

Aspectos moleculares en hipertensión arterial sistémica: aplicaciones en la práctica clínica

Eduardo Meaney*

Resumen

Se revisan algunos de los aspectos genéticos de la enfermedad hipertensiva y los beneficios del estudio de los mecanismos genéticos en el manejo clínico de la hipertensión arterial sistémica. Se señalan las características de "enfermedad de la civilización" de la hipertensión, particularmente la combinación de factores patogénicos, genéticos y ambientales. Se describen los tipos de interacción entre genes y ambiente, así como los raros ejemplos de enfermedad hipertensiva monogénica. Se mencionan los genes que por su potencialidad de generar hipertensión han sido motivo de amplios estudios, señalando la dificultad de establecer las conexiones entre los polimorfismos y la hipertensión o las consecuencias y complicaciones de ellas. Se subraya la necesidad urgente de establecer la verdadera importancia de éstos y otros polimorfismos todavía desconocidos en la población mexicana.

Palabras clave: Hipertensión arterial sistémica. Genes. Polimorfismos.

Key words: Systemic Arterial hypertension. Genes. Polymorphisms.

...Yo soy yo y mi circunstancia...

José Ortega y Gasset

¿Por qué se deben estudiar los mecanismos genéticos de la hipertensión arterial sistémica?

Conocer la contribución genética en la hipertensión arterial sistémica (HAS) es un requisito indispensable para la comprensión profunda de esta entidad.¹ Por un lado,

Summary

MOLECULAR ASPECT OF SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION

Some genetic issues of hypertensive diseases are discussed, as well as some benefits of the study of these aspects in the clinical management of high blood pressure. Some characteristics of hypertension as a "civilization disease" are pointed out, particularly the combination of pathogenic genetic and environmental mechanisms. Interactions among genes and environment are described as well as rare examples of monogenic hypertension. Some genes with hypertensive action potential are mentioned. It is difficult to establish the connection among the polymorphisms and the development of hypertension or its complications and consequences. It is underlined the urgent need to establish the true importance of these already known polymorphisms, and other still undisclosed, in the Mexican population.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 170-175)

la identificación de las anomalías genéticas que contribuyen a los fenotipos hipertensivos puede señalar tempranamente a las poblaciones o a los individuos susceptibles de sufrir la enfermedad, permitiendo la implementación de las medidas preventivas adecuadas. Por otro, el conocimiento de la conexión entre las anomalías genéticas y los procesos fisiopatológicos de la enfermedad hipertensiva, permite entender mejor los complejos procesos generadores

* Coordinador de la Unidad Cardiovascular. Hospital Regional "1º de Octubre" ISSSTE. México, D.F.

Correspondencia: Dr. Eduardo Meaney. Unidad Cardiovascular, Hospital "1º de Octubre" del ISSSTE. Ave. Politécnico Núm. 1669, Col. Magdalena de las Salinas, Delegación Gustavo A. Madero, México D.F. 07300, México.
Teléfonos 10550587, fax: 57544512. @-mail: lalitimini@prodigy.net.mx

de la HAS. Es obvio que mientras mejor se conozca la biología de la enfermedad, mejor será su diagnóstico, tratamiento y profilaxis. También es importante el hecho de que es posible fundar con más racionalidad que ahora la selección de aquél o este agente terapéutico, si se devela la respuesta diferenciada a diferentes fármacos en sujetos afectados por algunos cambios genéticos. En el futuro no muy lejano, la medicina genómica resolverá de raíz muchas de las enfermedades que hoy por hoy agobian a la sociedad contemporánea, para las cuales no se tiene en el momento actual más que tratamientos paliativos no del todo satisfactorios. Finalmente, una vez conocido todo el genoma humano, cada país tiene la obligación de estudiar cuáles son los polimorfismos más comunes, a fin de diseñar las políticas adecuadas a cada situación nacional.

El 90% de las variaciones del genoma se deben a polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP*, por sus siglas en inglés),² que deben ocurrir en más del 1% de la población para que tengan importancia clínica y epidemiológica.³ Cuando estas mutaciones inducen un cambio drástico, de tipo cualitativo, en alguna función celular, muchas veces el resultado es incompatible con la vida o genera una grave enfermedad de pésimo pronóstico, como es el caso de la hipercolesterolemia familiar homocigota. Afortunadamente los polimorfismos habituales son mutaciones discretas que dan lugar a fenotipos más sutiles. Algunas veces estos cambios ocurren en la secuencia del ADN no codificador, y no tienen efecto alguno en la función orgánica; otras veces, el efecto es un cambio cuantitativo de una función normal, en más o en menos. Por ejemplo, la mayor o menor expresión del sistema noradrenérgico, del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) o de la habilidad del riñón para eliminar sodio y agua. Otras más, el fenotipo se asocia más a ciertas complicaciones que a la enfermedad en sí. Por ejemplo, en las cepas de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), hay poblaciones de animales resistentes y otras proclives al evento vascular cerebral, debido a diferentes fenotipos. Finalmente, algunos fenotipos se asocian a una mayor o menor respuesta a un agente terapéutico. Como se ve, el interés en estas cuestiones no es un divertimento intelectual, sino que sirve cumplidamente a la práctica clínica, al entendimiento de la enfermedad y a su tratamiento y prevención.

La génesis de las enfermedades de la civilización: la interacción entre genes y ambiente

Provenimos de una antiguo linaje que empezó hace millones de años, cuando la línea evolutiva de los monos se escindió y dio origen a los australopitecos, nuestros antecesores directos. Apenas hace dos millones de años aparecieron los primeros homínidos primitivos y hace 100,000 años el *Homo sapiens*. Unos y otros vivieron de la caza y la recolección durante miles de años y se adaptaron espléndidamente a la vida selvática. Pero hace 10,000 años, la introducción de la vida civilizada, la agricultura y la ganadería, cambiaron en forma drástica el estilo de vivir y de comer. Esos cambios socio-ambientales tan rápidos no han permitido la adecuación genética, proceso que lleva centenas de miles de años mediante el probado pero desesperadamente lento proceso de la selección natural. Surgen entonces enfermedades tales como la HAS, la dislipidemia, la diabetes y la aterosclerosis, entre otras, que son el resultado de la contradicción dialéctica entre lo que somos, genéticamente hablando, y el nuevo ambiente que nos induce a adoptar un conjunto de hábitos que van a contracorriente de lo que somos desde el punto de vista biológico.

Contribución de los mecanismos genéticos en la HAS

La HAS es un acabado ejemplo de estas enfermedades, cuya génesis, tal como fue descrito por el gran fisiólogo sueco Folkow,⁴ es el resultado de un complejo entramado que mezcla factores hereditarios transmitidos en múltiples genes, que afectan diversos órganos y sistemas, originando fenotipos hipertensivos sutiles, que requieren para su expresión de factores ambientales, tales como el consumo inmoderado de sal, el estrés psicosocial, el sobrepeso, el exceso del consumo de alcohol, etc. Ni los genes involucrados por un lado, ni los factores ambientales por el otro, en forma aislada pueden producir fácilmente la enfermedad. Se necesita *a fortiori* el concurso de ambos para alterar uno o varios de los mecanismos de control, con la resultante final de la HAS. El papel de la herencia en el desarrollo de la enfermedad hipertensiva ha sido establecido desde hace muchos años. La proporción en la que la variabilidad genética, es decir, los polimorfismos, participan en el desarrollo de la enfermedad fluctúa entre el 30 y el 60%.⁵ Un hipertenso de 50 años o más tiene un familiar cercano hipertenso

en el 65 ó 70% de los casos. La variable conocida como λ_s , es la estimación del riesgo relativo de HAS entre familiares cercanos de un paciente afectado de hipertensión, con respecto a la población general.⁶ La HAS ocurre más de 2 veces en personas familiares de un hipertenso, que entre personas que no tienen un familiar cercano con ese rasgo.

Interacción entre genes y ambientes en la HAS

Según Khoury⁷ existen cuatro tipos de interacción genes-ambiente, mismos que se muestran en la *Tabla I*.

El tipo I corresponde, por ejemplo, a la HAS sensible a la sal y dependiente de volumen. Ni la proclividad genética aislada o el consumo excesivo de sal por sí solo, son capaces de causar HAS. Se necesita la combinación de ambos factores para que se exprese la enfermedad.⁸ El tipo II podría ejemplificar la HAS asociada a la obesidad. La pura obesidad secundaria a dieta y sedentarismo, mediante diversos mecanismos, puede causar hipertensión, aun en ausencia de rasgos genéticos de HAS. El tipo III ejemplifica nítidamente los casos de HAS monogénica, producto de la alteración de un solo gen que regula alguna de las múltiples funciones del control de la presión arterial, por ejemplo el síndrome de

Liddle, un pseudohiperaldosteronismo dependiente de la sobreactivación del canal de Na⁺ y aumento de la reabsorción de sal. Finalmente, en el tipo IV tanto la acción de los genes como de los factores ambientales, en forma independiente puede causar la enfermedad hipertensiva. Es difícil encontrar un ejemplo de síndrome hipertensivo que siga este patrón, pero un paciente afectado por alguna enfermedad hipertensiva monogénica y que sea además extremadamente obeso podría ejemplificar esta variante de interacción en el que ambos factores genético y ambiental que por sí solos pueden producir un fenotipo patológico, asociados dan lugar a una enfermedad hipertensiva más grave.

Los raros casos de hipertensión arterial sistémica monogénica

En la *Tabla II* se muestran algunos ejemplos de enfermedades hipertensivas que son el resultado de alteraciones de un solo gen.^{3,9} En la mayor parte de estas enfermedades el trastorno genético produce una alteración fisiopatológica, generalmente en relación a la homeostasis hidrosalina renal. Además de ser infrecuentes, estas formas de HAS a menudo no son estudiadas convenientemente y sus portadores son equivocadamente asignados a la gran canasta de la hipertensión arterial esencial.

Tabla I. Interacción entre factores genéticos y ambientales.

Factores	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Genéticos solos	—	—	+	+
Ambientales solos	—	+	—	+
Genéticos + ambientales	++	++	++	++

Efecto hipertensógeno moderado (+), poderoso (++) o ausente (—)

Tabla II. Formas monogénicas de hipertensión arterial sistémica.

Síndrome	Gen(es)	Mecanismo
Pseudoaldosteronismo tipo I (síndrome de Liddle)	SCNN1 B y G	Activación del canal de Na ⁺ y excesiva reabsorción de sal
Pseudoaldosteronismo tipo II	WNK 1 y 4	Reabsorción paracelular de Na ⁺ en la nefrona distal
Bardet-Biedl, tipos 2 y 4	BBS 2 y 4	Desconocido
Exceso mineralocorticoide aparente	11- β -ketoreductasa	Activación del receptor mineralocorticoide (MR)
Aldosteronismo remediable	CYP11B2 y B1	Producción aumentada de aldosterona
Deficiencia de 17- α hidrolasa	17- α hidrolasa	Aumento del ACTH
Hipertensión autosómica dominante temprana, severamente exacerbada en el embarazo	Gene del MR	Desconocido

Los genes con potencial hipertensígeno

Una de las formas más empleadas para estudiar la contribución de las anomalías genéticas al desarrollo de una enfermedad, es seleccionar los genes involucrados en las diferentes funciones que se sabe juegan un papel en la génesis de la misma.¹⁰ Por ello, tratándose de la HAS, algunos de los genes candidatos para ser estudiados son los que tienen relación con el sistema noradrenérgico, con el eje RAA, con las proteínas G de traducción transmembranal; la alfa-aducina, componente de citoesqueleto, que está involucrada en el contacto intercelular, en el transporte iónico transmembrana, la traducción de señales y el balance de sodio;¹¹ y las proteínas que forman los canales iónicos, las bombas de cationes, los intercambiadores y los cotransportadores.⁹ Además, deben tener importancia algunos genes que producen y modulan la respuesta inmune e inflamatoria, la rigidez arterial y la resistencia a la insulina, entre otros muchos.

Habida cuenta la importancia fisiológica del eje RAA, se han estudiado los polimorfismos que afectan a sus componentes. Ya se conoce la exacta ubicación cromosómica de los genes que codifican al angiotensinógeno, a la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), al receptor AT_1 , a la sintasa de la aldosterona y al receptor mineralocorticoide.^{9,12} Unos de los primeros estudios a este respecto sugirieron que el polimorfismo M235T, donde la metionina reemplaza a la treonina en el sitio 235 del ADN del gen del angiotensinógeno, en su variedad homocigota TT, se asocia a un aumento de la concentración plasmática de angiotensinógeno y a un riesgo de HAS de casi dos veces en comparación con el otro polimorfismo homocigoto MM, en japoneses y en caucásicos, así como a un mayor riesgo de infarto del miocardio.^{13,14} El metaanálisis de Sethi¹⁵ analizó 127 estudios publicados, que engloban los datos de más de 45,000 sujetos y estudió la asociación de los polimorfismos MM, TT y MT con los niveles de angiotensinógeno, los valores de las presiones sistólica y diastólica, y el riesgo de HAS y de cardiopatía isquémica. El análisis no encontró asociación entre los polimorfismos y los niveles de presión arterial y el riesgo de cardiopatía isquémica en ningún grupo étnico, pero sí un riesgo significativo pero moderado de HAS (riesgo relativo de 1.19 en caucásicos y de 1.29 a 1.6 en asiáticos) en individuos de raza blanca y asiáticos, pero no en

negros. Un polimorfismo que ha concitado muchísimo interés es el resultante de la inserción (I) o deleción (D) de una secuencia de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen de la ECA.^{16,17} Diversos estudios han señalado resultados contradictorios en varias etnias acerca de la asociación del polimorfismo homocigoto DD con una concentración mayor de angiotensina II, más temprano inicio de la enfermedad hipertensiva, mayor grado de hipertrofia ventricular izquierda y mayor incidencia de cardiopatía isquémica y miocardiopatía dilatada primaria, entre otras consecuencias.^{18,19} En un pequeño estudio preliminar hecho en pacientes mexicanos, donde nuestro grupo colaboró con investigadores del CIMVESTAV, no se encontró relación alguna del polimorfismo DD con la HAS o diversas variables metabólicas (lípidos) y de la biología vascular (grosor de la interfase íntima-media y la rigidez arterial).

Hay en la actualidad numerosos estudios que señalan la posible relación entre los polimorfismos de dos de los genes que codifican a la subunidad β -3 de la proteína G (GNB3 y GNAS1) y la ocurrencia de HAS sensible a la sal, en blancos pero no en asiáticos.^{20,21} En ese contexto, también se ha encontrado predisposición a la HAS en sujetos que tienen polimorfismos en el gen que codifica al receptor adrenérgico β_2 .²⁰ Finalmente, existen numerosos informes en la literatura que señalan la relación entre la hipertensión sistólica dependiente de sal y el polimorfismo Gly460Trp del gen de la α -aducina^{11,22} (ADD-1), aunque algunos autores no han encontrado dicha relación en coreanos,²³ en población italiana o inglesa.²⁴

Conclusiones

No es fácil establecer las relaciones entre diversos polimorfismos y la enfermedad hipertensiva en diferentes etnias. Los estudios genéticos son costosos y requieren de un elevado número de pacientes para que sus resultados sean válidos. A menudo, los resultados son confusos o varían de población a población, a consecuencia de un diseño inadecuado o sesgo estadístico. Como sea, es una tarea impostergable en nuestro medio determinar no sólo la importancia de los polimorfismos que se han encontrado en otros grupos poblacionales, a fin de señalar si contribuyen o no a la HAS en nuestro país, sino de investigar diversos polimorfismos genéticos inéditos, entre nosotros. La conocida predisposición de nues-

tra población al síndrome metabólico, a la diabetes y a la HAS asociada a estas entidades, caracterizada por renina “normal” o “baja”, sensibilidad a la sal, y la asociación con una alta proporción de hipertrofia ventricular excéntrica, abre ricos filones de investigación que todos debemos explotar.

La famosa frase del gran filósofo español Ortega y Gasset que incluí en la página frontera de este escrito, pronunciada por supuesto para otros fines, describe a la perfección la génesis dual genética y ambiental de la HAS. **Yo soy yo y mi circunstancia** (donde el **yo** es mi esencia genética y **mi circunstancia**, es el ambiente con el que interactúan mis genes, para dar lugar a fenotipos hipertensivos). La frase de Ortega y Gasset tiene un corolario mucho menos conocido, pero igualmente valioso: **y si no la salvo**

a ella, no me salvo yo, que ayuda espléndidamente a entender la prevención de la HAS y de sus complicaciones. Poco puedo hacer en el momento actual para corregir los defectos genéticos o revertir el producto de las inexorables leyes que rigen la evolución y la adaptación de las especies. No puedo renunciar a mi herencia, a mi linaje genético. Vale decir, no puedo renunciar a mi *yo*. Pero sí que puedo modificar mi *circunstancia*. Es decir, puedo disminuir la carga biológica de la obesidad, del consumo de sal, del sedentarismo y del estrés psicosocial. Y al salvar (modificar) mi circunstancia ambiental, finalmente me salvo yo, es decir reduzco la probabilidad de desarrollar la HAS o de sufrir algunos de sus desenlaces letales o discapacitantes. Ese y no otro, es el sentido profundo de la prevención.

Referencias

- GINSBURG GS, DONAHUE MP, NEWBY LK: *Prospects of personalized cardiovascular medicine*. The impact of genomics. J Amer Coll Cardiol 2005; 46: 1615-1627.
- FORNAGE M, DORIS PA: *Use of single nucleotide polymorphisms for gene discovery in hypertension*. Curr Hypertens Rep 2000; 2: 23-31.
- DORIS PA: *Hypertension genetics, single nucleotide polymorphism, and the common disease: common variant hypothesis*. Hypertension 2002; 39: 323-329.
- FOLKOW B: *The Fourth Volhard Lecture. Cardiovascular structural adaptation: its role in the initiation and maintenance of primary hypertension*. Clin Sci Mol Med 1978; 56: 3-19.
- KATO N, JULIER C: *Linkage mapping for hypertension susceptibility genes*. Curr Hypertension Rep 1999; 1: 15-24.
- RICH N: *Linkage strategies for generically complex traits. [II. The power of affected relative sibling pairs]*. Am J Hum Genet 1990; 46: 229-241.
- KHOURY MJ, ADAMS MJ, FLANDERS WD: *An epidemiologic approach to ecogenetics*. Am J Hum Genet 1988; 42: 89-95.
- PAUSOVA Z, TREMBLAY J, HAMET P: *Gene-environment interactions in hypertension*. Curr Hypertens Rep 1999; 1: 42-50.
- TANIRA MOM, BALUSHI KA AL: *Genetic variations related to hypertension: a review*. J Human Hypertens 2005; 19: 7-19.
- KARDIA SLR: *Context-dependent genetic effects in hypertension*. Curr Hypertens Rep 2000; 2: 32-38.
- KAMITAMINI A, WONG ZYH, FRASER D, DAVIES DL, CONNOR JM, FOY CJW, ET AL: *Human α -adducing gene, blood pressure and sodium metabolism*. Hypertension 1998; 32: 138-143.
- TAKANI S, IMAI Y, KATSUYA T, OHKUBO T, TSUJI I, NAGAI K, ET AL: *Gene polymorphism of the renin-angiotensin system associates with risk for lacunar infarction. The Ohasama Study*. Am J Hypertens 2000; 13: 121-127.
- BUSJAHN A, KNOBLAUCH H, KNOBLAUCH M, BOHLENDER J, MENZ M, FAULHABER H-D, ET AL: *Angiotensin-converting enzyme and angiotensin gene polymorphisms, plasma levels, cardiac dimensions. A twin study*. Hypertension 1997; 29: 165-170.
- JEUNEMAITRE X, GIMENEZ-ROQUEPLO A-P, CÉLÉRIER J, CORVOL P: *Angiotensin variants and human hypertension*. Curr Hypertens Rep 1999; 1: 31-41.
- SETHI AA: *Angiotensin gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1269-1275.
- LINDPAINTEKNER K, PFEFFER MA, KREUTZ R, STAMPFER MJ, GRODSTEIN F, LAMOTTE F, ET AL: *A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease*. N Engl J Med 1995; 332: 706-711.
- CAMBIEN F, POIRIER O, LECERF L, EVANS A, CAMBOU J, ARVELIER D, ET AL: *Deletion polymorphism in the gene of angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction*. Nature 1992; 359: 641-644.
- SCHIEFFER B, DREXLER H: (editorial). *ACE gene polymorphism and coronary artery disease. A question of persuasion or statistical confusion*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 281-282.

19. DANSER AH, SCHALEKAMP MA, BAX WA, VAN DEN BRINK AM, SAXENA PR, RIEGGER GA, ET AL: *Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism*. *Circulation* 1995; 92: 1387-1388.
20. SIFFERT W: *G-protein beta3 subunit 825 T allele and hypertension*. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 47-53.
21. TIMMERMANN B, RUNE MO, LUFT FC, GERDTS E, BUSJAHN A, OMVIK P, ET AL: *β -2 Adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: The Bergen Blood Pressures Study*. *Kidney International* 1998; 53: 1455-1460.
22. GRANT FD, ROMERO JR, JEUNEMAITRE X, HUNT SC, HOPKINS PN, HOLLENBERG NH, ET AL: *Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis and an α -adducin polymorphism*. *Hypertension* 2002; 39: 191-196.
23. SHIN M-H, CHUNG E-K, KIM H-N, PARK K-S, NAM H-S, KWEON S-S, ET AL: *Alpha-adducin Gly 460 Trp polymorphism in essential hypertension in Korea*. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 812-814.
24. CLARK CJ, DAVIES E, ANDERSON NH, FARMER R, FRIEL EC, FRASER R, ET AL: *α -adducin and angiotensin I-converting enzyme polymorphisms in essential hypertension*. *Hypertension* 2000; 36: 990-994.

