

Recibido: 16 de enero de 2002

Aceptado: 21 de mayo de 2002

César Calvo Vargas,^{1,2}
Amador
Covarrubias Pinedo¹

El tratamiento de la hipertensión arterial al final del siglo XXI. Una mirada a la terapia génica

RESUMEN

En este artículo se hace una revisión de los avances que sobre el conocimiento de la hipertensión arterial se tuvo durante el siglo pasado, de las expectativas al inicio del actual y, para finalizar, del desarrollo de la terapia génica. Si bien sir Clifford Albott describió el concepto de enfermedad hipertensiva en los primeros años del siglo XX, la presión arterial no se pudo medir en el consultorio sino a partir de 1905, año en el que Nikolai Korotkoff descubrió el método auscultatorio para hacerlo. Para 1967 se publicó el primer ensayo clínico que demostró los beneficios del tratamiento antihipertensivo, al reducir la mortalidad en pacientes con hipertensión severa. En 1995 se informó por primera ocasión la transferencia genética para el tratamiento de la hipertensión, modificando la actividad vasodilatadora. La presión arterial sistólica disminuyó entre 10 y 15 % en los animales con los cuales se experimentó. Recientemente se ha realizado terapia génica en seres humanos, utilizando trasplantes de tejido venoso para disminuir las posibilidades de rechazo. La capacidad de transfección fue de 89 % en el grupo que recibió E2F decodificado. Doce meses después de la aplicación del trasplante hubo menos oclusiones parciales o totales, y menos rechazos del tejido transplantado.

SUMMARY

This article describes the treatment of arterial hypertension during the last century and attempts to establish what it will be during the present century, concentrating on analysis of gene therapy. In the first years of the Twentieth Century, Sir Clifford Albott described hyperpiesis as the initial concept of hypertensive disease. In 1905, Nicolai Korotkoff described auscultatory method for measuring blood pressure. In 1967, the first clinical trial on severe hypertension was published, in which antihypertensive treatment reduced mortality associated with the disease. In 1995, the first successful gene transfer in animals was reported. Systolic blood pressure dropped from 10 to 15 %. Using venous tissue transplants in humans treated previously with gene transfer, genetic material had a positive reaction in 89 % of the group that received the transplant, which significantly reduced rejection along with occlusion. The usefulness of gene transfers is discussed in terms of knowledge of the distinct mechanisms responsible for development of high blood pressure. The paper ends with a series of thoughts to contemplate possible evolution in treatment of hypertensive disease, as well as the impact it could have on life expectancy. Hospitals will disappear, and physicians will no longer be the center of health care, surrendering their places to genetic information technicians. There will be more time for creativity and development of human potential.

¹Hospital Civil
"Juan I. Menchaca",
Unidad
de Investigación Clínica,
Guadalajara, Jalisco

²Doctor
en Salud Pública,
Universidad
de Guadalajara,
Centro Universitario
de Ciencias de la Salud,
Guadalajara, Jalisco

Correspondencia:
César Calvo Vargas.
Tel. y fax:
(01 33) 3618 4258
Dirección electrónica:
uinvest_calvo@hotmail.com

Thomas F. Burks,
de University of Texas,
Department
of Pharmacology,
participó como coautor,
pero infelizmente
falleció antes de que se
remitiera este artículo
para su publicación

Introducción

Es muy probable que antes del fin del siglo XXI los seres humanos continuemos muriendo. Desde el punto de vista médico esta sentencia no es halagadora y puede interpretarse como un fracaso. Sin embargo, también es muy posible que la práctica médica y la manera de afrontar

las enfermedades, en particular las enfermedades cardiovasculares, cambien dramáticamente.

La intención de este artículo es ofrecer un panorama de lo que puede acontecer hacia el final de este siglo en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, con todos los riesgos inherentes a ello, en particular en la hipertensión arterial, ejemplo de enfermedad crónica.

Palabras clave

- ✓ hipertensión arterial
- ✓ agentes antihipertensivos
- ✓ terapia génica

Key words

- ✓ hypertension
- ✓ antihypertensive agents
- ✓ gene therapy

El análisis incluirá los avances más importantes ocurridos en relación con la hipertensión arterial durante el siglo pasado, para así estar en posibilidad de imaginar cómo en unas décadas puede cambiar el concepto y tratamiento de una enfermedad.

La hipertensión arterial durante el siglo XX

En los primeros años del siglo XX ya se contaba con una idea básica de lo que era la enfermedad hipertensiva, descrita como *hiperpiesis* por sir Clifford Albutt.¹ En esa época, el estado hemodinámico de los pacientes se centraba en la valoración de los pulsos arteriales, tanto para el diagnóstico como para establecer el tratamiento. En 1905, el doctor Lindsay,² prominente clínico de aquella época, mencionaba lo siguiente en *British Medical Journal*:

En los casos de nefritis tratada con purgaciones y baños calientes, los clínicos estamos obligados a seguir confiando en el dedo para evaluar el tratamiento, y no en el nuevo aparato conocido como esfigmomanómetro.

Aunque el esfigmomanómetro fue inventado por Riva Rocci a finales del siglo XIX,³ la presión arterial sólo se pudo medir en el consultorio hacia 1905, cuando Nikolai C. Korotkoff descubrió el método auscultatorio para medir la presión arterial.^{3,4} Gracias a estas contribuciones se construyeron los sólidos cimientos que ayudaron a comprender las enfermedades cardiovasculares.

La utilización del esfigmomanómetro en el continente americano ocurrió en 1901, cuando el doctor Harvey Cushing lo trajo de Italia y lo introdujo en su práctica cotidiana.⁵ Con el tiempo, la comunidad médica mundial fue aceptando el nuevo aparato, pudiéndose medir la presión arterial en grandes grupos y así identificar a los sujetos que serían considerados posteriormente como hipertensos.^{6,7}

En 1913, Theodore C. Janeway definió los conceptos introducidos por Mahomed y Clifford Albutt, y los integró en una entidad clínica a la que llamó *enfermedad cardiovascular hipertensiva*, hoy conocida como hipertensión

arterial primaria.^{5,8,9} En el informe de sus casos midió la presión arterial con el esfigmomanómetro de Riva Rocci, incluyendo solamente a quienes presentaron presión arterial sistólica superior a 165 mm/Hg, omitiendo las cifras de presión arterial diastólica, debido a la gran cantidad de trabajo estadístico que este hecho implicaba.⁸ En el paradigma de las enfermedades cardiovasculares se cerraba un círculo para dar paso a otro.

Durante las décadas de 1930 y 1940, las mediciones de la presión arterial se generalizaron y las compañías de seguros fueron las primeras en determinar la relación entre las cifras de presión arterial y la mortalidad prematura.^{4,9}

El tratamiento de la hipertensión primaria siguió avanzando con dificultad. Para 1922, Allen y colaboradores publicaron los resultados de la restricción severa de sodio en la dieta de 180 individuos con hipertensión grave; esta medida fracasó en 55 % de los casos.⁹ Se ensayaron otros procedimientos como la simpatectomía, que no resolvió el problema.⁴

En 1946 se inauguró el tratamiento farmacológico de la enfermedad, cuando Krayer y Acheson utilizaron los efectos vasodilatadores de los alcaloides del veratrum;¹⁰ infortunadamente los efectos secundarios hicieron fracasar el intento. En 1948 Kempner propuso la dieta basada en frutas y arroz para reducir la presión arterial.⁴ La dieta fue ineficaz en más de 60 % de los pacientes con hipertensión maligna. En 1949 se utilizaron derivados del metonio, que aunque logran disminuir la presión arterial, los efectos secundarios impiden la generalización del fármaco.¹⁰

Es para la segunda mitad del siglo XX cuando el tratamiento farmacológico comenzó a demostrar su efectividad potencial. En 1952 se utilizó hidralazina como agente antihipertensivo y en 1954, la reserpina; ambos agentes con tolerabilidad aceptable.^{4,10}

Sin embargo, no es sino en 1967 cuando se publicó el primer ensayo clínico aleatorio comparado con placebo, que demostró los beneficios del tratamiento antihipertensivo, al reducir la mortalidad cardiovascular en un grupo de pacientes con hipertensión severa.¹¹

En las últimas décadas del siglo XX aparecieron varios grupos de medicamentos para reducir la presión arterial, con mejor tolerabilidad,

entre ellos, los diuréticos, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores adrenérgicos y los bloqueadores de los canales de calcio.^{12,13}

El siglo XX es testigo de la realización de grandes ensayos clínicos en los que se incluyen miles de pacientes, así como del control y seguimiento de los mismos durante varios años.¹⁴⁻¹⁷ El *Estudio de Hipertensión Sistólica en el Anciano* marcó el inicio de esta manera de estudiar la enfermedad.¹⁸

En las últimas décadas del siglo XX, la mortalidad relacionada con la hipertensión maligna se redujo de 100 % a un año, a cero en cinco años.¹² Fue notable el impacto del tratamiento antihipertensivo en la mortalidad y complicaciones relacionadas con la hipertensión arterial.^{13,19} De tal suerte, las cifras de hipertensión sistólica volvieron a ocupar el centro de la terapéutica.

En el *Estudio Británico de Hipertensión y Diabetes* se comparó un antiguo antihipertensivo con uno nuevo;¹⁶ la diferencia lograda tuvo más que ver con la disminución de la presión arterial, que con el tipo de medicamento utilizado. El *Estudio de Tratamiento Óptimo de la Hipertensión Arterial*,^{15,17} junto con otros, establece la importancia de lograr reducciones mayores de la presión arterial.

En los últimos cinco años del siglo, la terapia combinada —basada en medicamentos con diferentes mecanismos de acción, con el objeto de lograr mayores reducciones de la presión arterial— alcanza sus mayores logros.¹⁵⁻¹⁸

La terapia génica

El término *terapia génica* se refiere a la introducción de material genético exógeno (gen terapéutico), a una célula o al organismo afectado, con la intención de corregir una enfermedad.²⁰ Se adiciona un gen que funciona normalmente, para reemplazar de manera específica al gen anormal. El objetivo final de la terapia génica es producir la curación definitiva de enfermedades asociadas con la carencia o disfunción de los productos de un gen, causadas por anomalías en la información codificada por el ácido desoxirribonucleico (DNA).²¹ Enseguida se requiere que los elementos que regulan la función de las células blanco expresen las modificaciones

genéticas incluidas en forma apropiada.^{21,22} El paso final es asegurarse de que el gen terapéutico y sus elementos reguladores sean enviados de manera eficiente a las células blanco. En la actualidad se utilizan genes que pueden ser transferidos a células somáticas, es decir, a las destinadas a formar algún tipo de tejido en particular;^{20,22} en el caso de las enfermedades cardiovasculares, a las encargadas de regular la función de los vasos sanguíneos o del corazón.

Finalmente, el gen por introducir puede ser como el DNA de un plásmido (figura 1), en el cual una copia del gen de interés se inserta en el DNA plasmídico;²¹ o bien, como parte del genoma de un virus recombinante, en el que la copia del gen exógeno sustituye a los genes codificadores de las proteínas estructurales, por las proteínas virales. El material genético del virus puede quedar en el citoplasma o integrarse al DNA cromosómico (figura 2).²³

Métodos para envío de genes

El aspecto más importante de la terapia génica es la disponibilidad de un sistema eficaz para el envío adecuado del gen, ya que la idea es corregir el defecto en 100 % de las células afectadas.²² Sin embargo, aun tasas de corrección mucho menores pueden ser satisfactorias, dependiendo de las características propias de la enfermedad. Así, existen diversos métodos para la transferencia de los genes a las células, los cuales se pueden seleccionar para lograr diversas aplicaciones de la terapia génica.

Otro elemento por considerar es el tipo de transfección (introducción de DNA exógeno a una célula eucariótica blanco): *transitoria* o *permanente* (figura 3).²¹ En la primera, el DNA exógeno se integra a la célula de una manera episómica, es decir, dentro del núcleo, aunque no se incorpore a un cromosoma en particular (replicación extracromosómica).^{20,21} La transcripción o replicación del gen transfundido puede analizarse entre el primer y sexto día después de la introducción del DNA; es decir, la expresión del nuevo material genético se manifiesta en un periodo relativamente corto. En la transfección permanente se logra la integración del DNA exógeno al DNA cromosómico de una manera estable; la expresión del gen

César Calvo Vargas et al.
Hipertensión
al final del siglo XXI

se puede manifestar por períodos prolongados, es decir, durante meses o incluso años.²¹ En el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares esta última variante es la más prometedora.

Los estudios recientes que han utilizado la transferencia genética en modelos experimentales de hipertensión, sugieren que la enfermedad puede ser originada en los lechos vasculares.²⁴ El tratamiento con la simple inyección de un gen en particular puede modificar las características de la enfermedad por varias semanas o meses.^{24,25} Sin embargo, otros estudios señalan que diferentes mecanismos fisiopatológicos producen el daño vascular y pueden originar el desarrollo de la enfermedad hipertensiva, e incluso perpetuarla.²⁴⁻²⁷

las complicaciones cardiovasculares sugieren que las anomalías subyacentes no son corregidas totalmente con el tratamiento.¹³

El objetivo final del tratamiento genético de la hipertensión sería reducir la presión arterial por períodos prolongados (semanas o meses), previniendo la disfunción de los órganos afectados, con un mínimo de efectos secundarios.²⁰ Teóricamente estos aspectos podrían alcanzarse si se administrasen genes con alta especificidad para afectar los procesos alterados por la enfermedad hipertensiva.^{20,26,27} Aunque la aplicación de esta alternativa tiene pocas posibilidades de realizarse en las próximas décadas, el futuro próximo de la terapia genética es convertirse en un instrumento útil para descubrir los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la hipertensión y al daño vascular asociado.^{23,25}

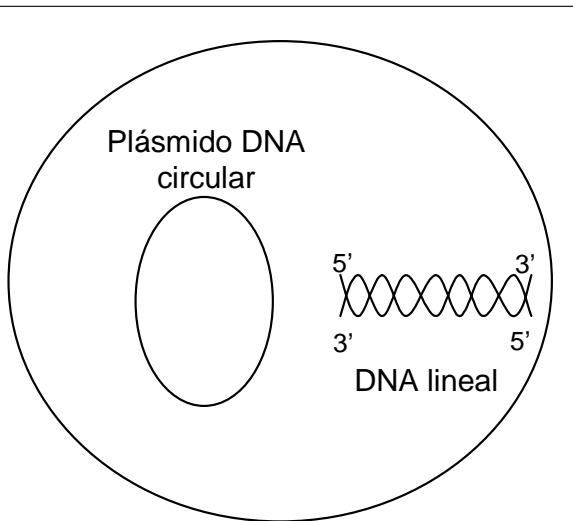


Figura 1. DNA utilizado en terapia génica; puede ser circular, como plásmido, o lineal.

Mecanismos asociados con daño vascular

La hipertensión arterial esencial es una enfermedad multifactorial y poligénica.¹² En el ser humano se estima que el número de genes encontrados en el primer borrador del genoma humano es de 30 mil a 40 mil genes.²⁸ Tan sólo el daño producido por la hipertrofia ventricular izquierda por lo menos requiere 63 genes que regulan el desarrollo de la misma.²⁹

Debido a que la reducción en el gasto cardíaco es una forma poco deseable de tratar la hipertensión, los investigadores han optado por trabajar con los genes que regulan la resistencia vascular periférica.³⁰ Si este principio terapéutico es correcto, en teoría la manipulación genética estaría orientada a incrementar la producción de sustancias vasodilatadoras tales como la bradicinina, el péptido natriurético auricular y las sintetasas del óxido nítrico, por mencionar algunas.³⁰⁻³²

Los vectores utilizados en esta clase de experimentos han incluido el uso de DNA asociado a plásmidos, a complejos de liposomas de DNA, así como a retrovirus y adenovirus.^{30,31}

En 1995, el grupo del doctor Wang y colaboradores indicó por primera ocasión la transferencia genética exitosa para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión, modificando la

Terapia génica versus tratamiento convencional

El tratamiento farmacológico de la hipertensión, tal y como se realiza en la actualidad, tiene varias desventajas. Por ejemplo, los medicamentos deben administrarse diariamente ya que su efecto difícilmente rebasa las 24 horas;¹² también pueden originar efectos secundarios que en ocasiones evitan que el paciente continúe utilizándolos adecuadamente.¹³⁻¹⁶ Por otra parte,

actividad vasodilatadora.³⁰ En este experimento se utilizaron ratas espontáneamente hipertensas, en las que la inyección única intravenosa de un plásmido que contenía DNA, en la vena de la cola del animal, produjo un incremento en la producción de kalicreína humana. La presión arterial sistólica disminuyó entre 10 a 15 % después de dos semanas de haber realizado la transferencia génica.

A partir de entonces, otros experimentos han reforzado este principio. Se han utilizado vectores de adenovirus en ratas sensibles a la sal tipo Dahl, como el AdCMVkalicreína. La presión arterial sistólica disminuyó 10 % después de tres semanas de tratamiento, la sobrevivida mejoró notablemente en ese periodo y logró duplicarse al final del estudio.^{31,32} Lo más interesante de este experimento fue que el total de infartos cerebrales y el espesor de la pared aórtica se redujeron sustancialmente en las ratas tratadas. La utilización del adenovirus (AdRSVANP) en ratas sensibles a la sal tipo Dahl, produjo resultados similares a los anteriores.³³

La terapia transgénica con otro gen que produce una sustancia vasodilatadora, el péptido natriurético auricular, produjo resultados similares a los anteriores.³⁴ Fue notorio que el tratamiento perdió efectividad si se trataba de animales con más de 12 semanas de crecimiento.

Inhibición del efecto vasoconstrictor

Debido a que existe poca experiencia clínica en el tratamiento de la hipertensión arterial utilizando sustancias vasodilatadoras como las mencionadas, otros investigadores se han inclinado por el bloqueo en la producción de las vías que producen sustancias vasoconstrictoras, como el sistema renina-angiotensina.^{35,36}

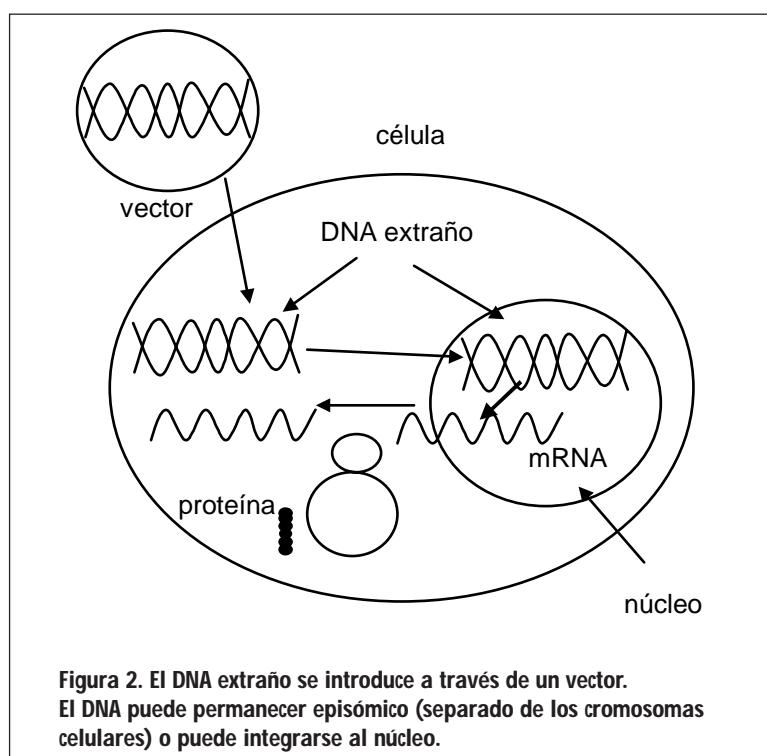
En este sentido, la primera estrategia fue utilizar oligodeoxinucleótidos sintéticos de cadenas cortas (terapia antisentidos), con alrededor de 20 nucleótidos, para inhibir la traducción de proteínas.

El objetivo central fue actuar en las sustancias que regulan la producción del angiotensinógeno, o la actividad del receptor AT1 de la angiotensina.³⁷ Los oligodeoxinucleótidos fueron injectados por vía intravenosa o intraventricular, solos o con un agente que incrementara

su actividad, tal como las proteínas catiónicas o los liposomas. Horas después de su administración, en un grupo de ratas espontáneamente hipertensas la presión arterial disminuyó de 10 a 20 %; el efecto persistió durante varios días.

En otros experimentos se han utilizado diferentes vectores virales, como retrovirus y adenovirus, los cuales son más eficientes que el modelo anterior para producir la síntesis adecuada de oligodeoxinucleótidos.³⁸

César Calvo Vargas et al.
Hipertensión
al final del siglo XXI

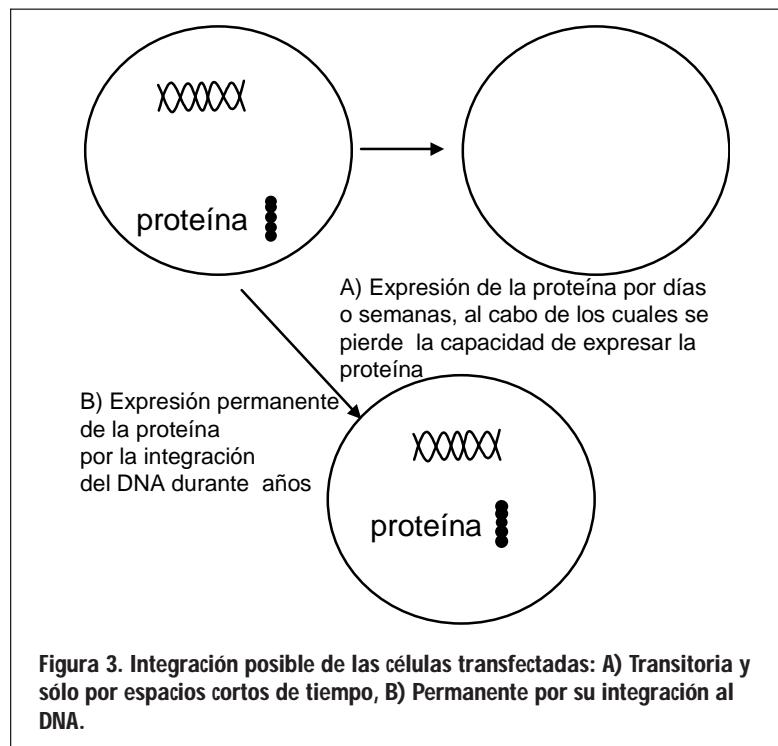


Por otra parte, la administración única del virus recombinante con una región antisentido de RNA dirigido contra el angiotensinógeno, el receptor AT1 o la enzima convertidora de angiotensina, redujo la presión arterial durante varios meses en un grupo de ratas espontáneamente hipertensas (figura 4). Cuando estas ratas fueron tratadas desde los cinco días de edad con retrovirus recombinante expresando un segmento de RNA, el cual sólo permite la traducción en las células que se encuentran en división activa, se pudo prevenir el desarrollo de la hipertensión durante varios meses.³⁷

Estos estudios sugieren que la inhibición del sistema renina-angiotensina mediante terapia génica podría ser una modalidad efectiva para el tratamiento de la hipertensión.³⁸⁻⁴¹

Prevención del daño vascular provocado por la hipertensión

La terapia génica centrada en la protección de los vasos sanguíneos es otra posibilidad terapéutica que podría utilizarse para el tratamiento de la enfermedad hipertensiva.^{35,36} Esta manera de abordar el problema podría ayudar a dilucidar los mecanismos involucrados en el daño cardiovascular asociado con la enfermedad, aun cuando no se lograra reducir la presión arterial.^{42,43}



En forma característica, la hipertensión arterial aguda produce daño en la vasodilatación regulada por el endotelio, sobre todo la mediada por la acetilcolina.⁴⁴ El daño en el endotelio derivado del sistema del óxido nítrico ha sido atribuido a varios mecanismos, incluyendo una

disminución en la generación del mismo, o a la inactivación por la presencia de superóxidos.^{45,46} Con la idea de mejorar la función vascular afectada durante la hipertensión, se han efectuado experimentos en los que se utiliza la terapia génica para modificar la actividad de las sintetasas del óxido nítrico y las enzimas antioxidantes del endotelio.⁴⁶

Utilizando adenovirus recombinante que expresa la actividad de las sintetasas del óxido nítrico, se produjo un aumento en la vasodilatación de las arterias carótidas mediada por la acetilcolina, después de la transferencia génica *in vitro* del gen regulador de esta actividad.⁴⁷ Estos hallazgos parecen sugerir que la sobreexpresión de la sintetasa del óxido nítrico en la adventicia de las arterias, puede modificar de manera significativa la actividad del músculo vascular liso. Este estudio constituye la primera evidencia experimental de que la transferencia genética puede ser efectiva para alterar el tono de las arterias.

Otro mecanismo que incrementa la vasodilatación arterial es la activación de NADPH⁺ oxidasa vascular, el cual produce un superóxido que captura al óxido nítrico evitando su degradación.⁴⁸ El conocimiento de esta respuesta vascular puede contribuir a conocer parte de los mecanismos responsables de la hipertensión.

Con la idea de mejorar la función vascular en los pacientes hipertensos, se han diseñado experimentos como el del doctor Chu y colaboradores, en el que se utilizó la aorta de conejos tratados previamente con angiotensina II.⁴⁹ La idea central era probar si la sobreexpresión de la sintetasa del óxido nítrico o la dismutasa del superóxido podría mejorar la disfunción endotelial. Para la transferencia génica se utilizaron las sintetasas del óxido nítrico, o de dos variantes de la enzima superóxido-dismutasa. Los niveles de superóxido se incrementaron en la aorta de los conejos tratados y fueron distribuidos de manera uniforme a través del vaso, principalmente en el endotelio y la adventicia. Esta transferencia génica *in vitro* de las sintetasas del óxido nítrico mejoró el daño inducido por la angiotensina II en el endotelio. Es probable que en un futuro sea posible evitar el daño vascular de manera independiente a la elevación de la presión arterial.

Primer estudio en seres humanos

Se han publicado los resultados del primer ensayo clínico en el que se utilizó terapia génica en seres humanos. En este estudio se colocaron trasplantes de tejido venoso, y la idea central fue modificar las posibilidades de rechazo de este tipo de tejidos. Se utilizó terapia génica *ex vivo* en tejido venoso con la decodificación del factor nuclear (E2F).⁵⁰ El objetivo central era bloquear E2F, oligodeoxinucleótido que contiene el sitio de unión E2F. El material genético se envió directamente.

Se incluyeron 41 pacientes que fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos: 16 pacientes recibieron el trasplante venoso infrainguinal, sin manejo genético; 17 individuos recibieron tejido transplantado con E2F decodificado; ocho pacientes recibieron oligodeoxinucleótidos, sin ninguna información. La capacidad de transfección fue de 89 % en el grupo que recibió E2F decodificado. Doce meses después de la aplicación del trasplante se presentaron menos oclusiones parciales o totales, y menos rechazos del tejido transplantado. A pesar del reducido número de pacientes, el estudio abrió la posibilidad a la utilización clínica de la terapia génica en un futuro cercano.

Problemas con la terapia génica

A pesar de los múltiples experimentos en los que se ha utilizado la terapia génica, todavía existen varias barreras para su uso. En primer lugar, la administración por vía sistémica generalmente produce cambios que se limitan al tejido hepático. Este hecho provoca que sólo se puedan utilizar transgenes que tengan efecto humoral.^{29,36,37} En segundo lugar, la terapia génica vascular, ya sea aplicada en el lumen de los vasos o en la adventicia, no produce efectos en las células musculares lisas cuando el endotelio se encuentra intacto. Por ello, los genes que se intentan expresar en el endotelio o en la adventicia deben tener una función paracrína predominante, si la intención es producir los cambios vasculares deseados. Esto puede ser una ventaja si el objetivo es delinear las funciones de los distintos componentes del vaso.^{34,38,51} En tercer lugar, los vectores virales provocan una respuesta inmune

del huésped, al mismo tiempo que la expresión del gen puede ser transitoria, lo cual puede provocar reacciones en el mismo aún no conocidas con exactitud. Esto podría modificar sustancialmente las respuestas del sistema inmune, con alcances desconocidos.⁵¹

César Calvo Vargas et al.
Hipertensión
al final del siglo XXI

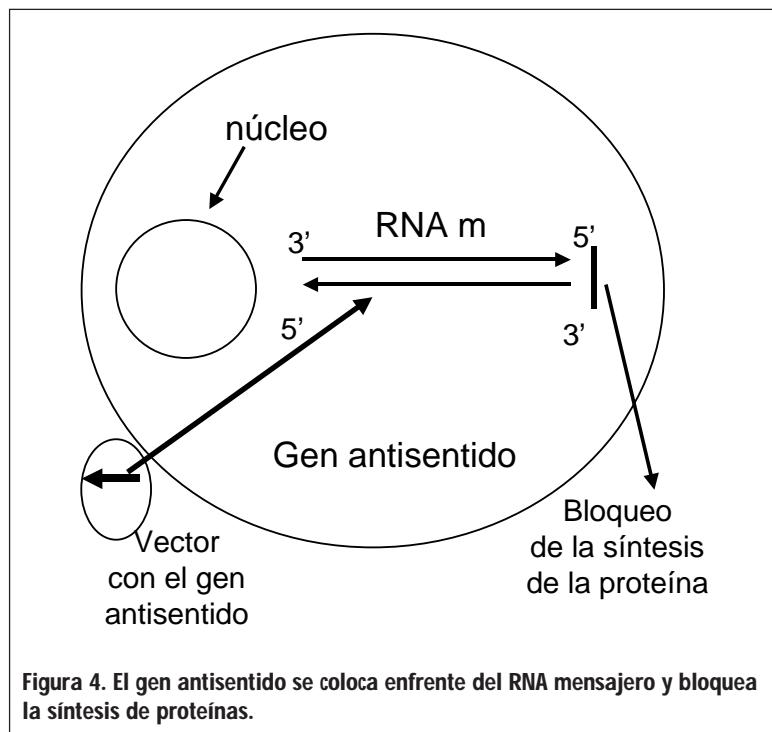


Figura 4. El gen antisentido se coloca enfrente del RNA mensajero y bloquea la síntesis de proteínas.

Futuro inmediato de la terapia génica

La investigación para lograr que la terapia génica pueda tener impacto en la prevención y tratamiento de la hipertensión, se encuentra en este momento con tres barreras principales:

- La necesidad de desarrollar un vector seguro, altamente efectivo y que actúe en los órganos blanco apropiados, con el objeto de regular la expresión génica a largo plazo.
- El desarrollo de caminos efectivos y seguros para la administración de la terapia génica.
- La identificación de los transgenes más efectivos para modificar una o varias de las alteraciones metabólicas o estructurales en la enfermedad hipertensiva, que son las responsables del daño cardiovascular.^{36,38,51}

El tratamiento de la hipertensión al final del siglo XXI

En las décadas iniciales de este siglo, la terapia génica probablemente estará limitada a modelos de experimentación animal en los que se continuará valorando los posibles efectos en el funcionamiento vascular, tanto de los sistemas enzimáticos como de los vasodilatadores que en la actualidad son modificados por los fármacos. Con el tiempo se intentará descubrir nuevos mecanismos encargados de la regulación de la presión arterial, lo que facilitará su comprensión y abrirá el paso a nuevos medicamentos.⁵²

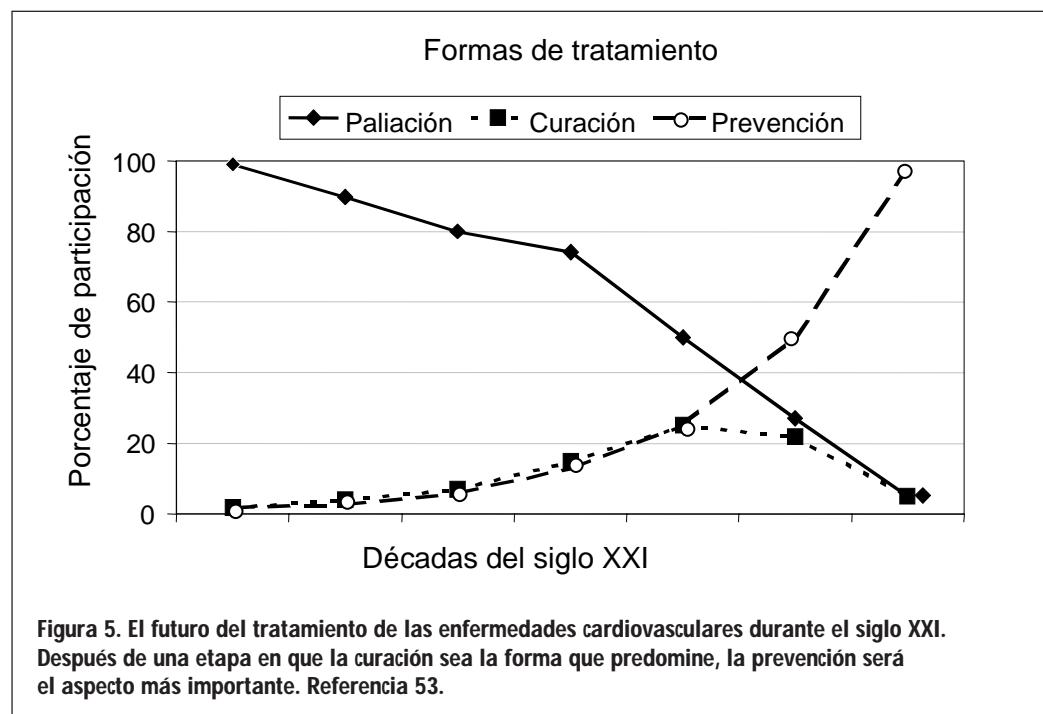
En las décadas posteriores, considerando el espacio temporal del siglo, es posible que la terapia génica sea una realidad aplicada a la prevención y control de la hipertensión en el ser humano.⁵¹ También es probable que el tratamiento del infarto agudo del miocardio y de la insuficiencia cardíaca estará determinado por algoritmos computarizados, los cuales estarán basados en el perfil genético de la población y en el estudio de cada individuo durante la gestación, o inmediatamente después del nacimiento.^{28,51} Los procedimientos diagnósticos incluirán la medición del nivel de expresión de los genes. Si bien en estas décadas los médicos continuamos

siendo el eje central del equipo de salud, con el transcurso del tiempo nuestro papel será menos importante.^{51,52}

En la etapa intermedia, quizá a mediados del siglo, la práctica médica será extraordinariamente compleja, como la visualiza Wellens,⁵³ cuando los cuidados paliativos, la curación y la prevención, tengan un nivel elevado de participación en las decisiones médicas (figura 5).

Posteriormente, la prevención será el principal eje de las decisiones en salud.^{28,51} Esto tendrá consecuencias importantes en la práctica médica. Los médicos dejaremos el papel central del cuidado de los pacientes y el integrante más importante del equipo de salud será el especialista en información,⁵² quien organizará la información obtenida por los médicos, enfermeras y técnicos en salud, para producir un plan diagnóstico-terapéutico.⁵¹ El doctor Burks se atreve a profetizar:⁵⁴

Los medicamentos que se utilicen serán administrados por farmacólogos clínicos, quienes utilizarán en su armamentario terapéutico, proteínas, péptidos, oligonucleótidos, moléculas pequeñas y una gran variedad de polímeros sintéticos. El uso de sondas para enviar información genética será un tratamiento común, como hoy en día las vacunas.



En muchos casos, como con la hipertensión arterial, el tratamiento podría ser administrado meses o años antes de la elevación de las cifras de presión arterial. El esquema terapéutico dependería del resultado del mapeo genético de cada sujeto.^{28,50-53} El esfigmomanómetro, por primera vez desde su invención por Riva Rocci, estaría en peligro de extinción.³

La calidad de la vida aumentará notablemente. El ahorro en recursos permitirá que una mayor cantidad de ellos esté disponible para otras actividades de vital importancia para el ser humano, incluyendo la educación, el desarrollo personal y, posiblemente, el desarrollo creativo.⁵³

En los países en desarrollo es posible que el costo de esta tecnología para la salud ahone de las diferencias sociales entre ricos y pobres. Aunque también es posible que en el futuro esta tecnología se abarate, permitiendo su uso en todos los estratos sociales.

Seguiremos muriendo. En general la gente estará sana hasta llegar a los 110 a 120 años, y rápidamente entrará a una fase de desgaste que culminará con la muerte. Dado que el daño será sistemático y progresivo, no tendrá caso intentar medidas curativas, como lo hacemos en la actualidad.⁵² Tan sólo visiones del nuevo siglo.

9. Rolleston HD. The right honorable Sir Thomas Clifford Albutt. London: MacMillan; 1929.
10. Pickering GH. High blood pressure. New York: Grune and Stratton; 1955.
11. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity and mortality. I. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967;202:1028.
12. Kaplan NM. Clinical hypertension. Seventh edition. Baltimore, USA: Williams and Wilkins; 1998.
13. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Cope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men: A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997;126:761-767.
14. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklasen A, et al. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
15. Estacio R, Barrett J, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared to enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-652.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;291:97-104.
17. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
18. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264.
19. Neutel JM, Weber MA. Combining therapy with diuretics: An evolution of understanding. *Am J Med* 1996;101(Suppl 3A):61S-70S.
20. Tan K, Dempsey A, Liew C. Cardiac genes and gene databases for cardiovascular disease genetics. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:51-58.
21. Ramos ME, Silver FR, Armendáriz J. Estrategias moleculares de terapia génica, En: Panduro A. Biología molecular en la clínica. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000:271-278.
22. Warmock DG. Liddle syndrome: An autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* 1998;53:18-24.
23. Winkelmann BR, Hager J, Kraus WE, Merlini P, Keavney B, Grant PJ. Genetics of coronary heart disease: Current knowledge and research principles. *Am Heart J* 2000;140:S11-S26.

César Calvo Vargas et al.
Hipertensión
al final del siglo XXI

Referencias

1. Ruskin A. Classics in arterial hypertension. Charles C. Thomas. USA: Springfield; 1956.
2. Lindsay. Pulse tension as a guide to treatment. *BMJ* 1905;1:22.
3. Calvo-Vargas C. Cien años de dos grandes acontecimientos en la historia de la medicina: hiperpiesis y esfigmomanómetro (1896-1996). *Gac Med Mex* 1996;132:529-534.
4. Dustan HP. Hypertension revisited after 55 years: How it has changed. *Am J Med Sci* 1995; 309(2):69-70.
5. Harlos J, Heidland A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in 19th Century. *Am J Nephrol* 1994;14:436-442.
6. Birkenhäger WH, Reid JL. The history of indirect blood pressure measurement. En: O'Brien E, Fitzgerald D, editors. *Blood pressure measurement*. Amsterdam: Handbook of Hypertension. Vol 14, Elsevier Science Publishers; 1991. p. 1-54
7. Shaw BH. Hyperpiesia and hyperpiesis (hypertension). A clinical, pathological and experimental study. London: Oxford Medical Publication; 1922.
8. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1913;12:755-798.

24. Glueck SB, Dzau VJ. Physiological genomics: Implications in hypertension research. *Hypertension* 2002;39:310-315.
25. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996;272:676-680.
26. Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS, et al. Angiotensin genotype, sodium retention, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, Phase II. *Hypertension* 1998;32:393-401.
27. Kato N, Julier C. Linkage mapping for hypertension susceptibility genes. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:15-24.
28. Arnett DK. Genetic contributions to left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:50-55.
29. Liew CC. The cardiac gene unit website. <http://www.tcg.u.med.utoronto.ca>.
30. Wang C, Chao L, Chao J. Direct gene delivery of human tissue kallikrein reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest* 1995;95:1710-1716.
31. Lin KF, Chao J, Chao L. Atrial natriuretic peptide gene delivery reduces stroke-induced mortality rate in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 1999; 33:219-224.
32. Zhang JJ, Chao L, Chao J. Adenovirus-mediated kallikrein gene delivery reduces aortic thickening and stroke-induced death rate in Dahl salt-sensitive rats. *Stroke* 1999;30:1925-1932.
33. Chao J, Zhang JJ, Lin KF, Chao L. Adenovirus mediated kallikrein gene delivery reverses salt-induced renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *Kidney Int* 1998;54:1250-1260.
34. Lin KF, Chao J, Chao L. Human atrial natriuretic peptide gene delivery reduces blood pressure in hypertensive rats. *Hypertension* 1995;26:847-853.
35. Adams MA, Bobick A, Korner PI. Differential development of vascular and cardiac hypertrophy in genetic hypertension. Relation to sympathetic function. *Hypertension* 1989;14:191-202.
36. Jeunemaitre X, Gimenez AP, Célérier J, Corvol P. Angiotensinogen variants and human hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:31-41.
37. Phillips MI, Mohuczy-Dominiak D, Coffey M, Galli SM, Kimura B, Zelles T. Prolonged reduction of high blood pressure with an in vivo, non-pathogenic, adenoassociated viral vector delivery of AT1-R mRNA antisense. *Hypertension* 1997; 29:374-380.
38. Raizada MK, Katovich MJ, Wang H, Berecek KH, Gelband CH. Is antisense gene therapy a step in the right direction in the control of hypertension? *Am J Physiol* 1999;H423-H432.
39. Wang H, Katovich MJ, Gelband CH, Reaves PY, Phillips MI, Raizada MK. Sustained inhibition of angiotensin I-converting enzyme (ACE) expression and long-term antihypertensive action by virally mediated delivery of ACE anti-sense cDNA. *Circ Res* 1999;85:614-622.
40. O'Donnell C, Lindpainter K, Larson M, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 97:1766-1772.
41. Phillips M. Gene therapy for hypertension. The preclinical data. *Hypertension* 2001;38(Part 2):543-548.
42. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, et al. Polymorphisms of a-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;349:1353-1357.
43. Kato N, Sugiyama T, Nabika T, et al. Lack of association between the α -adducin locus and essential hypertension in the Japanese population. *Hypertension* 1998;31:730-733.
44. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:S83-S93.
45. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1468-1474.
46. Lin KF, Chao J, Chao L. Prolonged reduction of high blood pressure with human nitric oxide synthase gene delivery. *Hypertension* 1997;30:219-224.
47. Ooboshi H, Chu Y, Rios CD, Faraci FM, Davisson BL, Hesitad DD. Altered vascular function after adenovirus-mediated overexpression of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1997;273:H265-H270.
48. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrisson DG. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not chatecolamine-induced hypertension. *Circulation* 1997;95:588-593.
49. Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS, et al. Angiotensin genotype, sodium retention, weight loss, and prevention of hypertension: Trials of hypertension prevention. Phase II. *Hypertension* 1998;32:393-401.
50. Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC, Belkin M, Conte MS, Polak JF, et al. Ex-vivo gene therapy of human vascular bypass grafts with E2F-decoy: The PREVENT single-centre, randomized, controlled trial. *Lancet* 1999;354:1493-1498.
51. Chu Yi, Faraci FM, Heistad DD. Gene therapy of hypertensive vascular injury. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:92-97.
52. Tyroler HA. Coronary heart disease epidemiology in the Twenty-First Century. *Epidemiol Rev* 2000; 22:7-13.
53. Wellens HJ. Cardiology: Where to go from here? *Lancet* 1999;354:8.
54. Burks T. Pharmacology in the Twenty-First Century in the United States of America. *Proc West Pharmacol Soc* 1999;42:23-27. 