

Medicent Electrón. 2016 oct. -dic. ;20(4)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
«DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ»  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Bases genéticas y moleculares de la enfermedad arterial hipertensiva

#### Molecular and genetic bases of hypertensive heart disease

Patricia Casanova Noche, Gisela Noche González

Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.  
Correo electrónico: [patriciacn@infomed.sld.cu](mailto:patriciacn@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

La hipertensión arterial es una enfermedad común, que constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y causa alrededor de 13,5 millones de muertes anuales en el mundo. Más de 65 millones de personas en los Estados Unidos, y un billón en el mundo padecen de hipertensión arterial; en Cuba, en el momento actual, el 33,8 % de los mayores de 18 años presentan esta condición. Varios estudios realizados han demostrado que los niveles individuales de presión sanguínea dependen de la predisposición genética y de factores ambientales. Su componente hereditario ha sido documentado en estudios de familiares, de gemelos, poblacionales, de adopción y, además, se ha descrito una lista de genes candidatos de predisposición. Mediante el desarrollo del proyecto Genoma Humano y con la disponibilidad del mapeo genético, se han identificado cientos de miles de marcadores polimórficos, lo que ha permitido mapear alrededor de 400 marcadores genéticos relacionados con esta enfermedad; por ello, resulta de gran importancia conocer sobre los mecanismos relacionados con las causas de su aparición, incluidas las genéticas y moleculares, para poder trabajar en su prevención y en el mejoramiento de las conductas terapéuticas.

*DeCS:* hipertensión/genética.

#### ABSTRACT

Arterial hypertension is a common disease that constitutes a risk factor of cardiovascular disease and causes about 13.5 million deaths around the world every year. More than 65 million people in the United States and a billion in the world suffer from arterial hypertension; nowadays, in Cuba there are 33.8 % of people older than 18 years with this condition. Some previous studies have demonstrated that individual levels of blood pressure depend on genetic predisposition and

environmental factors. Its hereditary component has been documented in family, twin and adoption studies, as well as, a list of predisposing candidate genes has been also described. Hundreds of thousands of polymorphic markers have been identified through the development of the Human Genome Project and the availability of genetic mapping, which has allowed mapping around 400 genetic markers related to this disease; that's why, knowledge about the mechanisms related to the emerging causes of this disease, including molecular and genetic bases, is of great importance in order to work in favor of its prevention and the improvement in therapeutic behaviors.

*DeCS:* hypertension/genetics.

Las denominadas enfermedades frecuentes o comunes tendrán probablemente mayor importancia en el futuro, pues la población anciana representa un creciente porcentaje; estas enfermedades no muestran un patrón de herencia simple; por el contrario, los factores genéticos que contribuyen a su origen suelen ser numerosos, y existe una compleja interacción de los efectos de múltiples genes (poligenes) con los factores ambientales.<sup>1</sup>

Entre estas enfermedades se encuentra la enfermedad arterial hipertensiva, y sus bases genéticas constituyen un tema complejo. El componente hereditario de la presión sanguínea ha sido documentado en diversos estudios: familiares, de gemelos, poblacionales, de adopción, entre otros, y se sugiere que aproximadamente el 30 % de la variación de la presión sanguínea es atribuible a lo relacionado con la predisposición genética y el 50 % a las influencias ambientales.<sup>2</sup>

La variabilidad de la presión arterial y de las tasas de hipertensión arterial entre ciertos grupos étnicos indican que el nivel de presión arterial es un rasgo heredable; la prevalencia aumentada de hipertensión en sujetos de color de la piel no blanca y la evolución más grave de esta enfermedad en esta población ha apoyado la hipótesis de que la genética tiene un papel fundamental en su regulación. Estudios de agregación familiar y de tasas de concordancia entre gemelos han permitido establecer que hasta el 40 % de la variación de la presión arterial está determinada genéticamente.<sup>3</sup>

La enfermedad arterial hipertensiva se define como la presión arterial superior a 140/90 mmHg en dos o más lecturas de la presión sanguínea; se describen dos etapas: la etapa I, con presión arterial sistólica de 140 a 159 mmHg y la presión diastólica en 90 a 99 mmHg, y la hipertensión en etapa II que presenta una presión arterial sistólica de 160 o más mmHg y una presión arterial diastólica de 100 o más mmHg. La hipertensión esencial está presente en el 90 % de las personas que padecen esta enfermedad, no se identifica su causa ni tiene síntomas específicos. Por el contrario, la hipertensión secundaria sí tiene causa identificada, entre las que se describen: la estenosis de la arteria renal, el feocromocitoma, la nefropatía diabética, la enfermedad renal poliquística, entre otras.<sup>4,5</sup>

Se aplican diferentes estrategias para estudiar la genética de esta enfermedad, mediante la identificación de genes causantes de algunas formas monogénicas, lo que confirma la importancia de algunas enzimas, canales y receptores implicados en el papel del sodio en la regulación de la presión sanguínea. Otro enfoque ha sido el estudio de genes que contribuyen a la variación de la presión sanguínea y los genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cuales se han descrito como posibles *genes candidatos*. 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 esta enfermedad.<sup>1,2</sup>

La presión sanguínea es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. El aumento de la presión sanguínea causa alrededor de 13,5 millones de muertes cada año en el mundo e incrementa la aparición de enfermedades cardíacas, incluido el ataque al corazón o trastornos isquémicos de otro tipo. Más de 65 millones de personas en Estados Unidos y de un billón en el mundo padecen de hipertensión arterial; estudios observacionales han evidenciado la relación

entre la hipertensión arterial y la tasa de episodios cardíacos.<sup>6</sup> En Cuba, numerosos estudios han demostrado que su prevalencia se incrementa progresivamente, con un comportamiento de alrededor del 22 % en adultos en el año 2000, y esta fue, en los últimos cinco años, de un 33,8 % en la población mayor de 18 años, con predominio en la población urbana y con impacto en la mortalidad de un 11 %.<sup>7</sup>

La distribución de la enfermedad arterial hipertensiva no es uniforme y, especialmente en los Estados Unidos, los individuos de origen africano tienen una alta prevalencia de la enfermedad con un comportamiento de 41,4 %, cifra superior al 28,1 % de prevalencia en la población caucásica, además de que los de origen africano muestran un escaso control de la hipertensión y un mayor riesgo de desarrollar complicaciones.<sup>8</sup>

La enfermedad arterial hipertensiva es uno de los factores de riesgo mayores que pueden ser modificables desde edades tempranas de la infancia y la adolescencia, para lo cual adquiere un papel muy importante la implementación de estrategias de prevención temprana para evitar complicaciones que pueden relacionarse con la enfermedad. Estas estrategias girarán alrededor de conocer algunos factores de riesgo importantes, como el sobrepeso y la obesidad en la infancia, el antecedente de hipertensión prenatal en la madre y el bajo nivel socioeconómico; la hipertensión que aparece en la infancia será un predictor de desarrollo de la enfermedad en la adultez. En Estados Unidos, la hipertensión arterial en niños y adolescentes se está incrementando; es más frecuente en la niñez la hipertensión secundaria, pero se describe que aproximadamente el 5 % de los niños y adolescentes presentan hoy una hipertensión esencial, por lo que actualmente se realizan estudios tomando las mensuraciones de la presión sanguínea en niños a partir de los tres años de edad, y se hace valoración del percentil en los resultados según el sexo, el peso, la edad; aquellos en los que el comportamiento esté en el 90 percentil ya se consideran como prehipertensos.<sup>9-11</sup> En Cuba, la prevalencia de esta enfermedad en niños es de un 3 % a 5 %, aunque se ha incrementado en los últimos años relacionada con la epidemia de obesidad. En los adolescentes, se han encontrado alteraciones de la presión arterial hasta de un 10 % a 15 %, y en los obesos es más frecuente la hipertensión con una probabilidad de 3 a 5 veces mayor que los no obesos; además, la forma esencial se presenta más frecuentemente a partir de los seis años de edad, mientras que la secundaria es más frecuente en el recién nacido, el lactante y el niño pequeño.<sup>12</sup> Algunos estudios realizados en Cuba y en otros países han coincidido al informar que existe una estrecha relación entre el bajo peso al nacer, por restricción del crecimiento intrauterino, y la aparición de hipertensión arterial posterior, pero esto se ha evidenciado más en los adolescentes y adultos que en la niñez.<sup>7</sup>

Con la edad, aumenta la prevalencia de la enfermedad arterial hipertensiva, y esta adquiere una serie de características clínicas que la diferencian de la hipertensión en el joven y en las edades medias de la vida. En su patogenia intervienen mecanismos que conducen a la vasoconstricción por disfunción endotelial, o bien por mecanismos independientes del endotelio, y es interesante observar que muchos de estos mecanismos son similares a los que aparecen en el envejecimiento e idénticos a los que conducen a la arteriosclerosis; ejemplo de ello es la producción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno, elevados ambos en la enfermedad arterial hipertensiva y en el envejecimiento. Últimamente ha adquirido protagonismo la hipótesis de los telómeros en la teoría del envejecimiento; estos son complejos de proteínas y ADN no nucleosómico que se localizan en los extremos de los cromosomas, y se ha descrito que las alteraciones de su integridad conducen a la disfunción endotelial, propia de la hipertensión y la arteriosclerosis. El estrés oxidativo causa, además, el acortamiento de los telómeros y acelera el inicio del envejecimiento celular.<sup>13</sup>

La búsqueda de genes asociados, con variación interindividual en la presión sanguínea de la población general, ha usado varios avances complementarios, pero ha producido relativamente pocas pistas; estudios de ligamiento y de genes candidatos, a pesar de tenerse un conocimiento

considerable de las vías que son críticas para el control de la presión sanguínea, ofrecen un aporte limitado sobre rasgos cuantitativos de loci para la presión sanguínea. En estudios de familias que presentan síndromes raros mendelianos con presión sanguínea elevada, han sido identificadas mutaciones por pérdida o ganancia de función.<sup>11,14</sup>

Conociendo que la enfermedad arterial hipertensiva es la principal causa de complicaciones cardiovasculares y que ocupa a nivel mundial una de las principales causas de muerte en el adulto, resulta de gran interés conocer aspectos relacionados con su etología, incluidos los mecanismos genéticos y moleculares que están presentes en la aparición de esta enfermedad, para poder trabajar en su prevención y en el mejoramiento progresivo de las conductas terapéuticas para su control, por lo cual este constituyó el motivo para realizar una revisión sobre estos aspectos.

## **Bases genéticas y moleculares de la enfermedad arterial hipertensiva**

### **Genes candidatos**

El *sistema renina-angiotensina*, que incluye los genes de la renina, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), el angiotensinógeno y el receptor tipo I de la angiotensina II, esta íntegramente implicado en el control biológico de la presión sanguínea y parece proporcionar una lista de genes candidatos de predisposición para la enfermedad arterial hipertensiva; a continuación, algunos ejemplos:<sup>1,11</sup>

- *El gen de la renina* está limitado por la tasa de producción de la angiotensina II, y aunque algunos estudios han demostrado que algunas personas con hipertensión tienen elevados niveles de renina en relación con los normotensos, no existe evidencia de asociación de polimorfismos de renina y la hipertensión.<sup>1,11</sup>
- *La enzima convertidora de la angiotensina I*, convierte la angiotensina I en angiotensina II; variaciones en los niveles de esta, en parte, están asociadas con la presencia o ausencia de inserción/delección polimórfica de ADN del gen ECA, pero varios estudios al respecto no han mostrado resultados consistentes.<sup>1,11</sup>
- *El gen del angiotensinógeno* es el sustrato de la angiotensina, y la correlación de los niveles de este gen puede repercutir en la aparición de hipertensión. Diversos estudios en EE.UU. y Francia acerca de un polimorfismo de un dinucleótido microsatélite en el extremo 3' del gen del angiotensinógeno en parejas de hermanos hipertensos, demostraron una frecuencia significativa de alelos comunes. Asimismo, se ha identificado una variante de secuencia polimórfica en el gen del angiotensinógeno, que hace que la metionina o la treonina se expresen en la posición 235 de la proteína angiotensinógeno, y la variante con treonina se ha asociado con el incremento de los niveles de angiotensinógeno e hipertensión.<sup>1</sup> La función reguladora del sistema renina- angiotensina en el tono vascular y la homeostasis hace que genes involucrados en esta vía metabólica se asocien a la hipertensión. Ejemplos de genes de esta cascada enzimática son: los genes del angiotensinógeno (1q42), de la renina (1q32), de la enzima convertidora de la angiotensina I (17q23) y del receptor tipo 1 de la angiotensina II (3q21-25).<sup>11,15</sup>
- *El receptor I de la angiotensina II* media los efectos biológicos y fisiológicos del sistema renina-angiotensina, es por tanto un candidato evidente para la predisposición genética a la hipertensión.<sup>1</sup>

Asimismo, se han descrito:

- *El gen de la aldosterona sintasa* (CYP11B2), que cuando presenta el polimorfismo -344C/T confiere aumento de riesgo para el infarto cerebral y la hipertensión, y los genes HSD3B1 y HSD3B2, que codifican enzimas necesarias para la síntesis de esteroides hormonales, incluida la aldosterona, cuyos polimorfismos influyen en el riesgo de hipertensión.<sup>1,14</sup>

- Otro gen descrito es el *ADD1*, situado en el cromosoma 4p, que codifica una proteína llamada aducina 1, se encuentra en el citoesqueleto de membrana y favorece la unión entre la espectrina y la actina. Debido a su interacción entre los filamentos de actina y de espectrina, tiene una importante función en la arquitectura de la membrana y sobre la actividad de ciertos canales, en particular, el cotransporte de Na-K-Cl y Na-KATPasa. El polimorfismo G460W del gen de la aducina1 es más frecuente en hipertensos que en normotensos. La influencia de genes, como la aducina 2 y 3 (genes *ADD2* y *ADD3*) no se ha precisado aún.<sup>1,15</sup>

#### Otros genes:

Se han identificado múltiples loci de susceptibilidad para la enfermedad arterial hipertensiva, entre los que se encuentran:

- Gen *HYT1* (cromosoma 17), *HYT2* (15q), *HYT3* (1p25), *HYT4* (12p), *HYT5* (20q), *HYT6* (5p), *HYT7* (3p14) y *HYT8* (18q). Un gen candidato es el que codifica para el angiotensinógeno (*AGT*), en el que se han identificado 15 variantes alélicas relacionadas con la HTA, entre ellas las sustituciones M235T y T174M. Algunos estudios de ligamiento han descrito variaciones sobre tres genes localizados en el cromosoma 1q23: *ATP1B1*, *RGS5* y *SELE*.<sup>16</sup>
- Se han identificado alrededor de 150 loci cromosómicos que alojan genes directa o indirectamente relacionados con la hipertensión arterial. Estos genes codifican proteínas que influyen en cualquiera de los factores fisiopatológicos determinantes de esta enfermedad: contractilidad miocárdica, volemia y resistencia vascular. Los genes candidatos más importantes son los relacionados con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y también con la síntesis y el metabolismo de esteroides adrenales, y los que afectan el tono vascular, transporte iónico y manejo renal de sodio. Algunos ejemplos de estos genes y su respectivo locus se muestran en la tabla 1.<sup>15</sup>

**Tabla 1.** Algunos genes candidatos y su localización.

Símbolo	Observaciones	Locus
AGT	Angiotensinógeno	1q42
REN	Renina	1q32
AGTR 1	Receptor 1 de angiotensina	3q 21-25
ECA (ACE)	Enzima convertidora de angiotensina	17q23
ATP6AP2	Receptor de renina	Xp11
ERK1(MAPK3)	Proteína kinasa activada por renina	16p11
CYP11B2	Aldosterona sintasa	8q21
ADD1	Aducina 1 alfa	4p16

#### Formas de enfermedad hipertensiva arterial con patrón monogénico

Los cuadros de hipertensión causados por mutación de un solo gen son raros; se sospechan ante una genealogía con patrón de herencia definido (dominante o recesivo), que con frecuencia tienen hipertensión grave y de inicio temprano; algunos ejemplos son:<sup>2,15</sup>

- *Hiperaldosteronismo familiar tipo 1 hiperaldosteronismo suprimible o remediable con glucocorticoides*: es causado por un defecto genético puntual, la fusión de dos genes contiguos: el CYP11B2 y CYP11B1, que se encuentran en el brazo largo del cromosoma 8, son responsables de un cuadro de hipertensión por hiperaldosteronismo y puede ser tratado con éxito con dexametasona.<sup>2,15</sup>
- *Hiperaldosteronismo familiar tipo 2*: Tiene los mismos síntomas que el tipo 1, pero no responde al tratamiento con dexametasona. No se conoce aún el gen causante. Algunos estudios de ligamiento indican que estaría ubicado en 7p22.<sup>2,15</sup>
- *Síndrome de Liddle o pseudoaldosteronismo tipo I*: En este hay hipertensión con hipocaliemia, debido a la disfunción del canal epitelial renal de sodio, falla ocasionada por mutaciones de los genes que codifican la subunidad beta o gamma de este canal (SCNN1B y SCNN1G), ambos situados en 16 p13-12. Otros genes que interactúan con los mencionados y causan el síndrome de Liddle son NEDD4, NEDD4L y NR3C2. El tipo de herencia es autosómica dominante.<sup>2,15</sup>
- *Se describe un cuadro llamado pseudoaldosteronismo tipo II* por ganancia de función en el receptor mineralocorticoide humano; es de comienzo temprano, una forma grave de hipertensión asociada a bajos niveles de renina y aldosterona, causada por mutaciones *missense* en el receptor mineralocorticoide humano; Geller y colaboradores describieron que en familias donde aparece esta hipertensión, todas las mujeres desarrollan esta enfermedad en el embarazo.<sup>2,11</sup>
- *Síndrome de Ulick*: En él existe aparente exceso de mineralocorticoides, sigue una herencia autosómica recesiva; la hipertensión se desarrolla en los niños con comienzo muy precoz y grave asociado a un hiporreninismo e hipoaldosteronismo; mutaciones deletéreas se han encontrado en varias personas, y han sido más frecuentes en consanguíneos. Es causado por la mutación del gen HD11B2, que codifica la enzima cortisol 11-betaetorreductasa. Al faltar la enzima, se bloquea esta vía, lo que causa elevación de cortisol; este pasa a remplazar la aldosterona, en su función reguladora del receptor mineralocorticoide.<sup>2,15</sup>
- *Síndrome de Gordon o pseudohipoaldosteronismo tipo II*: es autosómico dominante; es una hipertensión volumen dependiente caracterizada por hipercaliemia y acidosis hiperclorémica, sin insuficiencia glomerular.<sup>2,15</sup>

Estudios recientes han descrito nuevos genes, mutaciones y polimorfismos que se relacionan con la hipertensión:

- *La hipertensión hipercaliémica familiar* es una forma mendeliana de hipertensión, explicada parcialmente por mutaciones *WNK1* y *WNK4* con incremento de la actividad del sodio y el cloro a nivel de la nefrona distal. *Louis-Dit-Picard H* y *colaboradores* realizaron estudios combinados de ligamiento y secuenciación en dos familias con este tipo de hipertensión e identificaron un tercer gen responsable de esta enfermedad: el *KLHL3*, y a través de estudios directos de secuenciación en otros 43 individuos afectados, revelaron la presencia de 11 mutaciones adicionales del tipo *missense*, que se asociaron a fenotipos heterogéneos y con diversos tipos de herencia,<sup>17</sup> y demostraron que el *KLHL3* es un gen de regulación iónica a nivel de la nefrona.<sup>17</sup>
- Se han informado varios estudios de ligamiento para el mapeo de loci de genes candidatos de hipertensión arterial, mediante la utilización de marcadores microsatélites cromosómicos en poblaciones con mezcla ancestral (americanos de origen africano y los de origen europeo). *Zhu X* y *colaboradores* mapearon un grupo común de 269 marcadores con microsatélites en

los dos grupos; en el caso de los de ancestro africano, la localización específica del marcador fue superior en hipertensos en relación con los normotensos, y encontraron un número pequeño de loci que incluye cinco marcadores adyacentes a 6q24 y dos marcadores en 21q21; ello sugiere que estos cromosomas tienen genes de riesgo para la hipertensión en afroamericanos.<sup>18</sup>

- Recientemente *Zhang K y colaboradores* realizaron un estudio para mostrar una nueva implicación genética del transportador de la tiamina en la hipertensión arterial, y utilizaron muestras de ADN de gemelos y hermanos de ambos sexos; pudieron localizar la posición de nuevos loci de susceptibilidad para la hipertensión y descubrieron la implicación genética de un nuevo locus para esta enfermedad que codifica para un transportador de tiamina hasta ahora no caracterizado (*SLC35F3*); sus variantes genéticas fueron predictivas de disturbios de la función del sistema autónomo y cardiovascular.<sup>19</sup>
- Se ha informado que la presión sanguínea elevada en pacientes con enfermedad cardiovascular, y que son homocigóticos para el polimorfismo 677C→T (genotipo TT), portan un gen que es codificador para la metilenoetrahidrofolate reductasa (MTHFR) y responden a la suplementación con riboflavina (1,6 mg/d por 16 semanas) como placebo, la cual es un cofactor de la MTHFR. Wilson CP y colaboradores realizaron un trabajo donde ofrecieron una estrategia terapéutica con riboflavina (1.6 mg/d por 16 semanas) como placebo a pacientes hipertensos con genotipo *MTHFR 677TT* durante el 2004, y cuatro años más tarde (2008), los individuos con genotipo TT que tenían cifras de presión arterial sistólica elevada y tendencia no significativa a padecer hipertensión arterial diastólica elevada, a pesar de los cambios realizados en las terapias antihipertensivas que se les aplicaron, la presión arterial se mantuvo sin cambios; en estos individuos, con el suplemento con riboflavina administrado a ellos en el 2004 y el 2008, se produjo una reducción de la presión sistólica de  $-9,2 \pm 12,8$  mmHg y de la diastólica de  $-6,0 \pm 9,9$  mmHg, por lo que se concluye que el uso optimizado de riboflavina constituye una estrategia de tratamiento de la hipertensión arterial de bajo costo.<sup>20</sup>

### Enfermedad hipertensiva arterial durante el embarazo

Se han realizado estudios sobre las causas de los trastornos hipertensivos en el embarazo, y es probable que se asocie a elevadas concentraciones de homocisteína, que constituye un fuerte factor de riesgo de estos trastornos, sobre todo para la hipertensión gestacional. Recientemente, se ha postulado que la homocisteína –un metabolito del aminoácido esencial metionina– produce estrés oxidativo y disfunción celular endotelial, que son alteraciones asociadas con la hipertensión gestacional. Se conoce que el control farmacológico de la hiperhomocisteinemia se realiza con la suplementación vitamínica, como son los folatos, que participan en el metabolismo de este compuesto de manera indirecta. Lisa M. Bodnar y colaboradores, en un trabajo en el que realizaron seguimiento evolutivo a 1 835 mujeres en el período 1997-2001, concluyeron que la prevalencia de preclampsia en las mujeres que recibieron el suplemento fue de 3,8 %, y en las que no lo recibieron de 4,4 %, con una reducción de este trastorno de un 45 % con la suplementación de folatos.<sup>21</sup> En estudios relacionados con los antecedentes familiares de hipertensión gestacional, se ha precisado que las gestantes con estos antecedentes familiares tienen un riesgo 8,9 veces mayor de desarrollarlos.<sup>6,22</sup>

### Aspectos epidemiológicos y epigenéticos relacionados con la enfermedad arterial hipertensiva

La regulación de la presión arterial es un proceso fisiológico complejo, en el que intervienen factores genéticos, epigenéticos y ambientales. La influencia del genoma en la regulación de la presión arterial explica la agregación familiar que se observa en la hipertensión, aunque la cuantificación de la importancia relativa de cada uno de los dos grupos de factores, genéticos y

ambientales, está aún en discusión. La íntima relación de la hipertensión primaria con diversas enfermedades, como diabetes, aterosclerosis e hiperlipidemia, conforman el síndrome metabólico.<sup>15</sup> La hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo II constituyen factores de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares; pero la predisposición genética de individuos con hipertensión arterial para que desarrollen una enfermedad cardiovascular es muy alta en aquellos que, además, presentan diabetes tipo II; esto fue evidenciado por Qi Q y colaboradores en diferentes grupos estudiados y con igual comportamiento en ambos sexos.<sup>23</sup>

Se describen factores epigenéticos en la hipertensión arterial: El genoma humano haploide está compuesto de tres mil millones de pares de bases, divididos en 23 moléculas de ADN, que forman los cromosomas y contienen unos 25 000 genes. Estos genes representan únicamente el 3 % del genoma; el resto son secuencias no codificantes, cuya función es aún desconocida. El genoma es idéntico en todas las células y, potencialmente, todos los genes podrían expresarse en cada célula y tejido. Pero se sabe que esto no es así, pues existen mecanismos llamados *epigenéticos* que silencian o activan genes, lo que permite la adaptación al entorno, uno de los procesos regulatorios fundamentales de los seres vivos, que depende en parte de la existencia de una gran diversidad de tipos celulares que proporcionan la adaptación a los cambios ambientales. Actualmente se admite que, además del *código genético*, existe otro código que, 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. Este es el código epigenético, constituido por un sistema de moléculas unidas al complejo ADN/histonas que, a diferencia del inmutable código genético, es dinámico, flexible y modificable, en dependencia de los cambios químicos realizados sobre el ADN, las histonas o ambos, que son influidos por factores ambientales. Los genes se expresan o no, según las condiciones bioquímicas, como la metilación del ADN, la acetilación de las histonas, entre otras. Las alteraciones epigenéticas están implicadas en numerosas enfermedades comunes, incluida la hipertensión arterial, como en la aparente relación entre malnutrición materna, peso bajo al nacer y mayor probabilidad de presentar hipertensión en la edad adulta.<sup>16</sup>

Otros estudios realizados han asociado la albuminuria, incluso la de bajo grado, con mecanismos cardíacos adversos, y algunos descubrimientos al respecto han sido publicados por una red de estudios sobre la epidemiología genética de la hipertensión, como el realizado por Katz DH y colaboradores, que parten de que el motivo para hacer esta asociación pudiera ser la relación entre la disfunción endotelial y la disfunción intrínseca del miocardio; y en el grupo que estudiaron, evaluaron la relación entre la proporción albumina/creatinina en orina con los mecanismos cardíacos y, además, múltiples variables, como la tensión global longitudinal y radial, entre otras, y encontraron predominio de las edades de 50 años o más, el sexo femenino y la raza negra. La asociación entre la proporción albumina/creatinina en orina y la tensión global longitudinal estuvo presente en los individuos cuya proporción mostró valores de menos de 30 mg/g, lo que demostró que la albuminuria, aun en niveles bajos, se asocia con efectos cardíacos adversos.<sup>24</sup>

Más allá de los tratamientos convencionales, en los últimos años se han publicado interesantes trabajos relacionados con el efecto antihipertensivo de los alimentos, por ejemplo, el efecto antihipertensivo del cacao y sus derivados en animales de experimentación. Otro producto que generó resultados interesantes fue el de fibra de cacao soluble. La administración en ratas de esta fibra en el agua de bebida, no solo atenuó el desarrollo de hipertensión, sino que redujo los niveles plasmáticos de malonildialdehído, un marcador de estrés oxidativo.<sup>25</sup>

El presente trabajo constituye el comienzo de muchos otros que permitirán estudiar con profundidad estos aspectos, importantes todos para la mejor comprensión de las causas de esta enfermedad, los que permitirán instaurar nuevos y mejores tratamientos tomando en cuenta dichas bases.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turnpenny E, Turnpenny P, Ellard S. Elements of Medical Genetics. Section B (Genetics in Medicine-Hypertension). En: Genetics factors in common diseases. 12th. ed. Chile: Elsevier Science; 2004. p. 232-5.
2. Jeune Maitre X. Molecular bases of human hypertension. En: Pyeritz E, Rimoin D. Principles and Practice of Medical Genetics. 4th. ed. United Kingdom: Elsevier Science; 2002. p. 1475-95.
3. Andrade H, Antonio N, Rodriguez D, Da Silva M, Pego M, Providencia LA. Hipertensão arterial sistêmica em idade pediátrica. Rev Port Cardiol [internet]. 2010 [citado 15 ago. 2014];29(3):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/822/1/Rev%20Port%20Cardiol1177.pdf>
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb Ch, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA [internet]. 2014 Feb. 5 [citado 15 ago. 2014];311(5):[aprox. 13 p.]. Disponible en: [http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1791497&utm\\_source=Silverchair%20Information%20Systems&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=MASTER%3AJAMALatestIssueTOCNotification02%2F04%2F2014](http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1791497&utm_source=Silverchair%20Information%20Systems&utm_medium=email&utm_campaign=MASTER%3AJAMALatestIssueTOCNotification02%2F04%2F2014)
5. Dundar M, Subasioglu Uzak A, Erdogan M, Akbarova Y. Prediction, prevention and personalisation of medication for the prenatal period: genetic prenatal tests for both rare and common diseases. EPMA J [internet]. 2011 May 6 [citado 23 jul. 2013];2(2):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405382/>
6. Stouffer GA, DiBona GF, Patel A, Kaul P, Hinderliter AL. Catheter-based renal denervation in the treatment of resistant hypertension. J Molecular Cellular Cardiol [internet]. 2013 Sep. [citado 15 ago. 2014];62:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022282813001685>
7. Hernández Vázquez LM, Pérez Martínez VT, de la Vega Pažitková T, Alfonso Montero OA, Quijano JE. Caracterización de pacientes hipertensos mayores de 18 años del consultorio médico 3 del Policlínico Docente "Ana Betancourt". Rev Cubana Med Gen Integr [internet]. 2014 ene.-mar. [citado 13 jul. 2016];30(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252014000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252014000100006&lng=es)
8. John A, Marx RS, Walls H, Walls RM. Hypertension. En: Levy PD. Rosen's Emergency Medicine. 8th. ed.: Elsevier Health Sciences: 2013. p.1113-23.
9. Juhola J, Oikonen M, Magnussen CG, Mikkilä V, Siitonen N, Jokinen E, et al. Childhood physical, environmental, and genetic predictors of adult hypertension: the cardiovascular risk in young Finns study. Circulation [internet]. 2012 Jun. 20 [citado 15 ago. 2014];126(4):[aprox. 36 p.]. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/06/18/CIRCULATIONAHA.111.085977.full.pdf+html>
10. Medina Martín AR, Batista Sánchez T, Rodríguez Borrego BJ, Chaviano Castillo M, Jiménez Machado N, Noda Rodríguez T. Factores de riesgo cardiovascular en adolescentes con hipertensión arterial esencial. Gac Méd Espirit [internet]. 2014 mayo-ago. [citado 27 mayo 2015];16(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1608-89212014000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212014000200008&lng=es)

11. Lemus Valdés MT, Castillo Herrera JA. Estudios sobre las bases genéticas de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Invest Bioméd* [internet]. 2013 [citado 13 jul. 2016];32(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v32n1/ibi02113.pdf>
12. Llapur Milián R, González Sánchez R. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Rev. Cubana Pediatr* [internet]. 2015 abr.-jun. [citado 5 Nov 2015];87(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312015000200001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000200001)
13. Stiefel P, García Morillo JS, Villar J. Características clínicas, bases celulares y moleculares de la hipertensión arterial del anciano. *Med Clín (Barc.)* [internet]. 2008 sep. [citado 15 ago. 2014];131(10):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/articulo/caracteristicas-clinicas-bases-celulares-moleculares-13126144?referer=buscador>
14. Ramírez-Bello J, Pérez-Méndez O, Ramírez-Fuentes S, Carrillo-Sánchez S, Vargas-Alarcón G, Fragoso JM. Genética y genómica de la hipertensión arterial: Una actualización. *Arch Cardiol Méx* [internet]. 2011 [citado 13 Jul 2016];81(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v81n3/v81n3a13.pdf>
15. Quiroga de Michelena MI. Hipertensión arterial- Aspectos genéticos. *An Fac Med* [internet]. 2010 dic. [citado 15 ago. 2014];71(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832010000400004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832010000400004&script=sci_arttext)
16. Castillo Álvarez YC, Chávez Vega R, Fernández J, Alfonzo JM, Alfonzo Guerra JP. Incidencia y prevalencia de hipertensión arterial registradas en el Día Mundial de la Hipertensión 2011. Experiencia de un grupo de trabajo. *Rev Cubana Med* [internet]. 2012 ene.-mar. [citado 13 jul. 2016];51(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232012000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
17. Louis-Dit-Picard H, Barc J, Trujillano D, Miserey-Lenkei S, Bouatia-Naji N, Pylypenko O, *et al.* KLHL3 mutations cause familial hyperkalemic hypertension by impairing ion transport in the distal nephron. *Nat Genet* [internet]. 2012 Apr. [citado 20 ago. 2014];44(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/ng/journal/v44/n4/pdf/ng.2218.pdf>
18. Zhu X, Luke A, Cooper RS, Quertermous T, Hanis C, Mosley T, *et al.* Admixture mapping for hypertension loci with genome-scan markers. *Nat Genet* [internet]. 2005 Jan. 23 [citado 20 ago. 2014];37:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/ng/journal/v37/n2/full/ng1510.html>
19. Zhang K, Huentelman MJ, Rao F, Sun EI, Corneveaux JJ, Schork AJ, *et al.* Genetic implication of a novel thiamine transporter in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2014 Apr. 22 [citado 20 ago. 2014];63(15):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992204/>
20. Wilson CP, Ward M, McNulty H, Strain JJ, Trouton TG, Horigan G, *et al.* Riboflavin offers a targeted strategy for managing hypertension in patients with the MTHFR 677TT genotype: a 4-y follow-up. *Am J Clin Nutr* [internet]. 2012 Jan. 25 [citado 20 ago. 2014];95(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/95/3/766.full>
21. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional Multivitamin Use Reduces the Risk of Preeclampsia. *Am J Epidemiol* [internet]. 2006 Sep. 1 [citado 15 ago. 2014];164(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/164/5/470.full>
22. Fernández Ferrer RA, Molina Hechavarría V. Valoración del tratamiento para el control de la hipertensión arterial en una comunidad urbana. *MEDISAN* [internet]. 2011 ene. [citado 27 mayo 2016];15(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192011000100012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000100012&lng=es)

23. Qi Q, Forman JP, Jensen MK, Flint A, Curhan GC, Rimm EB, *et al.* Genetic predisposition to high blood pressure associates with cardiovascular complications among patients with type 2 diabetes. *Diabetes* [internet]. 2012 Nov. [citado 20 ago. 2014];61(11):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/61/11/3026.full>
24. Katz DH, Selvaraj S, Aguilar FG, Martínez EE, Beussink L, Kim KY, *et al.* Association of low-grade albuminuria with adverse cardiac mechanics: findings from the hypertension genetic epidemiology network HyperGEN study. *Circulation* [internet]. 2013 Sep. 27 [citado 20 ago. 2014];129(1):[aprox. 30 p.]. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/09/27/CIRCULATIONAHA.113.003429.full.pdf+html>
25. De las Heras N, Sanz-Rosa D. Avances en la etiopatogenia de la hipertensión arterial: actualización en la investigación preclínica. *Hipertensión Riesgo Vasc* [internet]. 2012 jul.-sep. [citado 24 oct. 2014];29(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/hipertensin-riesgo-vascular-67/articulo/avances-etiotopogenia-hipertension-arterial-actualizacion-90154605?referer=buscador>

Recibido: 13 de noviembre de 2015

Aprobado: 18 de febrero de 2016

*Patricia Casanova Noche*. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: [patriciacn@infomed.sld.cu](mailto:patriciacn@infomed.sld.cu)