfermedad es de esperar que la prevalencia sea mucho mayor de lo que fue reportado.

En 1999, Laclé reporta en un estudio en el cantón de Desamparados una prevalencia de un 15.4 % en personas mayores de 15 años definiendo a HTA con cifras mayores de 140/90 ⁷.

En 1989 Ulate-Montero en una muestra de 934 niños y adolescentes de 6 a 16 años de seis instituciones educativas de Heredia y San José, reporta que la prevalencia de HTA en esta población es de 5.1% de acuerdo al percentilo 95 ajustado para género y edad y de un 3.4 % de acuerdo a criterios de definición de HTA publicados en 1980 por Muñoz y colaboradores ^{8,9}.

La situación a futuro es más pesimista y preocupante cuando se establece el riesgo a largo plazo de desarrollar y sufrir HTA. En un estudio prospectivo de una cohorte de

Cuadro 3. Impacto global de hipertensión arterial en la población adulta y número total estimado de adultos con hipertensión arterial

Año	Total, % (95 % CI)	Hombres, % (95 % CI)	Mujeres, % (95 % CI)
2000	26.4 (26.0 – 26.8)	26.6 (26.0 – 27.2)	26.1 (25.5 – 26.6)
2025	29.2 (28.8 – 29.7)	29.0 (28.6 – 29.4)	29.5 (29.1 – 29.9)
			n (95 % CI)
Número total mundial en el 2002			972 millones (957 – 987)
Número total en países económicamente desarrollados en el 2000			333 millones (329 – 336)
Número total en países en vías de desarrollo en el 2000			639 millones (625 – 654)
Número total estimado mundial en el 2025			1560 millones (1.54 – 1.58)
En el año 2002 casi 1/6 de la población mundial se encuentra afectada por hipertensión arterial y se estima que para el año 2025 habrá un incremento del 60 % del número total de personas con la enfermedad. ⁵			

1,298 participantes con edades que oscilaban entre los 55 y 65 años de edad y que se encontraban libres de HTA al inicio del estudio, se determinó que su riesgo residual para desarrollar HTA en cualquier momento de la vida fue de un 90 %¹⁰. Ante este reporte, deberá esperarse un aumento sustancial e importante de las personas con HTA, no solamente por el incremento en la expectativa de vida de la población sino también por el riesgo desarrollar la enfermedad.

Ahora es bien reconocido que esta es una enfermedad que afecta no solamente a los adultos, sino que también a los niños y adolescentes.

Estudios epidemiológicos han determinado que existe un vínculo entre la elevación de la presión arterial en niños y adolescentes y el riesgo de desarrollar HTA en la edad adulta^{11,12}. Aunque en este grupo es más frecuente encontrar HTA por causa secundaria, también se presenta HTA esencial y se considera que la prevalencia de la enfermedad está incrementándose en niños, pero especialmente entre el grupo de los adolescentes. Los reportes epidemiológicos aportan valores de prevalencia muy variables. En datos revisados por Rosner y colaboradores de 1978 a 1991 se lograron obtener las cifras de la presión arterial sistólica (PAS) en 47,196 niños y presión arterial diastólica (PAD) en 38,184 tomando en cuenta el quinto ruido de la fase de Korotkoff y se demostró una prevalencia general de 4.4 % de acuerdo a la PAS y de 3.2 % para la PAD¹³. En otro grupo de niños de 10 a 15 años de edad que cursaban entre el 5^o y 8^o año de escuela de las escuelas públicas de Saint Paul y Minneapolis, se obtuvo el nivel de presión arterial de

14, 686 sujetos de ambos géneros (3,394 de raza negra y de 11,292 de raza blanca), se reporta una prevalencia general de 2.7 % y 2.0 % de acuerdo a la PAS y PAD. En este mismo reporte se determinó que la prevalencia global de HTA sistólica es ligeramente mayor y la prevalencia de HTA diastólica era ligeramente menor en comparación a los datos de 1987¹⁴.

En recomendaciones actuales la Sociedad Americana del Corazón (AHA) está siguiendo las directrices del Segundo Grupo de Trabajo del Instituto Nacional del corazón, pulmón y sangre (NHLBI) sobre presión arterial en donde se establece que a todos los niños mayores de 3 años se les debe de medir la presión arterial durante cualquier evaluación rutinaria. Incluso el Programa de Educación Nacional sobre Hipertensión Arterial (NHBPEP) recomienda que se utilicen los estándares de presión arterial de acuerdo a edad, género y talla en niños mayores de 1 año y en adolescentes. Se hace notar en la recomendación específica que la toma de la presión arterial no es diferente a la establecida en adultos y por lo tanto debe de realizarse con un esfigmomanómetro de mercurio o con uno aneroides bien calibrado y que debe de tomarse la presión arterial en el brazo derecho, con el niño sentado y con el brazo descansando sobre una superficie sólida que se encuentre a nivel del corazón¹⁶.

Está muy bien definido que bajar las cifras de presión arterial ya sea por medio de drogas antihipertensivas o por cambios en el estilo de la vida, disminuye significativamente la mortalidad y la morbilidad de origen cardiovascular.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que tanto la PAS como la PAD tienen una asociación estadística continua y fuertemente positiva con el estado de la enfermedad cardiovascular y de que existe riesgo cardiovascular a lo largo de cualquiera de los niveles de presión arterial ^{17,18}.

Strandberg observó a 3,267 hombres previamente sanos durante un período de 32 años y durante todo ese tiempo, la relación entre PAS y mortalidad se incrementó a partir del rango de 131-140 mmHg. En este estudio hubo 701 muertes, 234 (33.4 %) debidas a enfermedad arterial coronaria, 49 (7.0 %) a eventos vasculares cerebrales, 42 (6.0 %) a otras causas cardiovasculares y 204 (29.1 %) correlacionadas a cáncer ¹⁹.

En el estudio Tratamiento Óptimo de la Hipertensión (HOT), 18,790 sujetos fueron asignados a alcanzar diferentes cifras de PAD. 6,262 sujetos a ≤ 80 mmHg, 6,264 a ≤ 85 y 6,264 ≤ 90 mmHg respectivamente. Se determinó que la menor incidencia de eventos cardiovasculares ocurre con cifras de PAD menores de 82 mmHg y que el menor riesgo de mortalidad cardiovascular se obtiene con cifras de PAD menores a 86.5 mmHg ²⁰. Antes de la nueva clasificación del JNC VII se utilizaba la clasificación del JNC VI ²¹ en donde se establecían diferentes categorías. En un análisis de 6,859 sujetos no hipertensos (3,892 mujeres y 2,967 hombres) catalogados como portadores de presión normal alta, Vasan y colaboradores establecen que la incidencia acumulada de enfermedad cardiovascular a los 10 años en todas las personas de 35 a 64 años es de 4.0 % para las mujeres y de 8.0 % para los hombres y para los sujetos mayores (aquellos de 65 a 90 años) es de 18.0 % para las mujeres y 25.0 % para los hombres ²². Pareciera por lo tanto que para no incrementar la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular deben de mantenerse cifras de presión arterial más bajas de lo que actualmente están definidas como normales y se viene a confirmar que entre más baja se mantenga la presión arterial en los sujetos afectados por la enfermedad, menor es la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Ante esta evidencia cabe entonces preguntarse qué es presión arterial normal. Un metanálisis de 61 estudios observacionales prospectivos evaluó los registros individuales de 958,074 participantes. Basados en 56,000 muertes vasculares durante el período de seguimiento de 12.7 millones de personas-año, los autores de los estudios colaborativos prospectivos concluyen que la presión arterial normal debe ser de 115/75 o menos, ya que por debajo de estas cifras no hay correlación con mortalidad cardiovascular. Observaron además personas de edad media (40-69 años) que tienen un incremento de 20 mmHg en la PAS y de 10 mmHg de la PAD, experimentan un incremento de dos veces en el riesgo de muerte por evento vascular cerebral o por enfermedad coronaria ²³. Es de notar que este es el metanálisis más grande de su tipo que se ha realizado a la fecha.

Se conoce de las variaciones geográficas de la enfermedad vascular y su comportamiento y los factores de riesgo asociados en diversas partes del mundo. Se compararon las diferentes prevalencias en 6 países europeos con los de Norteamérica y se observó que la prevalencia es mayor en Alemania (55.0 %), Finlandia (49.0 %), España (47.0 %), Suecia (38.0 %) e Italia (38.0 %) comparados con Estados Unidos (28.0 %) y Canadá (27.0 %) respectivamente ²⁴.

A pesar de las diferentes cifras en prevalencia de HTA que se reportan tanto en niños, adolescentes y adultos, lo cierto es que esta enfermedad no es exclusiva de ningún grupo ni género en particular, de que existe un aumento en la prevalencia a nivel mundial y que intervenir terapéuticamente es una conducta médica adecuada, y que en un futuro no muy lejano, debemos esperar que el número de personas afectadas por la enfermedad se incremente en forma muy importante.

Genes e hipertensión arterial

La diversidad y variabilidad genética es un principio fundamental e implica diferentes susceptibilidades frente a los interminables estímulos externos e internos, así como su respuesta frente a la enfermedad. La presión arterial está regulada por un complejo sistema de procesos que influyen no solamente sobre el gasto cardíaco, sino también sobre el volumen de eyección, la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares periféricas y la capacitancia venosa ²⁵. Desde los aportes de Furchgott ²⁶, Palmer y Moncada ²⁷ en la década de los 80 sobre el papel del óxido nítrico en el fenómeno de relajación vascular se ha progresado mucho sobre la comprensión de la fisiología normal del vaso sanguíneo y su relación como órgano rector y blanco de múltiples condiciones clínicas. A diferencia de enfermedades genéticas típicamente definidas y caracterizadas por la presencia o ausencia de un gen específico, en la HTA se han demostrado la presencia de polimorfismos moduladores de diferentes funciones. Se han estudiado los polimorfismos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA), que constituyen el grupo más estudiado tanto *in vivo* como *in vitro* y se ha sugerido que existe una relación entre las funciones vasculares y la variabilidad genética de este sistema (Cuadro 4). Además, se han estudiado los polimorfismos del sistema de endotelina, óxido nítrico-cGMP (NO-cGMP) y sistemas oxidativos (NADPH oxidasa). En todas estas circunstancias se ha logrado documentar asociación con enfermedad debido a la alteración en la expresión genética y la modificación de la información para el funcionamiento del vaso sanguíneo.

Cuadro 4. Ejemplos de polimorfismos genéticos implicados en la regulación del tono vascular.

Función	Polimorfismo	Fenotipo
Sistema adrenérgico		
Alfa-2B	Delección	Aumento de eventos coronarios
Alfa-1	Mutación/Gly 16	Aumento hipertensión en pacientes diabéticos
Beta-2	Mutación/Arg492	Sin relación con eventos cardiovasculares
NADPH oxidasa	C242T	Aumento del riesgo de enfermedades cerebrovasculares
eNOS (NOS III)	Glu298Asp	Disfunción endotelial?
ECA	Delección	Aumento de contractilidad a la adrenalina Aumento de la actividad de la ECAQ Aumento de contractilidad Aumento riesgo enfermedades cardiovasculares
Angiotensinógeno	M235T	Aumento de niveles plasmáticos de angiotensinógeno
Preproendotelina	Lys198Asn	Aumento de la contractilidad
Condiciones genéticas que por mutaciones, delecciones o sustituciones sobre un gen específico que controlan la reactividad vascular y su efecto en estudios clínicos. A pesar de que se han descrito muchos otros polimorfismos, se anotan los que se han demostrado que influyen claramente en la homeostasis vascular. (Adaptado de Henrion29) NADPH : Nicotín adenín dinucleótido. eNOS : Oxido nítrico sintetasa endotelial ECA : Enzima convertidora de angiotensina		

Angiotensina II

La AII, cuyo efecto principal es aumentar la amplificación del tono contráctil vascular, participa activamente en fenómenos relacionados con el crecimiento celular, hipertrofia muscular, inducción inflamatoria, oxidación lipoproteica, fibrosis intersticial y activación plaquetaria entre otros²⁸⁻³¹. El polimorfismo más estudiado es el de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en sus formas de inserción o delección. Se ha demostrado que cuando existe sobre-expresión del gen que controla la actividad de la ECA y consecuentemente AII, hay un aumento plasmático y cardíaco de la actividad de la ECA³² una mayor respuesta contráctil de la arteria mamaria interna frente a Angiotensina I *in vitro*^{33, 34}, e incremento en el grosor de la pared carotídea³⁵. Asimismo los efectos inflamatorios, mitogénicos, oxidativos y apoptóticos se ven exacerbados cuando se incrementa la actividad de la ECA^{36, 37}. Después de la descripción Rigat³⁸ en 1990 de un polimorfismo inserción/delección para el gen de la ECA se conoce ahora que los niveles de la ECA son mayores en individuos homocigotos para el alelo D e intermedios en los sujetos heterocigotos. Este alelo ha sido asociado con diversas condiciones mórbidas en los que el SRA está involucrado, incluyendo infarto agudo al miocardio (IAM) en personas de bajo riesgo, hipertrofia ventricular izquierda y progresión de nefropatía diabética^{39, 40}. Sin embargo, este polimorfismo no ha sido asociado consistentemente con el desarrollo de HTA, prevalencia de enfermedad coronaria, extensión de la enfermedad coronaria o IAM⁴¹.

En una muestra de 1109 mujeres gemelas dizigóticas del Reino Unido estudiadas por ampliación genómica por deLange y colaboradores se logró replicar un vínculo en el cromosoma 11 que influencia el control de la presión arterial sistólica y diastólica, pero más la sistólica, sugiriendo que puede ser un candidato genético potencial para explicar la influencia que ejerce no solamente la herencia sino el medio ambiente y el estilo de vida en el control de la presión arterial⁴².

A pesar de todos los efectos que se han reconocido que tiene AII sobre el vaso sanguíneo, aún no se ha logrado aclarar la forma en que las diversas expresiones genéticas interactúan con la herencia, el medio ambiente, la dieta y el estilo de vida para iniciar el proceso de enfermedad. Esperamos que en un futuro todas estas dudas se aclaren, especialmente con los estudios actuales que se realizan en el genoma humano.

Óxido Nítrico

La síntesis de ON (óxido nítrico) en el endotelio vascular es esencial para la regulación del tono vascular y el control de la presión arterial tanto en animales como en seres humanos. Se ha logrado demostrar que ocurre HTA esencial 3.8 veces más frecuente en personas menores de 50 años que tienen dos o más parientes de primer grado que han desarrollado HTA antes de los 55 años, y los hijos de sujetos hipertensos tienen reducida la respuesta vasodilatadora

estimulada por acetilcolina, sugiriendo que hay una importante contribución genética al desarrollo de la enfermedad y que la síntesis y vía metabólica del NO se encuentra alterada ⁴³ por lo que la vasodilatación dependiente del endotelio puede verse afectada por los polimorfismos. Existe una intrincada relación entre el óxido nítrico, el stress oxidativo, AII, inflamación vascular y factores de riesgo, y a la fecha no se han logrado aclarar muchos de los aspectos involucrados en la génesis de la enfermedad hipertensiva y la respuesta hipertensiva vascular (Figura 1) ⁴⁴⁻⁴⁶. Factores genéticos, humorales y hemodinámicos se conjugan para generar de diversas formas una mayor actividad de la

NADPH oxidasa produciendo mayor cantidad de radicales libres de oxígeno, peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y disminuyendo la cantidad disponible de óxido nítrico para inducir disfunción endotelial e hipertrofia de la media del vaso (figura 2). Se han planteado en múltiples publicaciones que el control genético de la vía metabólica del ON y la mutación y varianza de los genes que controlan esta vía, están directamente involucradas en el desarrollo de HTA y otras complicaciones de tipo cardiovascular. El metabolismo del oxígeno celular genera especies de oxígeno potencialmente deletéreas, el riñón y la vasculatura son fuentes importantes de actividad de la NADPH, que bajo

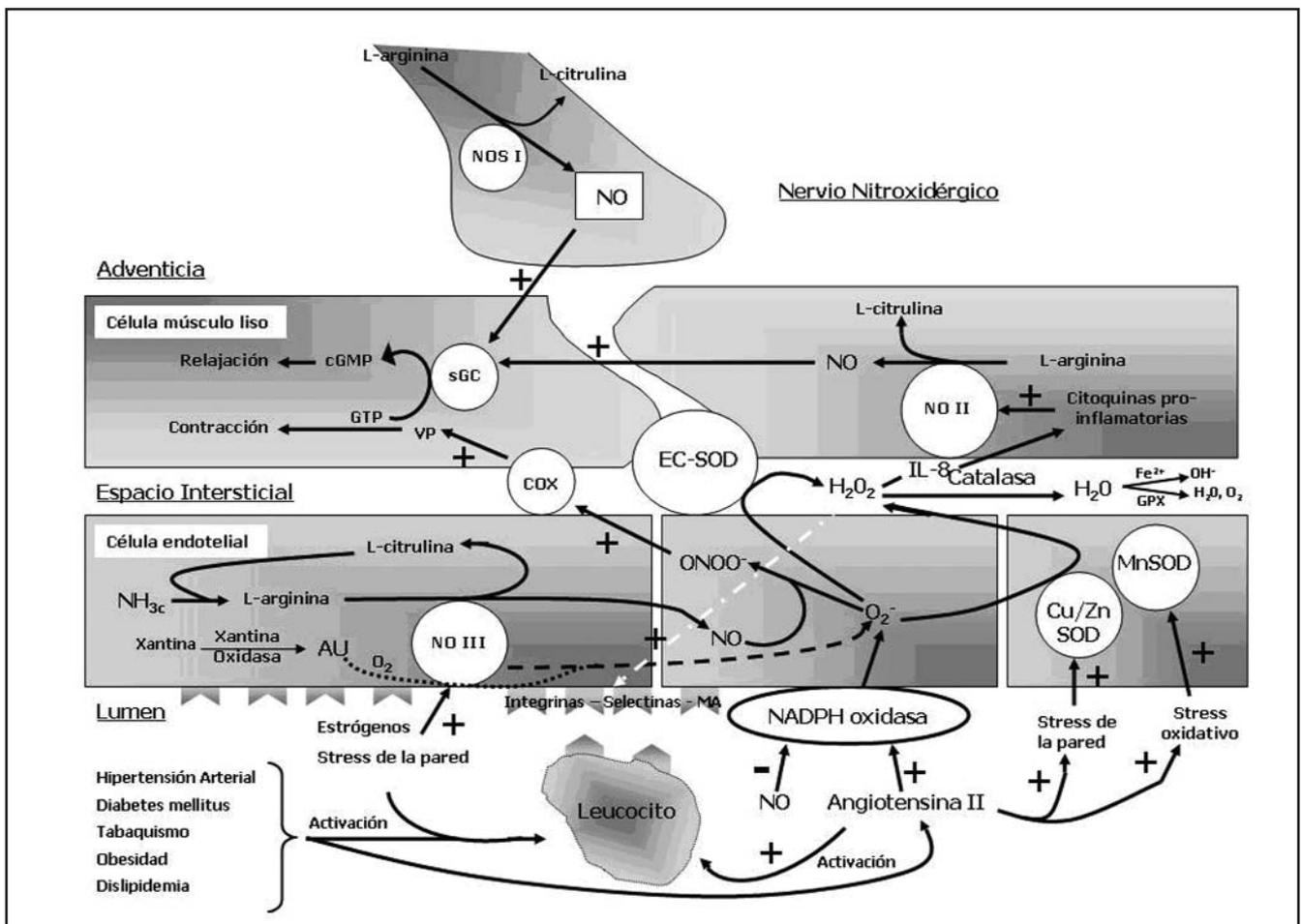


Figura 1. Relación entre óxido nítrico, anión superóxido, oxidación e inflamación vascular

Algunas de las interacciones complejas involucradas en la regulación del balance óxido nítrico (NO) y anión superóxido (O_2^-) en el vaso sanguíneo y su relación con algunos de los fenómenos inflamatorios desencadenados por factores de riesgo. Las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD, catalasa) previenen el stress oxidativo. El NO actúa a través de mecanismos dependientes e independientes de transcripción para prevenir la adhesión leucocitaria, plaquetaria y la inflamación vascular. El peróxido de hidrógeno con su poder oxidante, estimula la mayor expresión y actividad de integrinas, selectinas y moléculas de adhesión de la célula endotelial, facilitando la adhesión y migración de células inflamatorias. El ácido úrico cuando interactúa con el oxígeno produce mayor cantidad de radicales libres de oxígeno y el agua libre cuando entra en contacto con el hierro genera radicales hidroxilo. Los factores de riesgo producen activación de enzimas que incrementan la producción de grandes cantidades de anión superóxido. NOS I: Óxido nítrico sintetasa neuronal. NOS II: óxido nítrico sintetasa inducible. NOS III: óxido nítrico sintetasa endotelial. EC-SOD: superóxido dismutasa extracelular. MN-SOD: superóxido dismutasa manganésica. Cu/Zn SO: superóxido dismutasa cobre/zinc. SGC: guanilato ciclasa soluble. ONOO⁻: peroxinitrito. H_2O_2 : peróxido de hidrógeno. GTP: guanosin-5-trifosfato. COX: ciclooxigenasa. MA: moléculas de adhesión VP: prostanoideos vasoconstrictores. AU: ácido úrico. GPX: glutatión peroxidasa Adaptado de McIntyre M y Granger ^{44, 45}

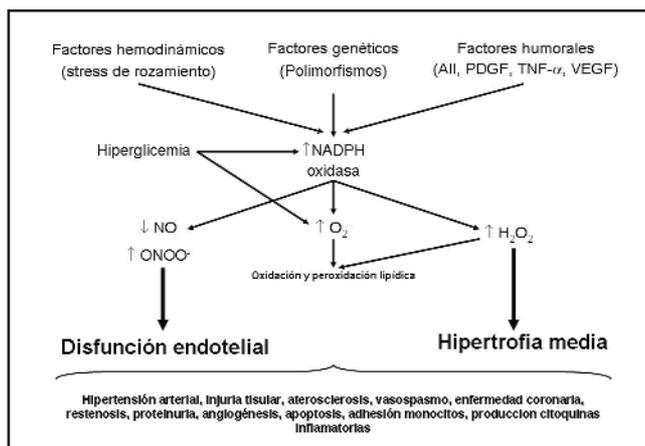


Figura 2. Relación entre factores genéticos, hemodinámicos y humorales y la inducción de O $_2^-$

La activación de la NADPH genera cambios y consecuencias en diferentes condiciones, particularmente en HTA. Pueden estar involucrados cambios genéticos en la modulación de la expresión de los componentes del sistema NADPH. Se disminuye la biodisponibilidad del NO debido a una mayor actividad de la NADPH que genera anión superóxido formando un círculo vicioso que produce finalmente un desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Finalmente sobreviene disfunción endotelial. Los factores de crecimiento interactúan con radicales libres de oxígeno para inducir no solamente disfunción endotelial sino también crecimiento celular e hipertrofia de la media del vaso.

All: Angiotensina II PDGF: Platelet derived growth factor (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) TNF- α : Tumor necrosis factor α (factor de necrosis tumoral) VEGF: Vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento derivado del endotelio vascular) NO: Óxido nítrico ONOO $^-$: Peroxinitrito O $_2^-$: Radical libre de oxígeno, anión superóxido H $_2$ O $_2$: Peróxido de hidrógeno. Adaptado de Zalba y colaboradores.⁴⁶

condiciones patológicas juega un papel importante en la disfunción renal y el daño vascular. Miyamoto y colaboradores estudiaron una población de 879 sujetos de las ciudades de Kyoto y Kumanoto (240 y 223 normotensos y 218 y 187 hipertensos respectivamente) demostrando que al menos en esa población existe una variante de codificación del gen eNOS/Glu298Asp (óxido nítrico sintetasa endotelial/glutamina298aspartato) que muestra una fuerte asociación con HTA, sugiriendo de que se trata de un factor genético de susceptibilidad para el desarrollo de HTA⁴⁷.

Lacy y colaboradores examinaron el papel de la herencia que tiene la producción de peróxido de hidrógeno (H $_2$ O $_2$) en una cohorte familiar de 236 sujetos con hipertensión y lograron determinar que la producción de H $_2$ O $_2$ se correlaciona con la actividad de la renina plasmática, sugiriendo que hay una importante interacción entre los niveles circulantes de radicales de oxígeno y el sistema renina-angiotensina. Además, lograron demostrar que la producción de H $_2$ O $_2$ se correlaciona negativamente con la contractilidad cardíaca y la función renal y hasta un 35.0 % de

la varianza observada en la producción de H $_2$ O $_2$ podría ser atribuida a factores genéticos, sugiriendo que hay un componente hereditario que determina la lesión a órgano blanco en HTA⁴⁸.

Endotelina

De todas las sustancias vasoconstrictoras probablemente la endotelina sea la más potente. Ahora se reconocen factores que estimulan la mayor liberación de endotelina tales como niveles elevados de LDL oxidados, hiperglicemia, deficiencia estrogénica, obesidad, uso de cocaína, edad y factores procoagulantes tales como la trombina, sin dejar de mencionar a factores de crecimiento, citoquinas y moléculas de adhesión⁴⁹.

Se ha descrito un polimorfismo de la preproendotelina-1 (transversión G/T en la posición 595 y una transversión Lys/Asn en la posición 198) que va asociada con mayores niveles de presión arterial en pacientes con sobrepeso que son portadores del alelo T⁵⁰.

No está muy clara la participación de endotelina en la HTA, ya que sujetos hipertensos sal sensibles usualmente tienen bajos niveles de renina y los niveles de endotelina en el plasma responden en una forma exagerada, incrementándose después de la depleción de sodio con incremento concomitante de las catecolaminas en el plasma⁵¹. Esto sugiere una relación entre el sistema simpático, la sensibilidad al sodio y la reactividad del sistema de endotelina que podría contribuir a la elevación de la presión arterial en estos sujetos⁵².

La relación entre el sistema de endotelina y angiotensina y óxido nítrico es compleja y su participación en la fisiopatología de la HTA aún no está claramente definida. Los dos sistemas, endotelina y angiotensina, pueden actuar más bien en forma paralela que en forma lineal y esto podría tener implicaciones terapéuticas para la asociación potencial de drogas que intervengan bloqueando el sistema renina-angiotensina y bloqueadores del receptor de endotelina. Esto podría finalmente resultar en una mayor reducción de la presión arterial al bloquear a los dos sistemas vasoconstrictores más potentes conocidos a la fecha y podría tener una eventual repercusión benéfica en el daño y lesión a órgano blanco inducido por HTA.

El fenotipo final de hipertensión arterial podría ser similar entre las personas, pero las determinantes hereditarias subyacentes para la elevación de la presión arterial puede que sean poligénicas y heterogéneas. Las antiguas teorías de que la génesis de la HTA reside en el control renal inadecuado del volumen sanguíneo, del agua y del sodio y en el desbalance de los mecanismos de control autonómico y cardíaco, han pasado a la historia con las evidencias y

teorías modernas de que esta es una enfermedad propia del endotelio vascular con un fuerte trasfondo genético. Aunque aún no se han logrado dilucidar cuáles son todas esas determinantes e interacciones, cada día se encuentran otros genes, moléculas y sustancias involucradas no solamente en el control de la presión arterial, sino también con la aparición y severidad de la enfermedad y lesión a órgano blanco.

La literatura a lo largo del tiempo y a la fecha ha logrado establecer que la HTA es un trastorno con un rasgo genético múltiple que resulta de una compleja interacción entre el medio ambiente y la herencia, lo que hace más difícil comprender la etiopatogenia de esta enfermedad. Se espera que con el estudio detallado del genoma humano puedan aclararse muchas de las dudas que existen actualmente y que finalmente pueda encontrarse el o los genes involucrados no solamente en la génesis de la HTA sino también en el desarrollo de la enfermedad, lesión a órgano blanco y complicaciones de la misma. Esta comprensión genética finalmente puede ofrecer nuevas alternativas de tratamiento que realmente libren al ser humano de sufrir HTA y sus complicaciones.

Abstract

It is considered actually that high blood pressure represents a real public health problem. It is estimated that 1/6 of the world have high blood pressure and in some susceptible populations the prevalence it's as high as much as 1 of 4 adults over 18 years old suffers from high blood pressure. In Costa Rica the situation is not different of what happens worldwide and is estimated that 15.0 % of the costarrican population have high blood pressure although the prevalence data are not actualized. The pathogenesis of essential high blood pressure remains unclear and the hypothesis that their origins were on the kidney and the heart are no longer valid because actual evidence demonstrates that this is a disease of the vascular endothelium where genetic, ambiental, humoral and inflammatory factors of the blood vessels induce vascular dysfunction. We discuss epidemiologic and genetic factors emphasizing on the pathogenic role of the angiotensin II, nitric oxide and endothelin genes.

Referencias

1. Joint National Comitee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 289; 19: 2560 - 2572
2. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011 - 1053
3. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Rocella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hipertensión in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60 – 69
4. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Rocella E, Sorlie P. The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000. *A Rising Tide*. *Hypertension* 2004; 44: 398 - 404
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217 – 23.
6. Arguedas-Chaverri C, Vargas-Martínez H, Soto-Arroyo VM, Vargas-Sánchez YM, Vega Méndez MA. Estudio de la prevalencia de hipertensión arterial en Zarcero de Alfaro Ruiz, provincia de Alajuela. *Act Med Cost* 1982; 25: 315 – 321.
7. Laclé-Murray, A. Diagnóstico y control de la hipertensión arterial en el adulto mayor (comparación urbana/rural) *Acta Méd Costarric* 1999; 41:15-21.
8. Ulate-Montero, G. Valores de presión arterial en una muestra de niños y adolescentes del valle central de Costa Rica. *Acta Méd Costarric* 1989; 33:83 – 88.
9. Muñoz S, Muñoz H, Zambrano F. Blood pressure in a school age population. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:623 – 632.
10. Vasan RS, Beiser A, Larson M, Kannel W, D'Agostino R, Levy D. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003 – 1010.
11. Luepker RV, Jacobs DR, Prineas RJ, Sinaiko AR. Secular trends of blood pressure and body size ina multi-ethnic adolescent population: 1986 – 1996. *J Pediatr* 1999; 134: 668 – 74.
12. Buzzard CJ, Lipshultz SE. High blood pressure in infants, children, and adolescents. In Hoekelman RA, editor. *Primary pediatric care*. 4th ed. St Louis: Mosby; 2001. p. 1142 – 9.
13. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1007 – 1019.
14. Adrogué H, Sinaiko AR. Prevalence of Hypertension in Junior High School-Aged Chindren: Effect of New Recommendations in the 1996 Updated Task Force Report. *Am J Hypertens* 2001; 14: 412–414.
15. Williams ChL, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberg J, Paridon S, Bazzarre T. A Statement for Health Proffesionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143 – 160.
16. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598 – 615.
17. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAM* 1996; 275: 1571 – 6.
18. van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in differents parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342: 1 – 8.

19. Strandberg TE, Salomaa VV, Vanhanen HT Pitkälä K. Blood pressure and mortality during a 32-year-follow-up. *J Hypertens* 2001; 19: 35 – 39.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755 – 62.
21. Joint National Comitee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JNC VI. Arch Intern Med* 1997; 155: 2413 – 46.
22. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291 – 7.
23. 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* 2002; 360: 1903 – 1913.
24. Wolf-Maier, K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 298: 2363 – 2369.
25. Bakris GL, Mensah GA. Pathogenesis and Clinical Physiology of Hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2003; 28: 137 – 155.
26. Furgehtott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation or arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373 – 386.
27. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium – derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524 – 526.
28. Lyons D, Webster J, Benjamin N. Angiotensin II. Adrenergic sympathetic constrictor action in humans. *Circulation* 1995; 91: 1457 – 1460.
29. Henrion D, Laher I, Laporte R, Bevan JA. Angiotensin II amplifies arterial contractile response to norepinephrine without increasing Ca⁺⁺ influx: role of protein kinase C. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 835 – 40.
30. Gaedeke J, Noble N, Border W. Angiotensina II e insuficiencia renal progresiva. *Curr Hypertens Repor Ed Esp* 2003; 2: 47 – 52.
31. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Estaban V, Suzuki Y, Mezzano S, Plaza JJ, Egido J. Role of the Renin-Angiotensin System in Vascular Disease. Expanding the Field. *Hypertension* 2001; 38: 1382 – 1387.
32. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GAJ et al. Angiotensin-converting-enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387 – 1388.
33. Ueda S, Elliot HL, Morton JJ, Connel JMC. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 1995; 25: 1266 – 1269.
34. Castellano M, Muiasan ML, Rizzoni D, Beschi M, Pasini G, Cinelli A et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population. The Vobano Study. *Circulation* 1995; 91: 2721 – 2724.
35. Chadwick IG, O'Toole L, Morice AH, Wilfred YW, Jackson PR, Ramsay LE. Pressor and hormonal responses to angiotensin I infusion in healthy subjects of different angiotensin-converting enzyme genotypes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 485 – 489.
36. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 321 – 329.
37. Zhou M-S, Schulman I, Raij L. Nitric Oxide, Angiotensin II and Hypertension. *Sem in Nephrol* 2004; 24: 366 – 378.
38. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343 – 1346.
39. Sharma P, Fatibene J, Ferraro F, Jia H, Monteith S, Brown C et al. A genome-wide search for susceptibility loci to human essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 1291 – 1296
40. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlöf B, Deanfield J et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl): 1L-20L
41. Pfohl M, Koch M, Prescod S, Haase KK, Haring HU, Karsch KR. Angiotensin I-converting enzyme polymorphism, coronary artery disease and myocardial infarction: an angiographically controlled study. *Eur Heart J* 1999; 20: 1318 – 1325
42. de Lange M, Spector T, Andrew T. Genome-wide scan for blood pressure suggest linkage to chromosome 11, and replication of loci on 16, 17, and 22. *Hypertension* 2004; 44: 872 – 877
43. Williams RR, Hunt SC, Hasstedt SJ, Hopkins PN, Wu LL, Berry TD, Stults BM, Barlow GK, Schumacher MC, Lifton RP, Lalouel JM. Are the interactions between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? *Hypertension* 1991; 18(suppl I): I29 – I37
44. McIntyre M, Bhor D, Dominiczak A. Endotelial function in hipertensión. The role of the superoxide anion. *Hipertensión* 1999; 34: 539 – 545
45. Granger DN, Vowinkel T, Petnehazy. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43: 924 - 031
46. Zalba G, San José G, Moreno M, Fortuño M, Fortuño A, Beaumont F, Diez J. Oxidative stress in arterial hypertension. Role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension* 2001; 38: 1395 - 1399
47. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M et al. Endotelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hipertensio. *Hypertension* 1998; 32: 3-8
48. Lacy F, Kailasam MT, O'Connor DT, Schimd-Schöenbein GW, Parmer RJ. Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension. Role of heredity, gender and ethnicity. *Hypertension* 2000; 36: 878 – 884
49. Lüscher T, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circ* 2000; 102: 2434 - 2440
50. Tiret L, Poirier O, Hallet V, et al. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension* 1999; 33: 1169 – 74
51. Schiffrin E. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension* 1999;34:876 – 881.
52. Elijovich F, Laffer CL, Gavras H, Bresnahan MR, Schiffrin EL. Regulation of plasma endothelin by SALT in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1075. Abstract