Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Rev Esp Cardiol. 2012;**65(9)**:819–825

Artículo original

Inflamación y apoptosis en la hipertensión arterial. Importancia de la extensión de la lesión de órgano diana

Pedro Morillas[a,*], Helder de Andrade[a], Jesus Castillo[a], Juan Quiles[a], Vicente Bertomeu-González[a], Alberto Cordero[a], Estefanía Tarazón[b], Esther Roselló[b], Manuel Portolés[b], Miguel Rivera[b] y Vicente Bertomeu-Martínez[a]

[a] *Unidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España*
[b] *Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España*

Historia del artículo:
Recibido el 24 de enero de 2012
Aceptado el 25 de marzo de 2012
On-line el 7 de julio de 2012

Palabras clave:
Hipertensión arterial sistémica
Inflamación
Apoptosis

RESUMEN

Introducción y objetivos: Analizar la relación entre parámetros inflamatorios y marcadores de apoptosis con la gravedad y la extensión de la lesión de órgano diana en pacientes con hipertensión arterial esencial.
Métodos: Se ha reclutado, de manera consecutiva, a 159 pacientes hipertensos tratados, a los que se realizó un estudio exhaustivo de daño orgánico cardiaco, renal y vascular, y se determinaron las concentraciones plasmáticas de diferentes moléculas relacionadas con la inflamación (interleucina 6 y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa) y apoptosis (receptor soluble tipo 1 del factor de necrosis tumoral alfa y receptor soluble Fas). Se dividió a los pacientes en cuatro grupos: *a)* sin lesión de órgano diana (33 pacientes); *b)* lesión a un nivel (52 pacientes); *c)* lesión a dos niveles (44 pacientes) y *d)* lesión a tres niveles (30 pacientes).
Resultados: Los pacientes con lesión de órgano diana presentaban valores plasmáticos significativamente más elevados de interleucina 6, receptor soluble tipo 1 del factor de necrosis tumoral alfa y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa que los pacientes hipertensos sin lesión orgánica. Además se objetivó un incremento progresivo de estos marcadores a medida que aumentaba el número de lesiones con las cifras plasmáticas más elevadas en los pacientes con lesión de órgano diana a tres niveles (cardiaco, renal y vascular). No hubo diferencias en el receptor soluble Fas entre las diferentes poblaciones. El análisis de regresión logística mostró que los valores plasmáticos de interleucina 6 y receptor soluble tipo 1 del factor de necrosis tumoral alfa, junto con edad, diabetes, tabaquismo y perímetro abdominal, se asociaban de manera independiente con el número de lesiones de órgano diana.
Conclusiones: Una enfermedad hipertensiva más generalizada y con mayor número de órganos diana afectados se asocia a mayor activación inflamatoria y apoptótica en pacientes hipertensos.
© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Inflammation and Apoptosis in Hypertension. Relevance of the Extent of Target Organ Damage

Keywords:
Systemic arterial hypertension
Inflammation
Apoptosis

ABSTRACT

Introduction and objectives: To investigate the relationship between inflammatory and apoptotic parameters and the severity and extent of target organ damage in patients with essential hypertension.
Methods: We studied 159 consecutive patients with treated essential hypertension. An exhaustive evaluation of damage to heart, kidney, and blood vessels was performed and plasma levels of inflammatory (interleukin 6 and soluble receptor of tumor necrosis factor-alpha type 2) and apoptotic markers (soluble receptor of tumor necrosis factor-alpha type 1 and soluble Fas receptor) were determined. Patients were categorized into four groups: *a)* no organ damage (33 patients); *b)* 1 organ damaged (52 patients); *c)* 2 organs damaged (44 patients), and *d)* 3 organs damaged (30 patients).
Results: Serum levels of interleukin 6, soluble receptor of tumor necrosis factor-alpha type 1 and soluble receptor of tumor necrosis factor-alpha type 2 were higher in patients with target organ damage than in hypertensive patients without organ damage. Increasing levels of these molecules were progressively associated with an increase in the number of organs damaged, and the highest levels were observed in the group with damage to 3 organs (heart, kidney, and blood vessels). There were no differences in soluble Fas receptor levels between groups. Logistic regression analysis showed that age, smoking, diabetes mellitus, abdominal circumference, interleukin 6, and soluble receptor of tumor necrosis factor-alpha type 1 were independently related to the number of target organs damaged.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Ctra. Valencia-Alicante s/n, 03550 Sant Joan d'Alacant, Alicante, España.
Correo electrónico: pedromorillas@teleline.es (P. Morillas).

0300-8932/$ – see front matter © 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.03.020

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Conclusions: Extensive hypertensive disease with involvement of more target organs was associated with greater inflammatory and apoptotic activation in these hypertensive patients.

Full English text available from: www.revespcardiol.org
© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

GIM: grosor íntima-media
HTA: hipertensión arterial
ITB: índice tobillo-brazo
LOD: lesión de órgano diana
MVIsc: masa ventricular izquierda ajustada por superficie corporal

INTRODUCCIÓN

Tanto la inflamación como la apoptosis tienen un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, la insuficiencia cardiaca y la hipertensión arterial (HTA)[1–4]. Estos procesos inflamatorios y apoptóticos pueden inducir cambios en la función cardiaca, en la resistencia vascular periférica y en los mecanismos de control renales de los electrolitos y el volumen plasmáticos. Es más, se ha demostrado que ciertas concentraciones plasmáticas de moléculas inflamatorias y determinadas citocinas son predictoras de futuros eventos cardiovasculares[5]. Son diversos los trabajos que indican que los mecanismos inmunológicos e inflamatorios también son fundamentales en el desarrollo y la progresión del daño orgánico en el paciente hipertenso[6]. Actualmente hay suficiente evidencia de que hay más marcadores de inflamación y apoptosis en los pacientes hipertensos, y se ha encontrado correlación de estos parámetros con diferentes lesiones de órgano diana (LOD), lo que indica que estas moléculas pueden participar en el desarrollo de la lesión hipertensiva[7–10]. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se ha centrado en un único aspecto clínico (hipertrofia ventricular o microalbuminuria), sin tener presente que la concentración plasmática de estas moléculas es la suma de las moléculas liberadas de fuentes tanto cardiacas como no cardiacas (vasos sanguíneos, riñones, etc.), y por ello sus hallazgos no revelan la carga total del remodelado hipertensivo.

Por otro lado, las actuales guías de HTA recomiendan la búsqueda de LOD en la valoración inicial del paciente hipertenso con el objetivo de identificar a una población con alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, establecen una división dicotómica con respecto a presencia o ausencia de LOD e incluyen dentro del mismo pronóstico a pacientes con LOD a un nivel y pacientes que presentan LOD generalizada (cardiaca, renal y vascular)[11]. Recientemente se ha visto que el número de LOD en pacientes hipertensos que han sufrido un síndrome coronario agudo se relaciona con un incremento lineal de la mortalidad tras 1 año de seguimiento: el 2% sin LOD, el 7,6% con LOD a un nivel, el 11,1% a dos niveles y el 20% con tres territorios afectados (hipertrofia ventricular izquierda, filtrado glomerular $<$ 60 ml/min e índice tobillo-brazo [ITB] $<$ 0,9)[12]. El objetivo de nuestro estudio es analizar la asociación de diferentes marcadores plasmáticos de inflamación y apoptosis con la gravedad y la extensión de la LOD (cardiaca, renal y vascular) en pacientes hipertensos.

MÉTODOS

Pacientes

Se ha reclutado de manera prospectiva a 159 pacientes hipertensos mayores de 18 años remitidos a nuestra unidad de hipertensión arterial entre enero de 2010 y septiembre de 2011. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen físico completo, una analítica de sangre y determinación de microalbúmina en orina de 24 h, monitorización ambulatoria de la presión arterial y a una evaluación exhaustiva de presencia y extensión de LOD. La HTA se definió como una presión arterial media $\geq$ 140/90 mmHg en al menos tres ocasiones diferentes o estar en tratamiento antihipertensivo. Asimismo se recogió el tratamiento farmacológico que estaban recibiendo los pacientes y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular: diabetes (definida por glucemia $\geq$ 126 mg/dl o estar tomando medicamentos antidiabéticos), dislipemia (definido por colesterol total $\geq$ 200 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad $\geq$ 150 mg/dl o estar tomando fármacos hipolipemiantes) y tabaquismo actual o previo. La presión arterial (PA) se midió, con el paciente sentado, mediante un dispositivo automático validado. Se registraron tres lecturas consecutivas y para el análisis se utilizó la media de las tres. El filtrado glomerular se calculó mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*. Los criterios de exclusión del estudio fueron la presencia de HTA secundaria, enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica sintomática), enfermedad inflamatoria aguda o crónica, infección reciente, neoplasia actual, tratamiento concomitante con esteroides o antiinflamatorios no esteroideos, alcoholismo o incapacidad para cooperar. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital y se obtuvo el consentimiento de todos los pacientes.

Estudio ecocardiográfico

Se realizó a todos los pacientes un estudio ecocardiográfico con un aparato General Electric Vivid 7® (GE Healthcare, Waukesha, WI, Estados Unidos). El estudio se realizó con el paciente en reposo, en decúbito lateral izquierdo y con las proyecciones habituales. Un único observador que desconocía las características clínicas de los pacientes realizó todos los trazados. La masa ventricular izquierda ajustada por superficie corporal (MVIsc) se calculó siguiendo la fórmula de Devereux. Ningún paciente presentaba alteraciones de la contractilidad segmentaria que pudieran invalidar los supuestos teóricos en que se basa la determinación de la masa cardiaca. Asimismo se determinó el diámetro de la aurícula izquierda en la proyección paraesternal de eje largo.

Ecografía carotídea

Con el paciente en posición supina y tras 5 min de reposo, se realizó un estudio ecográfico de ambas arterias carótidas para la determinación del grosor íntima-media (GIM) carotídeo y la búsqueda de placas carotídeas con una sonda lineal multifrecuencia

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

de 5-10 MHz. El GIM se midió en la pared posterior de la arteria carótida común, 1 cm proximal al inicio de la dilatación del bulbo carotídeo. Mediante la función de *cine-loop* y con una imagen longitudinal óptima congelada en el final de la diástole, se midió el GIM con un programa informático de detección automática de bordes integrado en el dispositivo (EchoPAC®, General Electric Healthcare, Waukesha, WI, Estados Unidos). Se obtuvieron los valores medios del GIM. La investigación se repitió en el lado contralateral. Se seleccionó el valor más alto del GIM medio de ambas carótidas.

Índice tobillo-brazo

La determinación del ITB de ambos lados se realizó mediante un Doppler de bolsillo BIDOP ES-100V3® y un manguito de PA, siguiendo las recomendaciones científicas[13]. En resumen, la PA sistólica (PAS) se midió en ambos brazos y en ambos tobillos (arteria tibial posterior) con el paciente en posición supina. El ITB de cada pierna se calculó dividiendo la PAS de los tobillos derecho e izquierdo por la PAS mayor de ambos brazos. Se seleccionó el valor de ITB más bajo de cada paciente.

Definición de lesión de órgano diana

Se consideró LOD cualquiera de las siguientes alteraciones: *a)* afección cardiaca: MVIsc $\geq$ 125 g/m^2 los varones y $\geq$ 110 g/m^2 las mujeres o espesor del septo interventricular $>$ 13 mm los varones y $>$ 12 mm las mujeres[11,14]; *b)* afección renal: filtrado glomerular $<$ 60 ml/h o microalbuminuria $>$ 30 mg/24 h[11], y *c)* afección vascular: ITB $<$ 0,9 y/o GIM medio $>$ 0,9 y/o presencia de placas carotídeas[11]. En función de ello, se dividió a los pacientes en cuatro grupos: *a)* sin LOD; *b)* LOD a un nivel; *c)* LOD a dos niveles, y *d)* LOD a tres niveles.

Marcadores plasmáticos

Se determinaron las siguientes moléculas plasmáticas: *a)* inflamación: interleucina (IL) 6 y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNF-R2), y *b)* apoptosis: receptor soluble tipo 1 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNF-R1) y receptor soluble Fas (sFas).

Para dicho estudio, se extrajeron muestras de sangre a los sujetos sentados, entre las 8.00 y las 11.00, mediante tubos provistos de matriz de gel para facilitar la extracción del suero (Vacutainer®). Los tubos se dejaron 15 min a temperatura ambiente para la retracción del coágulo. A continuación, las muestras se centrifugaron a 1.500 g y los sobrenadantes se almacenaron inmediatamente a –80 °C hasta su uso. Los valores de sTNF-R2, IL-6, sTNF-R1 y sFas en suero se determinaron en el laboratorio de biología y patología celular con un test comercial ELISA específico para cada una de ellas (Human sTNF-R1 ELISA kit, EuroResearch; HK302 Human sTNF-R2 ELISA kit; Hycult Biotechnology, Países Bajos; sDC95 (Apo/Fas) Elisa kit, Diaclone, Francia; Human IL-6 ELISA kit). Previamente las muestras se filtraron en tubos Spin-X Centrifuge Tube Filter (Costar, Nueva York, Estados Unidos). Los tests se cuantificaron a 450 nm en un lector de microplacas de doble longitud de onda (Sunrise; TECAN, Austria) usando el *software* Magellan (version 2.5; TECAN, Austria). Los límites de detección para sTNF-R1, sTNF-R2, sFas e IL-6 se calcularon en torno a 40 pg/ml. Nuestros coeficientes de variación intraanalítica e interanalítica para sTNF-R1, sTNF-R2, sFas e IL-6 se determinaron en el 5,8 y el 8% respectivamente.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media $\pm$ desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], mientras que las variables cualitativas se expresan como porcentaje y número absoluto. Para el estudio comparativo de las variables continuas, se utilizó el test de la t de Student o el análisis de la varianza con la corrección de Bonferroni; si no seguían una distribución normal, se emplearon los tests de Mann-Whitney y Kruskall-Wallis. Para el análisis de las variables cualitativas, se empleó el test de la χ^2. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para investigar la relación lineal entre los valores plasmáticos de inflamación y apoptosis y las diferentes LOD. Se realizó un análisis de regresión logística multinomial mediante selección por pasos hacia atrás para evaluar los factores asociados de forma independiente con el número de LOD tomando como grupo de referencia la ausencia de LOD. Las variables seleccionadas para su inclusión en el modelo fueron aquellas con significación estadística en el análisis univariable o con relevancia clínica. Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos), y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La media de edad de los pacientes hipertensos incluidos era 56 $\pm$ 13 años, con un 67,3% de varones. El 87,4% de los pacientes estaban en tratamiento con antihipertensivos en el momento del estudio: el 60,4% con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el 47,2% con diuréticos, el 40,9% con antagonistas del calcio, el 36,5% bloqueadores beta, el 18,2% con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y el 5% con doxazosina. El 26,4% recibía también estatinas y el 17,6%, antiagregantes plaquetarios.

Tras la realización del estudio, 126 pacientes (79,2%) presentaban LOD: el 39% con afección cardiaca, el 42,8% con afección renal y el 62,9% con afección vascular (el 60,4% con afección carotídea y el 14,5% con ITB $<$ 0,9). En la tabla 1 se recogen las características clínicas y analíticas de los pacientes en función del número de territorios afectados. Se observa un incremento significativo en la edad, la PAS, el perímetro abdominal y el tiempo de evolución de la HTA, así como en la prevalencia de diabetes y tabaquismo, a medida que aumenta el número de territorios implicados. Un dato llamativo es que la gravedad en cada una de las LOD se incrementa también con el número de territorios afectados: mayor MVIsc, microalbuminuria y GIM carotídeo y peor ITB y filtrado glomerular en los pacientes con los tres territorios afectados.

En el estudio comparativo de las moléculas analizadas, se objetiva un incremento significativo de los marcadores específicos de inflamación en los pacientes con LOD respecto a los pacientes sin LOD: IL-6 (2,34 frente a 1,6 pg/ml; p = 0,001) y sTNF-R2 (455,8 frente a 330,3 pg/ml; p = 0,001), así como un aumento también significativo del sTNF-R1 (marcador de inflamación y apoptosis) en estos pacientes (1.598,3 frente a 1.258,4 pg/ml; $p < 0,005$). No hubo diferencias en el sFas entre ambas poblaciones. Por otro lado, se pone de manifiesto un incremento progresivo de IL-6, sTNF-R1 y sTNF-R2 a medida que aumenta el número de órganos afectados, con los valores plasmáticos más elevados en la población de pacientes con LOD a tres niveles (cardiaco, renal y vascular); no se encontraron diferencias en las cifras de sFas (tabla 2).

En el estudio de correlación entre los valores plasmáticos de las moléculas de inflamación y apoptosis testadas y las diferentes LOD de origen hipertensivo, observamos una correlación positiva entre concentración plasmática de IL-6, sTNF-R1 y sTNF-R2 con la MVIsc, la microalbuminuria y el GIM (tabla 3), así como una correlación negativa con el filtrado glomerular y el ITB (próximo a la

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1
Comparación de las poblaciones según el número de lesiones de órgano diana

	Sin LOD (n = 33)	1 LOD (n = 52)	2 LOD (n = 44)	3 LOD (n = 30)	p
Edad (años)	43 ± 10,9	58 ± 10,7	57,7 ± 11,4	62,7 ± 11,2	< 0,001
Varones	26 (78,8)	31 (59,6)	31 (70,5)	19 (63,3)	0,285
Diabetes	1 (3)	4 (7,7)	11 (25)	14 (46,7)	< 0,001
Tabaquismo activo	5 (15,2)	13 (25)	11 (25)	15 (50)	< 0,05
Dislipemia	9 (27,3)	26 (50)	20 (45,5)	17 (56,7)	0,095
IMC	29,8 ± 4,3	30,6 ± 4,3	31,4 ± 4,8	31,7 ± 5	0,312
Perímetro abdominal (cm)	101,8 ± 11	102,3 ± 10,9	104,9 ± 11,9	110,7 ± 12,2	< 0,01
PAS (mmHg)	146,3 ± 17,5	151,4 ± 21,1	161 ± 24,6	158,2 ± 27,2	< 0,05
PAD (mmHg)	92 ± 13,1	89,3 ± 11,1	90,8 ± 15,4	87,4 ± 14	0,531
Frecuencia cardiaca (lpm)	76,3 ± 13,7	72,3 ± 14,6	72,6 ± 15,9	72,2 ± 11,4	0,602
Glucosa (mg/dl)*	101 [95-112]	106 [96-117]	111 [94,3-134]	129 [97,8-148,5]	< 0,05
Colesterol total (mg/dl)	194,4 ± 30,8	212,4 ± 39,9	203,8 ± 40,5	195,7 ± 52,2	0,168
cLDL (mg/dl)	118,9 ± 26,5	136 ± 38,2	126,5 ± 37,3	125,4 ± 47	0,252
cHDL (mg/dl)	49,2 ± 11,4	49 ± 14,3	47,8 ± 13,2	44 ± 14,3	0,377
Triglicéridos (mg/dl)*	101 [85-138]	139 [98-173,5]	135 [97-175,5]	141 [108,5-176]	0,053
FG estimado (MDRD)	94,8 ± 18	85 ± 18,7	81,7 ± 23,2	74,7 ± 19	0,001
Fibrinógeno	3,37 ± 0,52	3,48 ± 0,63	3,61 ± 0,54	3,89 ± 0,73	< 0,05
Proteina C reactiva*	0,22 [0,1-0,39]	0,25 [0,12-0,59]	0,33 [0,14-0,54]	0,36 [0,21-0,68]	0,1
NT-proBNP*	25,9 [13-54,3]	43,9 [20,8-86,7]	132,8 [46,1-264,4]	228,7 [101,3-406,4]	< 0,001
MAU en 24 h (mg)*	5 [3-11,6]	7,8 [4-30,1]	17,9 [6,8-66,4]	72,3 [40,9-157,5]	< 0,001
Auricula izquierda (mm)	36,9 ± 4,5	39 ± 4,8	42,7 ± 5	44 ± 4,8	< 0,001
MVIsc (g/m^2)	86,7 ± 15,6	92,4 ± 23,1	123,3 ± 29,4	140,8 ± 35,6	< 0,001
GIM carotídeo (mm)	0,60 ± 0,11	0,77 ± 0,17	0,93 ± 0,24	0,93 ± 0,14	< 0,001
ITB	1,10 ± 0,11	1,05 ± 0,16	1,01 ± 0,14	0,98 ± 0,18	< 0,01
PAS 24 h (MAPA)	126,7 ± 13,1	134,6 ± 15,3	131,7 ± 15,3	130,7 ± 16,5	0,141
PAD 24 h (MAPA)	78,2 ± 11,6	80,8 ± 10,1	78,1 ± 10,4	75,8 ± 9,2	0,228
Años de evolución de la HTA*	6,7 [1,8-16]	7,7 [3,1-18,3]	7,5 [2,2-16,8]	10,5 [2-20,8]	< 0,01

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FG: filtrado glomerular; GIMc: grosor íntima-media; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; LOD: lesión de órgano diana; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; MAU: microalbuminuria; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; MVIsc: masa ventricular izquierda ajustada por superficie corporal; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.
Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).
* En estas variables que no presentan distribución normal, se utilizó el test de Kruskal-Wallis, y los resultados se expresan como mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2
Comparación de los marcadores plasmáticos según número de lesiones de órgano diana

	Sin LOD (n = 33)	1 LOD (n = 52)	2 LOD (n = 44)	3 LOD (n = 30)	p
IL-6 (pg/ml)	1,6 [1,6-1,72]	2,06 [1,6-2,91]	2,33 [1,6-5,16]	3,29 [1,82-5,3]	0,001
sTNF-R1 (pg/ml)	1.258,4 [1.081,8-1.576]	1.468 [1.173,3-1.667,4]	1.533,8 [1.192,3-1.865,4]	1.823,7 [1.653,4-2.036,5]	< 0,001
sTNF-R2 (pg/ml)	330,3 [240,6-466,14]	440 [316,5-559,1]	410,2 [324,7-587,5]	562,2 [436,1-808]	< 0,001
sFas (pg/ml)	105,3 [78,1-153,1]	116,5 [84,4-137,4]	110 [83-137,4]	105,8 [78,1-142,5]	0,915

IL-6: interleucina 6; LOD: lesión de órgano diana; sFas: receptor soluble Fas; sTNF-R1: receptor soluble tipo 1 del factor de necrosis tumoral alfa; sTNF-R2: receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa.
Estas variables no presentan distribución normal, y se utilizó el test de Kruskall-Wallis. Los resultados se expresan como mediana [intervalo intercuartílico].

significación para el sTNF-R2). Por el contrario, no se encontró correlación con los valores de sFas, salvo con el filtrado glomerular.

En el análisis de regresión logística, los factores que se asociaron significativamente con el número de LOD fueron la edad, el tabaquismo activo, la diabetes, el perímetro abdominal y la concentración plasmática de sTNF-R1 e IL-6. En la tabla 4 se muestra la valoración de dichas asociaciones según el número de LOD.

DISCUSIÓN

El presente estudio pone de manifiesto una mayor activación inflamatoria y apoptótica en los pacientes hipertensos que sufren una afección orgánica más grave y generalizada, cardiaca, renal y vascular, y establece una asociación de los valores plasmáticos de IL-6 y STNF-R1 con el número de LOD. Es uno de los primeros trabajos que muestran la posible relación entre la extensión de la LOD y la activación inflamatoria y apoptótica en pacientes con HTA esencial, utilizando marcadores plasmáticos bien establecidos como sTNF-R1, sTNF-R2 e IL-6[15].

Se ha señalado que el daño orgánico inducido por la HTA puede ser resultado de un complejo proceso multifactorial con participación de leucocitos, parámetros procoagulantes, factores de transcripción y crecimiento, así como moléculas inflamatorias[16]. Son varios los estudios que han analizado la relación entre diferentes moléculas de inflamación y la presencia de LOD en el paciente hipertenso. Pedrinelli et al[17] estudiaron la correlación

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 3
Correlación univariable entre los marcadores plasmáticos y las diferentes lesiones de órgano diana hipertensivas (test de Spearman)

	MVIsc		Microalbuminuria		ITB		GIM medio*		Filtrado glomerular	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
IL-6	0,239	< 0,005	0,213	< 0,01	−0,087	0,278	0,286	< 0,001	−0,126	0,114
sTNF-R1	0,282	< 0,001	0,226	< 0,005	−0,106	0,185	0,276	< 0,001	−0,479	< 0,001
sTNF-R2	0,227	< 0,005	0,147	0,066	−0,135	0,091	0,301	< 0,001	−0,493	< 0,001
sFas	−0,015	0,850	−0,059	0,457	0,021	0,792	0,079	0,323	−0,245	< 0,01

GIM: grosor íntima-media; IL-6: interleucina 6; ITB: índice tobillo-brazo; MVIsc: masa ventricular izquierda ajustada por superficie corporal; sFas: receptor soluble Fas; sTNF-R1: receptor soluble tipo 1 del factor de necrosis tumoral alfa; sTNF-R2: receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa.
* El mayor GIM de ambas carótidas.

Tabla 4
Análisis de regresión logística multinomial que muestra las variables asociadas significativamente con el número de lesiones de órgano diana tomando como referencia la ausencia de lesión de órgano diana

Factores	1 LOD		2 LOD		3 LOD	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1,12 (1,06-1,19)	< 0,001	1,12 (1,05-1,19)	< 0,001	1,19 (1,10-1,29)	< 0,001
Diabetes	3,29 (0,26-42,40)	0,361	11,98 (0,99-144,7)	0,051	27,8 (1,72-449,1)*	< 0,05
Tabaquismo activo	2,75 (0,61-12,38)	0,188	2,93 (0,6-14,42)	0,186	27,06 (3,56-205,78)	0,001
Perímetro abdominal	1,003 (0,95-1,06)	0,923	1,02 (0,96-1,09)	0,535	1,1 (1,02-1,19)	0,016
IL-6	1,39 (0,77-2,51)	0,271	1,81 (1-3,26)	< 0,05	1,93 (1,05-3,53)	< 0,05
sTNF-R1	1,001 (0,99-1)	0,451	1,001 (0,99-1)	0,311	1,003 (1-1,01)	< 0,05

HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IL-6: interleucina 6; LOD: lesión de órgano diana; OR: *odds ratio;* sTNF-R1: receptor soluble tipo 1 del factor de necrosis tumoral alfa.
Variables incluidas en el modelo: edad, diabetes, dislipemia, tabaquismo activo, tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos, antagonistas del calcio, estatinas y antiagregantes, presión arterial sistólica, tiempo de evolución de la HTA, glucosa plasmática, fibrinógeno, IL-6, sTNF-R1 y R2 y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa y receptor soluble Fas.
*La posibilidad de que un paciente diabético sufra lesión de tres órganos diana se multiplica por 27,8 (IC95%, 1,72-449,1) frente a no tener ninguna lesión de órgano diana (grupo de referencia).

positiva entre proteína C reactiva (PCR) y microalbuminuria en varones hipertensos no complicados. Yasmin et al[18] han demostrado una asociación significativa entre PCR y la velocidad de onda de pulso, una medida de distensibilidad aórtica, en sujetos aparentemente sanos (principalmente hipertensos). Recientemente, PCR y específicamente el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) se han correlacionado con marcadores de LOD precoz cardiaca (producto de Cornell como medida de hipertrofia ventricular izquierda) y renal (microalbuminuria)[6]. Nuestro grupo también ha demostrado que las concentraciones plasmáticas del receptor soluble de TNFα, IL-6 y antagonista del receptor de IL-1 se correlacionan significativamente con la MVIsc en pacientes hipertensos[9]. El presente trabajo va más allá y pone de manifiesto una asociación lineal entre las concentraciones plasmáticas de diferentes moléculas inflamatorias y la gravedad de la enfermedad hipertensiva, de tal manera que los pacientes con lesión generalizada presentan los valores significativamente más elevados de estos parámetros inflamatorios. Por otro lado, en el análisis multivariable, las concentraciones plasmáticas de IL-6 y sTNF-R1 se asociaron de manera independiente y significativa con la afección de tres órganos diana. La falta de significación del otro receptor del TNFα (sTNF-R2) enfatiza las diferencias estructurales y funcionales de estos dos receptores[5].

Sabemos que la HTA puede promover la activación inflamatoria de células endoteliales, así como el reclutamiento y la activación de células inflamatorias caracterizados por el aumento en la expresión de parámetros inflamatorios, como PCR y citocinas inflamatorias[1]. El estrés mecánico y los efectos proinflamatorios de los factores humorales, con un papel fundamental de la angiotensina II, pueden verse involucrados en el desarrollo de esta respuesta inflamatoria[19]. La amplificación de esta respuesta en los órganos diana puede explicar el aumento de los parámetros inflamatorios observado en nuestros pacientes hipertensos con LOD. Estas moléculas inflamatorias pueden promover efectos detrimentales en vasos y órganos diana y contribuir de esta manera a las alteraciones funcionales y estructurales. La ausencia de correlación entre la PCR y la LOD observada en nuestro trabajo puede explicarse por la baja capacidad discriminatoria de la molécula (a diferencia de la PCR ultrasensible), y por su inespecificidad frente a los otros marcadores más sofisticados empleados en el estudio.

Por otro lado, sabemos que la muerte celular por apoptosis inducida por citocinas activadas por el estrés mecánico tiene un papel importante en la patogenia de varias enfermedades cardiovasculares, entre ellas la HTA esencial[2]. Dado que está bien documentado que en los órganos diana de la HTA humana y experimental está alterado el crecimiento de diversos tipos celulares, no es sorprendente que, además de en el corazón, se hayan encontrado también alteraciones de la apoptosis en los riñones y el cerebro de ratas hipertensas[20]. Estos estudios subrayan la importancia de la alteración en la regulación de la muerte celular en la hipertensión, revelan una nueva ruta en la investigación de la patogenia de esta enfermedad y la LOD y apuntan a nuevos blancos de intervención terapéutica.

Varios estudios unicéntricos han objetivado que sFas está elevado en pacientes con miocarditis, insuficiencia cardiaca crónica y enfermedad coronaria, lo que indica que el sistema Fas/FasL puede contribuir a la patogenia de la enfermedad cardiovascular[21–23]. Un estudio realizado en pacientes de alto riesgo cardiovascular puso de manifiesto mayores concentraciones de sFas en esta población que en sujetos sanos, especialmente en pacientes hipertensos, lo que indica que esta proteína podría ser un nuevo marcador de daño vascular[24]. Recientemente se ha puesto de manifiesto el impacto pronóstico de sFas en diferentes enfermedades cardiovasculares, tanto en pacientes con enfermedad aterosclerótica carotídea[25] como en pacientes con insuficiencia

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

cardiaca[26], de tal manera que los pacientes con valores más elevados de esta proteína presentaban peor evolución. Que en nuestro trabajo no se hallara asociación entre sFas y la LOD puede reflejar que nos encontramos ante lesiones subclínicas precoces en la HTA en nuestros pacientes, con menor activación apoptótica, y no se puede descartar que la apoptosis participe de manera distinta en cada enfermedad cardiovascular. Un hecho diferente es la relación encontrada con la disminución del filtrado glomerular, que implica mayor alteración funcional y probablemente estructural del riñón, con pérdida celular y fibrosis. De hecho, diversos estudios han objetivado una correlación de la apoptosis y el grado de disfunción renal[27]. Por otro lado, el tratamiento previo con bloqueadores del eje renina-angiotensina puede modificar las concentraciones de moléculas de apoptosis[28] y explicar la ausencia de correlación entre la MVIsc y el sFas, a diferencia de otros trabajos. Por el contrario, sí hemos encontrado correlación entre los valores de sTNF-R1 (molécula apoptóptica que también tiene acción inflamatoria)[29] y la extensión de la LOD. Este hallazgo es importante, dado que las concentraciones de TNFα y sus receptores son predictoras de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca[30] y, concretamente, sTNF-R1 es un predictor mayor de muerte y de insuficiencia cardiaca, tanto a corto como a largo plazo, en pacientes con infarto agudo de miocardio[5].

Limitaciones

Existen algunas limitaciones que se debe reconocer con vistas a la interpretación de los resultados del presente estudio. Debido al reducido número de pacientes, nuestros resultados no pueden extrapolarse a toda la población de pacientes hipertensos. Además, nuestros hallazgos no permiten establecer una relación causal entre inflamación/apoptosis y la LOD por el carácter transversal del estudio, sino que únicamente reflejan una asociación. Por otro lado y debido a los diferentes perfiles clínicos y riesgos de los grupos analizados, no se puede excluir una posible influencia de este aspecto en las diferencias encontradas en las cifras de los marcadores de inflamación y apoptosis. Finalmente, una limitación común en estos trabajos es que los pacientes están recibiendo una terapia convencional, y se sabe que varios fármacos pueden disminuir las concentraciones de los parámetros analizados. Concretamente, se ha visto que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores beta disminuyen las concentraciones plasmáticas de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias[31,32], aunque todavía no se han evaluado *in vivo* los efectos de estos medicamentos en las citocinas analizadas. Sin embargo, este estudio confirma que un alto grado de activación inmunológica e inflamatoria persiste en pacientes hipertensos incluso durante el tratamiento con una terapia estándar, y además esta activación es detectable en plasma.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio pone de manifiesto que una enfermedad hipertensiva más generalizada y con mayor número de órganos diana afectados en pacientes hipertensos tratados se asocia a mayor estado inflamatorio y apoptótico, caracterizado por un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de IL-6, sTNF-R1 y sTNF-R2, específicamente en los pacientes que presentan afección cardiaca, renal y vascular simultáneamente. Es necesaria la realización de más trabajos para entender completamente el papel de las citocinas estudiadas en el desarrollo y la evolución de la LOD en la HTA esencial. Las citocinas podrían llegar a ser consideradas dianas terapéuticas, con lo que cambiarían el pronóstico de los pacientes hipertensos, ya que en ellos el desarrollo de LOD se asocia con una elevada mortalidad cardiovascular.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha financiado mediante una beca de la Sociedad Española de Cardiología (Proyecto de Investigación Daiichi-Sankyo 2010) y de la Sociedad Valenciana de Cardiología.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montecucco F, Pende A, Quercioli A, Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. J Nephrol. 2011;24:23–34.
2. Diez J. Apoptosis en las enfermedades cardiovasculares. Rev Esp Cardiol. 2000;53:267–74.
3. Heres-Álvarez F, Peix-González A. La proteína C reactiva como blanco terapéutico en la prevención cardiovascular: ¿ficción o realidad? Rev Esp Cardiol. 2011;11 Supl E:30–5.
4. Richards A. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. Rev Esp cardiol. 2010;63:635–9.
5. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. Circulation. 2005;111:863–70.
6. Navarro-González JF, Mora C, Muros M, Jarque A, Herrera H, García J. Association of tumor necrosis factor-alpha with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension. J Hypertens. 2008;26:2168–75.
7. Sander K, Horn CS, Briesenick C, Sander D; INVADE Study Group. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men: the INVADE Study. Stroke. 2007; 38:2881–6.
8. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. J Clin Hypertens. 2007;9:546–50.
9. Roselló-Lletí E, Rivera M, Martínez-Dolz L, González Juanatey JR, Cortés R, Jordán A, et al. Inflammatory activation and left ventricular mass in essential hypertension. Am J Hypertens. 2009;22:444–50.
10. Fortuño MA, Ravassa S, Fortuño A, Zalba G, Díez J. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension: mechanisms and potential management. Hypertension. 2001;38:1406–12.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009; 27:2121–58.
12. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazón P, Guindo J, et al. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. J Hum Hypertens. 2011; 25:600–7.
13. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standard committee and the camber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18:1440–63.
15. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med. 2004;351:2599–610.
16. Luft FC, Mervaala E, Müller DN, Gross V, Schmidt F, Park JK, et al. Hypertension-induced end-organ damage: A new transgenic approach to an old problem. Hypertension. 1999;33(1 Pt 2):212–8.
17. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. J Hum Hypertens. 2002;16:79–89.
18. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:969–74.

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

19. Li J, Doerffel Y, Hocher B, Unger T. Inflammation in the genesis of hypertension and its complications —the role of angiotensin II. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:3107–9.
20. Beaumont J, Arias T, López B, González A, Ravassa S, Hermida N, et al. Avances en cardiopatía hipertensiva. Mecanismos de remodelado implicados en la transición de la hipertrofia a la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2007;(7 Supl F):14–21.
21. Toyozaki T, Hiroe M, Tanaka M, Nagata S, Ohwada H, Marumo F. Levels of soluble Fas ligand in myocarditis. Am J Cardiol. 1998;82:246–8.
22. Trikas A, Antoniades C, Latsios G, Vasiliadou K, Karamitros I, Tousoulis D, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. Eur J Heart Fail. 2006;8:804–9.
23. Cardinal H, Brophy JM, Bogaty P, Joseph L, Hébert MJ, Boyer L, et al. Usefulness of soluble fas levels for improving diagnostic accuracy and prognosis for acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2010;105:797–803.
24. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, De Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk: Atorvastatin on Inflammatory Markers (AIM) study, a substudy of ACTFAST. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:168–74.
25. Hoke M, Schillinger M, Zorn G, Wonnerth A, Amighi J, Mlekusch W, et al. The prognostic impact of soluble apoptosis-stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis. Stroke. 2011;42:2465–70.
26. Niessner A, Hohensinner PJ, Rychli K, Neuhold S, Zorn G, Richter B, et al. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failure patients. Eur Heart J. 2009;30:789–96.
27. Góes MA, Dalboni MA, Manfredi SR, Cendoroglo MS, Batista MC, Canziani ME, et al. Serum-soluble Fas and serum levels of erythropoietin in chronic kidney disease. Clin Nephrol. 2010;73:7–13.
28. González A, Ravassa S, López B, Loperena I, Querejeta R, Díez J. Apoptosis in hypertensive heart disease: a clinical approach. Curr Opin Cardiol. 2006; 21:288–94.
29. Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexe. Cell. 2003;114:181–90.
30. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). Circulation. 2001;103:2055–9.
31. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasakii O, Suzuki M, Hara Y, et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2001;37:412–7.
32. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2005;46:735–9.