

Medicent Electron. 2019 ene.-mar.;23(1)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Interacción medio ambiente-genes en la hipertensión arterial esencial: del genotipo al fenotipo

Gene-environment interaction in essential hypertension: from genotype to phenotype

Marianela Ballesteros Hernández, Otmará Guirado Blanco, Alexis Rodríguez Pena

Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico:
marianelabh@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial; su expresión depende de factores genéticos, epigenéticos y ambientales que influyen en cada individuo.

Objetivo: actualizar los aspectos más relevantes sobre el papel de los genes y el medio ambiente en el desarrollo de la hipertensión arterial.

Métodos: se realizó una búsqueda en bases de datos de publicaciones como Pubmed, EBSCO, Google Académico y Scielo; se seleccionaron artículos destacados de prestigiosas revistas, de los cuales el 90 % corresponden a los últimos 5 años.

Conclusiones: la hipertensión arterial es una enfermedad con mecanismos fisiopatológicos complejos y con cientos de genes involucrados; ha resultado muy difícil diferenciar a individuos que comparten solo el criterio de tener cifras superiores a 140/90 mmHg, en los que subyacen una serie de alteraciones que los diferencian y definen en diferentes grupos. El desarrollo de investigaciones que se acerquen al conocimiento de los genes implicados, sus polimorfismos o sus modificaciones epigenéticas, y en especial, a su expresión fenotípica, con la identificación del mecanismo fisiopatológico predominante en la elevación de la presión arterial, contribuyen a un tratamiento más individualizado de la enfermedad con un mejor abordaje farmacológico y no farmacológico.

DeCS: hipertensión esencial/genética, fenotipo.

ABSTRACT

Introduction: high blood pressure is a multifactorial disease; its manifestation depends on genetic, epigenetic and environmental factors that influence each individual.

Objective: to be updated with the most relevant aspects on the role of genes and the environment in the development of arterial hypertension.

Methods: a search in publications database such as Pubmed, EBSCO, Google Scholar and SciELO was carried out; selected articles from prestigious journals were selected, 90% of them correspond to the last 5 years.

Conclusions: arterial hypertension is a disease characterized by pathophysiological mechanisms and with hundreds of genes involved in which underlie a series of alterations that differentiate and define them in different groups. To differentiate individuals who only have in common the criterion of having blood pressure readings higher than 140/90 mmHg, was very difficult. The development of researches related to the knowledge of genes involved, their polymorphisms or their epigenetic modifications, and especially, their phenotypic expression, with the identification of the predominant physiopathological mechanism in the elevation of blood pressure, contribute to a more individualized treatment of the disease with a better pharmacological and non-pharmacological approach.

DeCS: essential hypertension/genetics, phenotype.

INTRODUCCIÓN

La regulación de la presión arterial (PA) es un proceso fisiológico complejo, en el que intervienen factores genéticos, epigenéticos y ambientales. La hipertensión arterial (HTA) refleja un desbalance en el equilibrio que mantienen estos factores. En el 95% de los casos la HTA no depende de una causa única, sino que es de origen poligénico y multifactorial, solo el 5 % de los pacientes tienen como causa la mutación de un único gen.¹⁻⁵

El estudio de las bases genéticas de la HTA ha tenido un desarrollo vertiginoso en los últimos 50 años; se han descrito genes involucrados en los múltiples mecanismos fisiopatológicos que determinan la enfermedad y se han informado polimorfismos simples de nucleótidos o modificaciones epigenéticas en estos; sin embargo, estas alteraciones no determinan la HTA, sino que predisponen su expresión en dependencia de la asociación con factores ambientales.

En los años 60-70 del siglo pasado, Sir George Pickering planteó que la PA tenía una distribución continua, donde múltiples genes y factores ambientales determinaban el nivel de PA de cada individuo, y que la hipertensión no es más que el extremo superior de dicha distribución. Sin embargo, Platt y sus seguidores defendieron diferentes modos de herencia para la HTA. Años más tarde, Swales examinó la controversia Platt-Pickering y consideró que la teoría de Pickering parecía ser más consistente con las observaciones posteriores, por lo que este fue considerado el defensor de los principios de la hipótesis multifactorial de la HTA. Por tanto, se conoce que la PA constituye una característica fenotípica cuantitativa, que sigue una distribución normal en la población; el límite entre la normotensión y la hipertensión se establece arbitrariamente a partir de criterios que pueden variar a lo largo del tiempo.⁶⁻⁸

Este trabajo tuvo como objetivos resumir y actualizar los aspectos más relevantes sobre el papel de los genes y el ambiente en el desarrollo de la HTA y exponer algunos de los fenotipos descritos hasta el momento.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en bases de datos de publicaciones como: Pubmed, EBSCO, Google Académico y Scielo, en el período de enero a junio de 2018; se seleccionaron artículos destacados de prestigiosas revistas, de los cuales, el 90 % corresponden a los últimos 5 años.

DESARROLLO

Genes relacionados con la hipertensión arterial: formas monogénicas y poligénicas

Las formas monogénicas de HTA son raras y muestran un patrón de herencia definido, entre ellas se pueden citar: el hiperaldosteronismo familiar tipo 1 o remediable con glucocorticoides (causado por un defecto genético de fusión de dos genes contiguos, en el brazo largo del cromosoma 8), y el

hiperaldosteronismo familiar tipo 2, cuando el gen causante está ubicado en la región 7p22. El síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides es causado por la mutación del gen HD11B2, que codifica la enzima cortisol 11-betacetoreductasa y causa gran elevación de cortisol con sobreestimulación del receptor de mineralocorticoides. El síndrome de Liddle o pseudoaldosteronismo se debe a mutaciones en los genes que codifican el canal epitelial renal de sodio.² Entre otras formas monogénicas se pueden mencionar: el Síndrome de Ulick, el Síndrome de Gordon, la hipertensión exacerbada en el embarazo y el Síndrome de Geller.⁸⁻¹⁰

La HTA esencial se considera una enfermedad con patrón hereditario de rasgos complejos, multifactorial y poligénica, que aparece como consecuencia de la interacción entre factores ambientales de riesgo y determinada susceptibilidad genética.⁶⁻¹² Sin embargo, en los últimos años ha sido un reto de la Genética Médica el análisis de los mecanismos a través de los cuales los factores ambientales interactúan con los genes y modulan su expresión.⁷

Estudios familiares sugieren que el riesgo genético justifica del 30 al 40 % de la variación de la PA entre individuos.⁶ En un estudio a 9 845 habitantes de la región de Ogliastra, Italia, caracterizada por una gran homogeneidad en los estilos de vida y hábitos alimentarios, se encontró una heredabilidad de 27 %, para la PA diastólica y 36 % para la PA sistólica; fue mayor en hombres que en mujeres.¹²

Sin embargo, en una muestra basada en la población del Reino Unido, la heredabilidad estimada de la media diaria de la PA sistólica y diastólica fue de 63 % y 68 %, respectivamente.¹³ Similares resultados fueron reportados en el estudio Framingham con un 57 % y 56 % de heredabilidad para la PA sistólica y diastólica.¹⁴ Estos valores son mayores que los informados en estudios simples de valores de PA, estimados cerca del 40 %.¹³ Otros estudios en gemelos revelan que la heredabilidad puede explicar un 49 %-72 % de la variabilidad de la PA diastólica y la PA sistólica, respectivamente; así como el 39 % de la variabilidad de la presión del pulso, el 59 % de la resistencia vascular sistémica y del 36 % - 44 % de la sensibilidad del baroreceptor.¹⁵

Con el desarrollo del proyecto Genoma Humano se han identificado cientos de miles de marcadores polimórficos y se han mapeado alrededor de 400 marcadores genéticos relacionados con la HTA.⁸ Estos genes se han asociados a la HTA a través de su relación con los diversos sistemas fisiológicos involucrados en esta enfermedad y se han relacionado a diferentes fenotipos. Entre los genes y sus variantes que han sido estudiados, los que muestran mayor potencialidad en la aparición de la HTA, son los relacionados con el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), el tono vascular, el transporte iónico y los receptores adrenérgicos.^{2,9,16,17}

Entre los genes candidatos relacionados con el SRAA, los que han demostrado mayor asociación con la HTA son: los genes del angiotensinógeno, de la renina, de la enzima convertidora de la angiotensina I (ECA), del receptor tipo 1 de la angiotensina II y la sintetasa de la aldosterona.^{6,16-18}

Además, se ha demostrado polimorfismos en los genes HSD3B1 y HSD3B2, que codifican enzimas necesarias para la síntesis de esteroides hormonales, incluida la aldosterona.² Sin embargo, se plantea que los polimorfismos simples de nucleótidos en estos genes tienen una escasa contribución en la variabilidad de la PA y que las modificaciones epigenéticas pudieran explicar en parte la heredabilidad.^{19,20}

El gen de la ECA tiene dos variedades caracterizadas por la presencia (inserción-I) o ausencia (delección-D) de una secuencia repetitiva de 287 pares de bases de ADN en el intrón 16; se ha demostrado que el genotipo DD tiene mayor asociación con la HTA.^{20,21} El polimorfismo más estudiado es el M235T, el cual se asocia con una elevación plasmática del 10 al 20 % en la concentración de angiotensinógeno.⁶

Por otra parte, se han estudiado modificaciones en genes relacionados con el estado inflamatorio endotelial y el tono vascular; se ha encontrado asociación del receptor del factor de necrosis tumoral 2 con la HTA, variaciones en el gen del receptor del factor de necrosis tumoral 1 con el síndrome metabólico, y por tanto, con la resistencia a la insulina y la HTA.⁶ Además, polimorfismos en receptor β_2 de la bradicina, paraoxonasa 2, sintasa endotelial de óxido nítrico 3 (eNOS3), endotelina 1 y receptores α y β adrenérgicos se han relacionado con la HTA esencial y polimorfismos en paraoxonasa 1, los cuales están relacionados con los valores de lipoproteínas de baja densidad.^{15,16,18}

Entre los genes que codifican transportadores iónicos, existen estudios detallados sobre la aducina 1 y su papel potencial en la HTA; esta proteína se encuentra en el citoesqueleto de membrana y debido a su interacción entre los filamentos de actina y de espectrina tiene función en la arquitectura de la membrana y, potencialmente, en la actividad de ciertos canales, en particular el

cotransporte de Na-K-Cl y la Na-KATPasa.^{2,6} También en aquellos que codifican los péptidos natriuréticos atrial, cerebral y tipo C.⁹

Factores epigenéticos en la hipertensión arterial

El genoma es idéntico en todas las células y potencialmente todos los genes podrían expresarse en cada célula y tejido, pero existen mecanismos, llamados epigenéticos, que silencian o activan genes y permiten la adaptación a los cambios ambientales, por lo que constituyen uno de los procesos regulatorios fundamentales de los seres vivos. Actualmente, además del inmutable código genético se reconoce el código epigenético, el cual, independientemente de la secuencia del gen, determina la apertura o cierre de la cromatina para exponer o no una determinada región del ADN y permitir su transcripción. Está constituido por un sistema de moléculas unidas al complejo ADN/histonas y es dinámico, flexible y modificable, depende de cambios químicos realizados sobre el ADN y las histonas, que a su vez, son influidos por factores ambientales.^{2,22}

El término epigenético fue introducido en 1942 por Conrad Waddington y definido como la interacción causal entre genes y sus productos que conducen a la expresión fenotípica. Este concepto ha sido redefinido; aunque existen diversas variantes, la definición de mayor consenso es que la epigenética son los cambios colectivos heredables en el fenotipo, debidos a procesos que ocurren independientes de la secuencia primaria del ADN.²²

Los mecanismos epigenéticos fundamentales son la metilación del ADN en la citosina en dinucleótidos CpG, la modificación postraduccional de las histonas por acetilación, metilación, fosforilación y el control de la expresión de genes por ARN no codificantes, que incluyen microARNs (miRNAs) y *long non codingRNAs* (lncRNAs).²²⁻²⁵ Además de otros procesos como los influenciados por priones, efectos posición cromosómico y mecanismos Polycomb.²²

A pesar de que los procesos epigenéticos, en la salud y enfermedad, se identificaron por primera vez relacionados con el cáncer en la década de los 80, múltiples investigaciones recientes han centrado su interés en las modificaciones epigenéticas y su relación con el desarrollo de la obesidad, la HTA y el síndrome metabólico.

Se postula que la regulación de ciertos genes, inducidos por factores ambientales, explica la relación entre las condiciones fetales y el nacimiento con la susceptibilidad aumentada, para ciertas enfermedades crónicas en la adultez.^{2,26-28} La desnutrición fetal tiene un impacto en la programación de la PA; se plantea que las modificaciones epigenéticas podrían explicar la conocida «hipótesis de Barker», la cual relaciona el crecimiento fetal y posnatal con el desarrollo futuro de enfermedades crónicas en la vida adulta como la HTA.^{11, 24}

Diversos estudios han evaluado diferencias en la metilación de genes candidatos en los niños en relación con características maternas y paternas.²⁹ El estudio del ADN de individuos expuestos prenatalmente a la hambruna holandesa del invierno de 1944-45, mostró que los cambios dependían, en gran medida, del momento de la exposición a la hambruna durante la gestación y a su combinación con otras condiciones ambientales.²³

En cuanto a los cambios epigenéticos en genes y su asociación con el desarrollo de la HTA, han sido bien documentadas las modificaciones en genes relacionados con el SRAA, el tono vascular y los canales iónicos, como el receptor de angiotensina 1, la enzima convertidora de la angiotensina, canales epiteliales de sodio, cotransportador Na-K-Cl, eNOS, entre otros.^{9,17,30,31}

Entre las modificaciones epigenéticas que se han correlacionado con la HTA, ya sea en animales de experimentación o en humanos, se encuentran la hipometilación del promotor de la aducina 1, de la enzima convertidora de la angiotensina I, de los receptores de angiotensina tipo 1 α y β , así como la hipermetilación del HSD11B2 y modificaciones en las histonas de la eNOS3 y de diversos transportadores iónicos.³⁰ También en genes relacionados con las vías metabólicas de la obesidad como: la leptina, la proopiomelanocortina, el neuropéptido Y, el estrés oxidativo y la inflamación como el FNT, IL6, IL10, en las vías de secreción de insulina y su señalización, la adipogénesis, entre otros, que pueden modificar el tono vasomotor.^{23, 29} De igual forma, ha resultado importante la influencia epigenética en la aterosclerosis y en la preeclampsia.²

No se puede dejar de mencionar que en la epigenética tradicional la mitocondria cumple un papel primordial, pues participa en la regulación del epigenoma. Existe evidencia de regulación epigenética del ADN mitocondrial o mitoepigenética en mamíferos desde 1984, pero su hallazgo permaneció controversial hasta el 2011, cuando se demostró la translocación de DNMT1 desde el núcleo hacia la mitocondria. Se ha encontrado asociación de niveles aberrantes en la transcripción de genes mitocondriales con enfermedades complejas como: cáncer, esteatopatía no alcohólica,

enfermedades neurológicas, retinopatía diabética y el envejecimiento; por lo que se podría considerar como un nuevo campo que puede contribuir al entendimiento de la fisiopatología de la HTA.³²

Los experimentos con animales transgénicos, el estudio amplio de asociación genómica (GWAS) y los de ligamiento, revelan numerosos loci implicados y una multitud de genes de susceptibilidad, cuyo efecto fenotípico, es manifiesto únicamente mediante interacción entre ellos y el medioambiente. Ninguno de los genes involucrados en la regulación de la PA tiene un valor determinante ni actúa aisladamente; cada uno tiene un efecto poco importante, pero es la suma de alelos de riesgo, o la manera como estos se combinan, lo que influye en el fenotipo final.²

La presencia de más de un polimorfismo no es aditiva, sino que su combinación ejerce un efecto multiplicador, lo que incrementa considerablemente el riesgo. Esta compleja relación entre los genes y su correcta interpretación, además de que los genes implicados en la HTA pueden ser diferentes, según el origen étnico de la población estudiada, han imposibilitado que actualmente existan análisis genéticos realmente útiles para diagnosticar o predecir el riesgo personal o familiar de desarrollar hipertensión.²

Fenotipos de hipertensión arterial

Desde décadas pasadas, se han realizado varios intentos de definir fenotipos de HTA, sobre todo para la búsqueda de un adecuado entendimiento de su fisiopatología; se incluyen patrones de alteraciones en diversos genes, con la consiguiente búsqueda de un tratamiento más individualizado. En esta revisión se expondrán algunos de los fenotipos descritos y se enfatizará en los relacionados con la presión del pulso y la prehipertensión.

Quizás el fenotipo de HTA más conocido sea el síndrome metabólico; sin embargo, pueden existir muchos subgrupos en este síndrome. Un ejemplo es la asociación entre el gen LRP6 y una familia con enfermedad coronaria temprana, síndrome metabólico y osteoporosis, en el que todos los pacientes afectados fueron catalogados con síndrome metabólico, si no fuera porque tenían osteoporosis y enfermedad coronaria alrededor de los 50 años; sin embargo, los individuos no afectados de la familia vivían hasta los 70-80 años y no presentaban síndrome metabólico. Este ejemplo fenotípico es muy relevante porque se describe en miembros de una familia sometidos a la misma influencia ambiental y se desarrolla en un síndrome que está identificado con el estilo de vida.²¹

Otra forma de separar fenotipos fue intentada en la década de los 70, en hipertensos con renina baja, normal o alta. Si bien esta clasificación tuvo una racionalidad fisiopatológica, el tiempo ha demostrado que ha quedado limitada y que cada una de estas categorías contiene a varios fenotipos.²¹ Las causas individuales de HTA con renina baja han sido consideradas enfermedades raras y algunas fueron descritas anteriormente entre las formas monogénicas de la HTA; sin embargo, estudios recientes sugieren que existen variantes no clásicas de condiciones que inducen este fenotipo, en el que tiene un papel fundamental la activación del receptor de mineralocorticoides y no debe ser confundida con niveles bajos de renina por otros factores transitorios.³³

Una forma fácil y actualmente más empleada de separar fenotipos en HTA es según su presión de pulso (PP) y genera tres subgrupos: hipertensión sistólica aislada (HSA) y PP amplia; hipertensión diastólica aislada (HDA) y PP disminuida e hipertensión sistodiastólica (HSD); esta última incluye una población heterogénea de hipertensos con PP amplia, normal o disminuida.²¹

La HSA ha sido reconocida como un fenotipo asociado con un riesgo cardiovascular incrementado; los pacientes tienden a ser de mayor edad, con mayor exposición a factores ambientales y con enfermedad cardiovascular avanzada.^{21,34} Este fenotipo hipertensivo es heterogéneo y menos adecuado para estudios genéticos; a pesar de esto, meta-análisis de varios GWAS de HSA mostraron cinco regiones cromosomales con evidencia de ligamiento.²¹

Además, el estudio Framingham reveló que el fenotipo HSA en el adulto mayor puede estar precedido por HSD o HDA, pero probablemente se origina con mayor prevalencia en pacientes con presión normal o normal alta, lo que sugiere que la HSA no es siempre la vía final común de distintos fenotipos hipertensivos, por lo que los pacientes que inician su enfermedad hipertensiva *de novo* como HSA pueden presentar diferentes genes y mecanismos fisiopatológicos implicados, a diferencia de aquellos que presentan HSA luego de muchos años de padecer HSD.^{21,34}

Un fenotipo distintivo y estudiado recientemente de HSA se encuentra en pacientes jóvenes. Estos individuos fueron caracterizados inicialmente por un incremento en la PA periférica y PA aórtica

normal; se especuló que la razón para esta dicotomía entre las presiones centrales y periféricas era una exageración en la amplificación de la PP, debido a un incremento en la elasticidad arterial; se encontró que en las arterias periféricas la onda de pulso era de características normales, pero con un pico más alto, mientras que la onda de pulso central era normal. Este patrón hemodinámico incitó a algunos autores a llamarla seudosisistólica o hipertensión sistólica espuria.²¹

En la década pasada se describieron hombres jóvenes y clínicamente sanos, con HSA y con amplia diferencia entre la PAS braquial y la PAS central. Al tener en cuenta que la PAS central tiene mayor valor pronóstico para la enfermedad cardiovascular, surgió la hipótesis que este no era un hecho patológico y se asumió que la elevada PAS periférica era por una exagerada amplificación de la onda de pulso. Pickering analiza este suceso y coincide en parte con estos autores, se inclina por su carácter benigno y plantea que puede asociarse a HTA de bata blanca, a una exageración del fenómeno de amplificación o a corazón de atleta, aunque sugiere un seguimiento cuidadoso de estos pacientes.³⁵

Mc Eniery y colaboradores creen que esta definición no sólo es errónea, sino engañosa, y postulan que los individuos con la llamada hipertensión sistólica espuria podrían tener un significativo incremento del riesgo.³⁵

Los investigadores del estudio ENIGMA demostraron que la amplificación de la PP es normal y demostraron que la HSA en jóvenes es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista hemodinámico. Algunos jóvenes presentan volumen sistólico (VS) incrementado y otros presentan un incremento en la velocidad de la onda del pulso a nivel de la aorta, un patrón hemodinámico similar al de los pacientes de mayor edad con HSA, lo que podría ser una presentación temprana de elevación de la PA secundaria a una aorta rígida. Además, sugieren que la HSA es la forma más común de HTA en jóvenes, aunque otros autores han encontrado que la HDA es más prevalente que la HSA en este grupo etáreo.²¹

Está ampliamente aceptado que con el paso de los años la PA sistólica tiende a incrementarse, mientras que la PA diastólica desciende, especialmente por el incremento de la rigidez arterial, de manera que en los sujetos de mayor edad la HSA es la forma más frecuente.^{34, 35} Sin embargo, actualmente se reconoce que también la forma más prevalente de HTA en jóvenes es la HSA. En una muestra de 5 685 personas de 18 a 39 años de edad, de la encuesta NHANES, la HSA en jóvenes representó una prevalencia mayor que la HSD, lo cual provocó un gran interés en analizar los posibles mecanismos de esta enfermedad.³⁵

La HSA en jóvenes (o juvenil) es una afección heterogénea en la cual se pueden identificar varios mecanismos hemodinámicos, diferente evolución clínica y distinto riesgo cardiovascular. El paciente joven con PAS mayor de 140 mmHg y PAD menor de 90 mmHg, se debe dividir en aquellos con PAS central normal, en el que los valores de PAS braquial se deben al mecanismo de aumento de amplificación de la onda de pulso. El riesgo cardiovascular es igual que para los normotensos y aquellos jóvenes con PAS central elevada (debido a un aumento de VS, de rigidez aórtica, o ambos), los cuales tienen un riesgo cardiovascular mayor que los normotensos y se considera HSA verdadera.³⁵

Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología del 2013, incorporan la recomendación de medir la PA central en la práctica clínica en jóvenes con HSA, para poder identificar a aquellos con PA central elevada. Plantean que no hay evidencia disponible en relación al posible beneficio del tratamiento farmacológico en estos pacientes y sugieren tratamiento no farmacológico y seguimiento.³⁵

Los mecanismos hemodinámicos de la HSA difieren según la edad; en un monitoreo ambulatorio de PA se analizó el comportamiento de la PP en pacientes hipertensos sin tratamiento y con similar presión arterial media (PAM); se comprobó que tanto la PA en posición supina como la PA ambulatoria tienen una relación en forma de U con respecto a la edad, con un valor elevado en los más jóvenes, que desciende en los pacientes de edad media y vuelve a incrementarse en los ancianos. En tanto que el VS presenta sus valores más elevados en los jóvenes menores de 30 años y desciende constantemente hasta el grupo de mayores de 60 años. En los más jóvenes la PP se correlacionó con el VS, luego esa relación disminuye hasta desaparecer en los más ancianos. En los grupos de mediana edad, la presión del pulso es menor y vuelve a aumentar en los ancianos, a pesar de la máxima reducción del VS. En ellos la PP aumenta por una disminución de la adaptabilidad vascular con aumento de la resistencia vascular periférica. Es decir, que en pacientes hipertensos con igual PAM, los mecanismos hemodinámicos son distintos según la edad.³⁵

Por otra parte, la prevalencia del fenotipo de HDA es aproximadamente del 23 % y tardó más tiempo en ser reconocido que la HSA, porque inicialmente fue catalogado como de bajo riesgo cardiovascular; sin embargo, estudios epidemiológicos como el de Framingham han demostrado que la mortalidad cardiovascular se asocia con la PA diastólica hasta los 55 años y con la sistólica en pacientes mayores. Los individuos con HDA son adultos jóvenes y los estudios demuestran que presentan aumento de la resistencia vascular periférica y que habitualmente progresan a HSD.²¹

Orias y colaboradores, han asociado a los pacientes con HTA predominantemente diastólica; en este grupo incluyen a los hipertensos con PP disminuida, ya sea por HDA o por HSD con PP disminuida, con el polimorfismo DD de la ECA, además se ha demostrado que hombres sanos con el genotipo DD tienen niveles plasmáticos mayores de enzima convertidora de angiotensina II; por tanto, estos pacientes podrían ser más sensibles a los IECA o ARAII.²¹

Se han descrito otros fenotipos^{1,36-38} como la HTA de bata blanca, HTA sal sensible, HTA resistente o refractaria, HTA asociada a la apnea obstructiva del sueño, la prehipertensión, entre otros.

Se considera que la prehipertensión, más que un simple estado transicional, debe definir un fenotipo intermedio en la progresión de la normalidad a una HTA manifiesta, en el cual están presentes las anomalías genéticas y fenotípicas de dos alteraciones principales: la disfunción autonómica y el remodelado vascular.^{37,38} Se plantea que la genética y la epigenética, unidas a la influencia ambiental, conducen a la disfunción autonómica cardiovascular con aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y disminución del parasimpático, así como al remodelado vascular con aumento del colágeno y disminución de la elastina y que ambos procesos se potencian uno al otro.³⁸

En la prehipertensión, la disfunción autonómica causa un aumento de la PA y de la frecuencia cardíaca y el remodelado vascular conlleva a un aumento de la velocidad de la onda de pulso y un aumento de la PP, con el consiguiente aumento de la PA. Por tanto, ambos mecanismos conducen a la HTA y al daño en órgano diana. Por lo que el remodelado estructural de las arterias es resultado de un incremento de la actividad nerviosa simpática, de otros factores genéticos y ambientales o ambos.³⁸

Fernández y colaboradores, proponen una nueva clasificación de prehipertensión e hipertensión, basada en cuatro aspectos: los valores de PA, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, marcadores tempranos de la enfermedad y daño en órgano diana. Según esta clasificación, la prehipertensión se diagnostica cuando la PA es normal, sin daños en órganos, pero hay varios factores de riesgo y están presentes marcadores tempranos de la enfermedad. Como biomarcadores se declaran: el incremento de la edad, la frecuencia cardíaca alta, el sobrepeso u obesidad medida por incremento del índice de masa corporal, la obesidad central medida por incremento de la circunferencia, la adiposidad abdominal, la dislipidemia, hiperglicemia, insulinoresistencia o diabetes y el incremento del péptido natriurético cerebral.³⁸

Como se ha mencionado anteriormente, en la historia médica han sido descritos múltiples fenotipos de HTA, algunos de los cuales no han tenido gran aceptación en la práctica clínica, otros no han logrado ser muy específicos y engloban varios subfenotipos en su interior. Recientemente, se propuso la prehipertensión como un nuevo fenotipo, por lo que el estudio de los individuos con diferentes valores de PA se mantiene como una línea de investigación de gran relevancia.

CONCLUSIONES

La HTA es una enfermedad con mecanismos fisiopatológicos complejos y con cientos de genes involucrados; ha resultado muy difícil diferenciar a individuos que comparten solo el criterio de tener una PA superior a 140/90 mmHg y en los que subyacen una serie de alteraciones que los diferencian y que los definen en diferentes grupos.

El avance tecnológico y el desarrollo de investigaciones que se acerquen más al conocimiento de los genes implicados, sus polimorfismos o sus modificaciones epigenéticas y, en especial, a su expresión fenotípica, con la identificación del mecanismo fisiopatológico predominante en la elevación de la PA, permitirá la descripción de diferentes fenotipos y contribuirá a un tratamiento más individualizado de esta enfermedad, con un mejor abordaje farmacológico y no farmacológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial del MINSAP. Guía Cubana de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
2. Quiroga de Michelena MI. Hipertensión arterial-Aspectos genéticos. *An Fac Med*. 2010;74(1):231-5.
3. Guyton AC, Hall JE. Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial. En: Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 13.^a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2016. p. 551-77.
4. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Mecanismos reguladores cardiovasculares. En: *Ganong Fisiología Médica*. 25.^a ed. México, D.F: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2016. p. 862-91.
5. Lahera V, Cachofeiro V, De las Heras N. Regulación de la presión arterial. En: Fernández-Tresguerres JA. *Fisiología Humana*. 4.^a ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2010. p. 570-7.
6. Lemus Valdés MT, Castillo Herrera JA. Estudios sobre las bases genéticas de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2013;31(1):8-20.
7. Moreno Plasencia LM, Lardoeyt Ferrer R, Iglesias Rojas MB, Padilla Preval J. La interacción del genoma y el ambiente en la hipertensión arterial. *Rev Cienc Méd*. 2015;19(5):853-67.
8. Casanova Noche P, Noche González G. Bases genéticas y moleculares de la enfermedad arterial hipertensiva. *Medicent Electrón* [internet]. oct.-dic. 2016 [citado 22 nov. 2017];20(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000400002&lng=es
9. Horani T, Best RG, Edwards E, DiPette DJ. Genetics of Hypertension: What Is Next? *Curr Cardiovasc Risk Rep* [internet]. 2015 Jan. 27 [citado 10 jun. 2017];9(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12170-014-0429-y>
10. Rossi GP, Ceolotto G, Carocchia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:289-98.
11. Khee-Shing Leow M. Environmental origins of hypertension: phylogeny, ontogeny and epigenetics. *Hypertens Res*. 2015;38:299-307.
12. Biino G, Parati G, Pina Concas M, Adamo M, Angius A, Vaccargiu S, *et al*. Environmental and Genetic Contribution to Hypertension Prevalence: Data from an Epidemiological Survey on Sardinian Genetic Isolates. *PLoS ONE* [internet]. 2013 Mar. 20 [citado 15 jun. 2017];8(3):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603911/>
13. Conen D, Schön T, Aeschbacher S, Paré G, Frehner W, Risch M, *et al*. Genetic and phenotypic determinants of blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Methodology of a prospective, population-based cohort study*. *Swiss Med Wkly* [internet]. 2013 Jan. 8 [citado 2 mar. 2017];143:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://smw.ch/en/article/doi/smw.2013.13728/>
14. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, *et al*. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension*. 2000;36:477-83.
15. Sigurdsson MI, Waldron NH, Bortsov AV, Smith SB, Maixner W. Genomics of Cardiovascular Measures of Autonomic Tone. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;71(3):180-91.
16. Gluba A, Banach M, Mikhailidis DP, Rysz J. Genetic Determinants of Cardiovascular Disease: The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Paraoxonases, Endothelin-1, Nitric Oxide Synthase and Adrenergic Receptors. *In vivo*. 2009;23:797-812.
17. Natekar A, Olds RL, Lau MW, Min K, Imoto K, Slavin TP. Elevated blood pressure: Our family's fault? The genetics of essential hypertension. *World J Cardiol*. 2014;6(5):327-37.
18. Tamiozzo SR, Lassen OC, Herrera Igarzabal P, Tabares S, Sembaj A. Polimorfismos de un solo nucleótido en genes de endotelina-1 y su receptor A asociados a daño cardiovascular en hipertensión arterial esencial. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017;34(2):78-84.
19. Ji LD, Li JY, Yao BB, Cai XB, Shen QJ, Xu J. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31:695-8.
20. De la Serna F. Novedades en el sistema renina-angiotensina. *Insuf Card*. 2014 mar.;9(1):31-5.

21. Orias M, Tabares A. Hipertensión arterial, genética y fenotipos. ¿Por qué nos hemos quedado cortos? *Rev Fed Argent Cardiol.* 2010;39(3):169-73.
22. Tollesbol T. The basic of DNA methylation and histone modifications. En: *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics*: United States: Academic Press; 2011.
23. Fermín I, Milagro Y, Martínez H. JA. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Rev Chil Endocrinol Diabetes.* 2013;6(3):108-14.
24. Fernández Gianotti T, Pirola CJ. Epigenética y síndrome metabólico. *Rev Argent Endocrinol Metab.* mar. 2015;52(1):35-44.
25. Juvenal GJ. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2014;51(2):66-74.
26. González D, Riveros K, Velásquez H. Más allá del genoma en la hipertensión [internet]. Colombia: Universidad Cooperativa de Colombia; 2015 mayo [citado 11 jun 2017]. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/54285486/ARTICULO-GENETICA_FINAL.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1544547289&Signature=oltky1s39TdDQzycZMCvwwKj%2Fk%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DARTICULO_GENETICA_FINAL.pdf
27. Meenakshi S, Roy A. Intrauterine Growth Restriction-A Review. *Int J Pharm Tech Res.* 2014;6(1):84-90.
28. Briozzo L, Coppola F, Gesuele JP, Tomasso G. Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas y la pobreza. *Horiz Méd.* 2013;13(4):45-53.
29. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Epigenética y obesidad. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(5):335-42.
30. Stoll S, Wang Ch, Qiu H. DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. *Int J Mol Sci* [internet]. 2018 Apr. 12 [citado 12 jun. 2018];19(4):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1174/htm>
31. Wang J, Gong L, Tan Y, Hui R, Wang Y. Hypertensive epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *J Hum Hypertens.* 2015;29:575-82.
32. Sierra-Delgado JA, Contreras-García GA. Mecanismos de regulación epigenética del ADN mitocondrial. *J Basic Appl Genet.* 2016;XXVII(2):7-15.
33. Baudrand R, Vaidya A. The Low-Renin Hypertension Phenotype: Genetics and the Role of the Mineralocorticoid Receptor. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):546.
34. Esposito R, Izzo R, Galderisi M, De Marco M, Stabile E, Esposito G, *et al.* Identification of phenotypes at risk of transition from diastolic hypertension to isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens.* 2016;30:392-6.
35. Waisman G. Hipertensión sistólica aislada juvenil. *Rev Fed Argent Cardiol.* 2015;44(Supl. 1):21-7.
36. Kario K, Hamasaki H. Nocturnal Blood Pressure Surge Behind Morning Surge in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Another Phenotype of Systemic Hemodynamic Atherothrombotic Syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(9):682-5.
37. Giles TD, Sander GE. Endothelial Progenitor Cells as a Biomarker for Transitional Phenotypes in Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [internet]. 2015 May 7 [citado 9 mar. 2018];17(8):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jch.12567>
38. Fernandez C, Sander GE, Giles TD. Prehypertension: Defining the Transitional Phenotype. *Curr Hypertens Rep* [internet]. 2015 Dec. 22 [citado 9 mar. 2018];18(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F11906-015-0611-8.pdf>

Recibido: 20 de junio de 2018

Aprobado: 30 de octubre de 2018

Mariana Ballesteros Hernández. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: marianelabh@infomed.sld.cu