

**EFFECTO DEL POLIMORFISMO ARG16GLY DEL RECEPTOR BETA DOS
ADRENÉRGICO SOBRE LA RESPUESTA VASODILATADORA EN PACIENTES
CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.**

JUAN CARLOS MÉNDEZ VELÁSQUEZ.

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
CORPORACIÓN CIENCIAS BASICAS BIOMEDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLÍN-ANTIOQUIA
2006**

**EFFECTO DEL POLIMORFISMO ARG16GLY DEL RECEPTOR BETA DOS
ADRENÉRGICO SOBRE LA RESPUESTA VASODILATADORA EN PACIENTES
CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.**

JUAN CARLOS MÉNDEZ VELÁSQUEZ.

**Trabajo de Investigación para optar al título de magíster en ciencias básicas
biomédicas énfasis morfofisiología**

Tutores

**Juan Guillermo McEwen Ochoa
Dagnovar Aristizabal Ocampo**

Instituciones Participantes

**Corporación para Investigaciones Biológicas
Universidad de Antioquia
Clínica Medellín**

Comité Tutorial

**Dagnovar Aristizabal Ocampo
Juan Guillermo McEwen Ochoa
Diego Luis Álvarez
Jorge Farbiarz**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
CORPORACIÓN CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLÍN-ANTIOQUIA
2006**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres cuyo objetivo siempre ha sido una formación académica adecuada y por el apoyo en todos los aspectos. **Gracias papa y mama.**

A la Corporación para Investigaciones Biológicas y Clínica Medellín por la disposición de sus locaciones para el desarrollo de este proyecto. SUSALUD por su apoyo logístico en la captación de pacientes para este estudio.

A mis tutores:

Dr. Juan McEwen por su paciencia, apoyo, acompañamiento y oportunidades en el proceso de mi formación académica.

Dr. Dagnovar Aristizabal por compartir su conocimiento, experiencias y enseñanzas tanto a nivel académico y como ser humano.

Dra. Ángela Restrepo por su preocupación y disposición siempre atenta para el asesoramiento en mi formación como investigador.

Drs. Jorge Farbiarz y Diego Luis Alvares por su ayuda y amabilidad en asesoramiento en la fisiología cardiovascular

Dr. Edwin García por insistir en mi formación académica e investigativa

Beatriz Montes por sus consejos en el que hacer laboral y personal y su invaluable ayuda en el laboratorio.

Agradezco en especial a quienes me acompañaron en este proceso y participaron de una u otra forma en el desarrollo de este proyecto: Dr. Juan Carlos Ríos, Dr. Carlos Cardeño, Dr. Sergio Parra, Dr. Jaime Pérez, Enf. Mónica Correa, Enf Nora Zapata, Enf Andrea Bedoya, Dr. Eduardo Medina. Bact. ALvaro Rúa, Dr. Mauricio Meza. SUSALUD directivos y médicos gestores por su invaluable ayuda en la obtención de los pacientes de este proyecto. **y a todos aquellos que hoy se me olvidan pero que estuvieron allí en este proceso.**

Agradecimiento especial a los pacientes que colaboraron en este estudio.

Gracias a todos.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción:	1
Descripción epidemiológica de la Hipertensión Arterial	1
Aspectos Genéticos de la HTA	3
Complejidad fisiológica	5
Polimorfismos funcionales en el SNS	6
Fisiopatología:	10
Porque cambia la presión arterial	10
Factores locales y renales	12
Sistema Nervioso Simpático(SNS)	16
Regulación Central de la Presión Arterial	17
Monitoreo del Sistema Cardiovascular	19
Efectores del SNS	21
Receptor Beta 2 adrenergico (ADRB2):	22
Estructura	22
Regulación del ADRB2	23
Controversia y hallazgos genéticos acerca del ADRB2	24
Variante 16 Arginina/Glicina	25
Metodología:	28
Población de estudio	28
Extracción ADN	29
Amplificación de los Ácidos Nucleicos	30
Genotipificación	30
Pruebas hemodinámicas	31
Análisis estadístico	33
Resultados:	34
Distribución genotípica	34
Características demográficas	35
Estructura Cardiaca	36
Parámetros Bioquímicos	37

Variables Hemodinámicas	38
Resistencia Periférica Total	40
Gasto Cardíaco	41
Índice de Gasto Cardíaco	42
Índice de Volumen Latido	43
Volumen Latido	44
Presión Arterial Sistólica	45
Presión Arterial Diastólica	46
Presión Arterial Media.	47
Frecuencia Cardíaca	48
Medición de la Presión Arterial por 24 horas	49
Resumen Variables hemodinámicas y análisis estadístico	51
Discusión	53
Introducción del panorama de la HTA	53
La hipertensión como enfermedad compleja	54
Nuevas metodologías de investigación	55
Hallazgos de este estudio y posibles implicaciones	55
Evidencia Clínica	56
Más hallazgos y su relación con el fenómeno hipertensivo	57
Otros hallazgos	59
Fenotipos Intermedios	60
Conclusión	65
Referencias	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No 1	esquema de la regulación central de la presión arterial	18
Figura No 2	esquema de los polimorfismo funcionale en el ADRB2	25
Figura No 3	Modelo del procedimiento de las pruebas hemodinámicas	32
Figura No 4	Esquema de fenotipos intermedios interacción del ambiente con los diferentes sistemas reguladores de la presión	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No 1 Clasificación de los estadios hipertensivos	2
Tabla No 2 Genes hipotéticos involucrados en la hipertensión esencial	13
Tabla No 3 Áreas relacionadas con la regulación de la presión arterial	16
Tabla No 4 Distribución genotípica	35
Tabla No 5 Variables demográficas	35
Tabla No 5 Variables demográficas	36
Tabla No 7 Variables metabólicas	38
Tabla No 8 Variables hemodinámicas evaluadas e inferidas por cálculos	39
Tabla No 9 Resistencias Periféricas Totales de cada grupo. $\text{Dinas/cm}^5/\text{seg}$	40
Tabla No 10 Gasto cardiaco	41
Tabla No 11 Índice de Gasto Cardiaco 16Arg vs 16Gly	42
Tabla No 12 Índice de Volumen Latido	43
Tabla No 13 Volumen Latido	44
Tabla No 14 Comparación de PAS	45
Tabla No 15 Comparación de PAD	46
Tabla No 16 Comparación de PAM	47
Tabla No 17 Comparación de FC	48
Tabla No 18 Medición de presión arterial por 24 horas en mmHg	50
Tabla No 19 12 Arginina homocigóticos vs 12 Glicina homocigóticos	52
Tabla No 20 Análisis estadístico	52

ABREVIATURAS

HTA	Hipertensión arterial esencial
SNS	Sistema Nervioso Simpático
PA	Presión Arterial
ECV	Enfermedades Cerebro Vasculares
mmHg	Milímetros de Mercurio
SNP	Polimorfismo de Nucleótido Simple
GPRC	Receptores acoplados a proteínas G
ADRB2	Receptor Beta 2 adrenergico
AGT	Angiotensinogeno
AGT I	Angiotensina I
AGTII	Angiotensina II
ACE	Enzima Convertidora de Angiotensina
RAAS	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
16Arg	16 Arginina
16Gly	16 Glicina
AMP	Adenosin mono fosfato
cAMP	Adenosin mono fosfato ciclico
BARK	Beta arrestina de los receptores acoplados a proteína G
PCR	Reacción en Cadena de La Polimerasa
RFLP	Restricción de Fragmentos Polimorficos.
ADN	Acido deoxirribonucleico
AA:	anillo aortico,
S:	septum,
DD:	diámetro diastólico,
PPD:	pared posterior en diástole,
PPS:	pared posterior en sístole, DS: diámetro sistólico.
IMC	Índice de masa corporal
SC	Superficie Corporal
RPT	Resistencia Periférica Total
PAS	Presión arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
IGC	Índice de Gasto Cardiaco
IVL	Índice de Volumen latido
VL	Volumen Latido
GC	Gasto Cardiaco
LDL	lipoproteínas de baja densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad.

1. Introducción

1.1 Descripción epidemiológica de la Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial (**HTA**) en la actualidad es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial especialmente en países industrializados debido a su alta frecuencia y relación con riesgo cardiovascular y daño de órgano blanco. En el año 2000 la prevalencia de HTA en el mundo alcanzaba cifras de un 26.6 % en personas mayores de 20 años. En países industrializados como Estados Unidos, España y Alemania mostraban una prevalencia de 23.4%, 45.1% y 55.3% respectivamente, para Latino América las cifras obtenidas para ese mismo año fueron de un 37.8% entre hombres y mujeres mayores de 20 años¹. En Colombia la mortalidad a causa de enfermedades cardiovasculares es de un 28.5% en la población general adulta para el año 2000 y al presente es la primera causa de consulta externa para el departamento de Antioquia². En la actualidad se considera que un billón de personas son afectadas por la HTA en el mundo y se estima que para el 2025 la prevalencia de la HTA en el mundo alcance cifras de hasta un 29.2% (1.56 billones de personas). Para Latino América las cifras esperadas para ese año serán de un 42.2%¹.

La HTA es considerada como un importante generador de las enfermedades cardiovasculares, dentro de este grupo la enfermedad isquémica del corazón ocupa el primer lugar como causante de muertes en el mundo, seguida de las Enfermedades Cerebro Vasculares (ECV). En Colombia y Antioquia se repiten dichas causas como principales causas de muerte o incapacidad en personas de edad media avanzada (45 años o más)². Las causas y los indicadores de mortalidad mostrados anteriormente demuestran como la hipertensión arterial es un problema de salud pública en Colombia el cual requiere de conductas más eficaces para su control, el impacto de dichas patologías en el sistema de salud en Colombia generan un gran costo. Cada vez que se presenta un evento, este genera resultados y secuelas cuyo manejo requiere de personal, atención y

conductas terapéuticas especializadas y costosas. Como consecuencia, el tratamiento de la hipertensión se convierte en uno de los principales temas de estudio de países industrializados y Colombia².

La hipertensión arterial se define como el nivel de presión arterial a partir del cual el riesgo de sufrir un evento cardiovascular aumenta. Es decir, a medida que aumenta la presión arterial aumenta también el riesgo cardiovascular. Sin embargo existen definiciones cuantitativas mucho más precisas que permiten al personal médico establecer cuando un paciente está presentando signos que conllevaran a un riesgo cardiovascular mayor que la población general. Valores entre ≥ 120 -139 mmHg de presión arterial sistólica y ≥ 80 -89 mmHg presión arterial diastólica que se presenten en tres tomas seriadas permiten establecer en un individuo el estado de la presión arterial elevada. El VII reporte del comité conjunto determinó las cifras de presión que deben ser tenidas en cuenta como parámetro para definir los estadios hipertensivos y el manejo terapéutico a seguir según las condiciones de cada paciente^{1,3,4}. Los valores para cada estadio se resumen en la tabla No 1.

Tabla No 1

Clasificación de los estadios hipertensivos

Clasificación	PA. Sistólica	PA Diastólica
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120-139	80-89
Estadio I	140-159	90-99
Estadio II	≥ 160	≥ 100

Clasificación de PA en adultos mayores de 18 años.
Jones DW, et al. *Hypertension* 2004;43:1-3

1.2 Aspectos Genéticos de la HTA

Actualmente se estima que un 50 % de los niveles de presión es aportado por factores ambientales y que un 30 al 50% % es herencia genética^{6,7}. Desde el punto de vista genético la hipertensión arterial se define como una “**enfermedad compleja**” es decir, no existe como tal un solo gen mayor que sea generador del

desorden en forma predominante. Por lo tanto, hay una coexistencia de varios genes interactuando a diferentes niveles que con participación del ambiente que rodea al individuo intervienen en la aparición, establecimiento y recrudecimiento de un rasgo hipertensivo. A pesar de las herramientas tecnológicas y de conocimiento actual, encontrar o identificar los genes responsables de enfermedades complejas poligénicas como la hipertensión esencial ha resultado difícil. La existencia de varios genes de susceptibilidad con efectos pequeños sobre la presión arterial (<5% de efecto sobre el rasgo) sumadas a las interacciones del ambiente han complicado el hallazgo de la etiología genética de este trastorno^{8,9,10,11}.

Se han postulado un sin número de genes que se consideran candidatos relacionados con la hipertensión esencial. Comenzando desde Guyton y colaboradores¹³ a través de años de experimentación identificaron el riñón como uno de los principales sistemas reguladores de la presión arterial, su experimentación fisiológica realizada permitió afirmar que este órgano junto con el sistema endocrino renina angiotensina aldosterona son los principales sistemas reguladores de la presión arterial a mediano y largo plazo. Por lo tanto, se ha considerado, por varias décadas que las causas primarias del fenómeno hipertensivo deben estar concentradas a nivel renal o endocrino que regula dicho sistema^{12,13}. Estos hallazgos llevaron a muchos investigadores a la búsqueda de polimorfismos genéticos enfocados en dicho sistema, inicialmente hubo una gran carrera por determinar los posibles marcadores genéticos que identificaran la enfermedad, dentro de ellos se estudiaron genes que codificaban para moléculas endocrinas reguladoras, canales, receptores, proteínas y segundos mensajeros entre otros. En dos décadas de investigación genes como: renina, angiotensinogeno, aldosterona, WNK, GNB3, canales de sodio y otros mas han sido estudiados extensamente en diferentes poblaciones, razas y edades(tabla 2) utilizando modelos de estudio como asociación y ligamiento^{14,15}.

Esta búsqueda de las causas genéticas de la hipertensión ha sido uno de los principales objetivos de la investigación cardiovascular durante los últimos años, sin embargo, a pesar de todo el esfuerzo realizado, este objetivo sigue siendo esquivo. Si bien con la aparición de nuevas tecnologías de la genética molecular y la genómica, se han descubierto genes que son causales de algunas formas de hipertensión¹⁶, como: el aldosteronismo que responde a los glucocorticoides; deficiencias en la 11B hidroxilasa y en la 17 alfa hidroxilasa; el síndrome de Liddle y el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides entre otros. Estos síndromes solota revelado bajo regulación genética alteraciones puntuales involucradas en el control de la presión arterial respondiendo o enmarcándose en formas de HTA basados en el modelo Mendeliano de un gen una enfermedad^{17,18,19}.

Algunos estudios han encontrado variantes genéticas que afectan los niveles plasmáticos de varias hormonas y factores circulantes que modifican la presión arterial en especial a nivel endocrino-renal. Sin embargo estos genes candidatos estudiados hasta el momento no han demostrado en forma consistente estar genéticamente asociado o en ligamiento con la hipertensión^{20,21}. Tales resultados han generado en el panorama actual del estudio de las enfermedades complejas una cierta decepción y escepticismo, lo cual finalmente se ha traducido en varios cuestionamientos a los diseños de los estudios y los métodos estadísticos empleados, pero sobretodo, ha conducido a un llamado de atención a reconsiderar las características de la enfermedad con especial atención en su forma de análisis^{22,23,24}.

Entre las razones mas importantes para los resultados negativos en el estudio de las causas genéticas de la hipertensión se encuentran la enorme heterogeneidad de la hipertensión en términos moleculares, biológicos y clínicos, donde resulta poco probable que una variante genética pueda ser activa a lo largo de diferentes poblaciones, razas, edades, géneros y ambientes. Adicionalmente, los modelos estadísticos empleados no tienen en cuenta la complejidad de sistemas biológicos

como los que en forma superpuesta regulan la presión arterial. En estas condiciones no concuerdan con la aplicación de un modelo lineal (monogenético) para definir la causalidad de un gen en una enfermedad tan compleja como la hipertensión y no permiten cuantificar las interacciones genético-ambientales^{12,21}.

Estas lecciones aprendidas en los últimos años han permitido entender que se debe tener una visión más amplia de la enfermedad, y en la actualidad se buscan mejores abordajes del fenómeno tratando de integrar diferentes aspectos influyentes en la enfermedad. Igualmente los hallazgos fisiopatológicos, clínicos y epidemiológicos han demostrado con claridad que estas interacciones son de gran importancia en la elevación de la presión arterial y resulta poco probable que los mecanismos moleculares aislados contribuyan en igual forma a una condición que es claramente multifactorial y heterogénea. Por lo cual, se requieren de modelos de estudio en donde se consideren aspectos fisiopatológicos, bioquímicos, clínicos, moleculares, poblacionales y ambientales para poder llegar a un acercamiento real del entendimiento del fenómeno hipertensivo²⁵.

1.3 Complejidad fisiológica

Dentro de la complejidad de los sistemas que regulan la presión arterial podemos encontrar tres grandes grupos que representan los principales mecanismos reguladores de la presión arterial: 1) Cambios en el volumen vascular regulados a nivel renal, 2) factores vasculares locales, 3) El control por el sistema nervioso simpático. Cada uno de los mecanismos han sido estudiados tanto fisiopatológicamente como desde sus aspectos genéticos. El primero de ellos, la regulación de la presión arterial por acción renal-endocrina ha demostrado fisiológicamente ser uno de los sistemas mas estudiados y conocidos hasta el momento, sin embargo los acercamientos genéticos relacionados con la enfermedad no ha dado los mismos resultados. No obstante, este conocimiento ha permitido tener un buen acercamiento a una de las posibles vías generadoras de la HTA fisiopatológicamente hablando. El segundo también ha sido parte de

grandes estudios pero es aun mas complejo de estudiar y su impacto a nivel global y sistémico. El tercero de ellos es un candidato que puede reunir todas las características de estudio que se sugieren anteriormente: la regulación del tono vascular es mediada en forma importante por el sistema nervioso simpático(SNS), dicho sistema actúa en casi todo el sistema cardiovascular con una efectividad altamente regulada, presenta acciones a nivel renal actuando sobre la liberación de renina y el control del volumen y osmolaridad plasmática por reabsorción de sodio y agua (presenta una gran inervación simpática), también tiene efectos vasculares localizados mediando liberación de oxido nítrico, endotelinas entre otros²⁶. Su interrelación con el ambiente es claramente evidenciable pues esta encargado de enfrentar y dar respuestas a todos los estímulos del entorno que pueda recibir el individuo como cambios posturales, amenazas y respuestas al estrés²⁷.

1.4 Polimorfismos funcionales en el SNS

El conocimiento actual sobre las bases moleculares genéticas de la hipertensión nos permite saber que existen modificaciones en el código genético que generan cambios de ciertos aminoácidos, fenómeno llamado mutación no silenciosa. Dichas mutaciones generan cambios en la secuencia de aminoácidos de las proteínas, y dichos cambios pueden generar que dicha proteína gane ciertas características o las pierda convirtiéndolo en los llamados polimorfismos funcionales. Determinar si una mutación tiene un efecto positivo o no en los sistemas biológicos esta íntimamente ligado al entorno en que se presente dicho fenómeno. En la actualidad el estudio de los polimorfismos funcionales es bastante atractivo debido a que es posible evidenciar de una forma mas clara su acción fenotípica e igualmente se convierten en excelentes blancos de aplicación clínica en el control de la presión arterial por medio de la terapia farmacologica.

El SNS cuenta con 9 receptores adrenérgicos efectores que median la respuesta en diferentes órganos a los neurotransmisores liberados por este, a nivel genético

siete de ellos presentan polimorfismos no silenciosos (polimorfismos funcionales) que crean cambios en las secuencias aminoacídicas del receptor y que deben generar modificaciones en sus respuestas aun no conocidas. Es entonces el SNS por sus características fisiológicas y genéticas un candidato ideal para ser objeto de estudio desde el punto de vista fisiológico, ambiental, genético, funcional y farmacológico en el cual todos estos aspectos pueden llegar a ser evaluados^{28,29,30}.

Como ya se describirá en mayor detalle el SNS ocupa un lugar importantísimo en la regulación de la presión arterial a corto plazo y con repercusiones importantes a largo plazo. Los receptores adrenérgicos son miembros de la gran superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y son blancos de moléculas como la adrenalina y noradrenalina. Ellos representan un componente del SNS que controlan múltiples respuestas fisiológicas dentro de ellas la presión arterial. Nueve de ellos han sido plenamente identificados utilizando criterios farmacológicos y por clonación. Gran parte de los agonistas y antagonistas utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial tienen como blancos moleculares estos receptores. Las respuestas fisiológicas a estos agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos han mostrado una marcada variabilidad interindividual en sus efectos, adicionalmente, numerosos estudios han mostrado también que los niveles de expresión o función de estos receptores pueden variar extensamente entre individuos. En estas circunstancias, los polimorfismos en los receptores adrenérgicos pueden actuar como un factor de riesgo para la enfermedad, modificar el curso de ella o alterar la respuesta terapéutica. Igualmente estas modificaciones pueden conferir la característica de amplificar o atenuar la respuesta en la vía de transducción de señal modificando las respuestas vasculares^{25,31,32}.

De los receptores adrenérgicos tanto los alfa como los beta cumplen importantes funciones en la regulación de la presión arterial al ser estimulados por el SNS. De ellos, se conocen varios polimorfismos, por ejemplo: el receptor beta dos

adrenérgico (ADRB2) presenta 33 modificaciones polimórficas de nucleótido simple(SNP), tres de ellas son no silenciosas, las posiciones 16, 27, 164 amino acidicas y han sido relacionadas con enfermedades como HTA, asma^{32,33}, depresión y parto pretermino³², entre otras. Estudios experimentales han encontrado que al parecer el cambio aminoacídico de la **posicion16** de una arginina por una glicina inducen una alteración en la regulación del receptor, es decir, la presencia de uno u otro amino ácido hace que la respuesta a la relajación en el músculo liso sea mas o menos prolongada. Estos cambios funcionales deben tener repercusiones en la respuesta al mantenimiento del tono vascular en cada momento e igualmente deben tener diferencias tanto en las respuestas a estímulos externos como al manejo farmacológico que involucre específicamente el ADRB2. Esta evidencia implica que el conocer a fondo cuales son las repercusiones de dichos aminoácidos de la posición 16 en el balance hemodinámico en individuos con HTA bajo estímulos posturales y farmacológicos^{28,35}.

Abordar el estudio de la enfermedad desde distintas áreas de estudio como la genética (polimorfismos funcionales), análisis proteico, sumados a evaluaciones funcionales, clínicas, de seguimiento, correlacionados con los ambientes y entornos en los cuales el individuo se desarrolla, pueden dar un mejor acercamiento a la comprensión del fenómeno hipertensivo. Igualmente la valoración de estas modificaciones se convierten en blancos terapéuticos de gran interés y en nuevas conductas terapéuticas para el manejo de la enfermedad. Para ello se plantearon los siguientes objetivos de estudio en este proyecto.

- 1) Identificar diferentes polimorfismos funcionales dentro del receptor α_2 adrenérgico.
- 2) Evaluar los efectos de estas variantes genéticas sobre la respuesta vasodilatadora frente a estímulos posturales y agonistas exógenos (terbutalina).
- 3) Asignar y comparar la eficacia de la terapia antihipertensivas (betabloqueador) de acuerdo con el genotipo del receptor α_2 adrenergico.

2 Fisiopatología

2.1 Porque cambia la presión arterial

Fundamentalmente la homeostasis depende de un adecuado flujo sanguíneo en todo el organismo y en especial de órganos vitales como el cerebro y el corazón. Sin embargo, las necesidades metabólicas varían ampliamente para cada tejido y situación que lo exija: por ejemplo, el músculo esquelético en ejercicio tiene adaptaciones cardiovasculares especiales para suplir las necesidades metabólicas, igualmente ocurre bajo situaciones de estrés en las cuales el SNS realiza una serie de ajustes que preparan al cuerpo para enfrentar el factor estresante. Entonces, un nivel óptimo de presión arterial será determinado por un balance entre la necesidad de asegurar una perfusión adecuada y las adaptaciones hemodinámicas que este conlleve. Cualquier alteración en este balance será determinante para que la homeostasis se afecte y genere consecuencias a corto o largo plazo en otros órganos o sistemas.

Para que nuestro organismo funcione óptimamente se requiere de un adecuado flujo sanguíneo y una perfusión conforme las necesidades, esto dependerá directamente de la resistencia que presenten los lechos vasculares al paso de la sangre. La resistencia periférica total es la encargada de determinar la presión (presión arterial) que se debe ejercer para el paso de la sangre por dichos lechos. La presión arterial entonces es modificada por tres grandes factores 1) Cambios en el volumen vascular regulados a nivel renal, 2) El control adrenérgico y tono vascular, 3) factores metabólicos y vasculares locales. Estos mecanismos que se retroalimentan mutuamente y actúan conjuntamente siendo en algunos casos redundantes con un único objetivo: el sostenimiento de niveles de presión adecuados para suplir las necesidades corporales de perfusión. Una de las particularidades importantes del SNS es la capacidad de controlar o regular los factores 1 y 2 mencionados anteriormente. Razón por la cual el SNS se convierte en uno de los principales sistemas reguladores de la PA: por ejemplo en el

ejercicio aeróbico la presión arterial puede aumentarse entre 15 a 20% para conferir beneficios en el incremento del flujo vascular (aumento de la disponibilidad de oxígeno) para disminuir la fatiga muscular. Es así como el aumento de la presión arterial siempre favorecerá el comportamiento del individuo para obtener los niveles más óptimos de desempeño. Por lo tanto, no es sorprendente que las variaciones en los niveles de presión arterial ocurran segundo a segundo durante todo el día y sean dependientes de las actividades diarias del individuo. Las variaciones que suceden en 24 horas son altamente reguladas y uno de los principales mecanismos para hacerlo es el SNS, su acción a corto plazo le permite realizar adaptaciones vasculares en situaciones tan comunes como los cambios posturales de una forma inmediata. El SNS tiene la capacidad de controlar la redistribución del flujo vascular y el gasto cardiaco en respuesta a estímulos externos recibidos, igualmente es integrador de mensajes internos como hipoxias y bajas de presión a través de receptores químicos y de presión. Los mecanismos centrales de la regulación de la presión arterial producen diferentes patrones de actividad simpática de acuerdo a particulares estímulos recibidos tanto exógenos como endógenos, las respuestas generadas a estos estímulos producen cambios hemodinámicos que deben favorecer la homeostasis constante del organismo. Es entonces, el SNS uno de los mecanismo mas importantes en la regulación de la presión arterial debido a cuatro importantes razones 1) efectividad en su respuesta, 2) integrador y modulador del tono simpático y acción cardiovascular, 3) relación directa con el entorno exógeno y estímulos endógenos, 4) actividad reguladora sobre otros sistemas de control de la presión arteria^{4,36,37}.

Dentro de los parámetros que definen la presión arterial existen dos importantes variables que determinan su magnitud: el gasto cardiaco y la resistencia vascular también definida como resistencia periférica total. Esta ultima, aplica una fuerza de oposición al paso de la sangre (resistencia), hablando exclusivamente del SNS existen dos importantes efectores que modifican esta luz arterial uno de ellos es el receptor alfa 1 el cual es encargado de generar vasoconstricción y su opuesto es el receptor beta dos adrenérgico ADRB2 el cual se encarga de producir

respuestas vasodilatadoras. Sin embargo esta modificación de la luz arterial también esta sujeta a otros mecanismo ya mencionados: 1) factores metabólicos y vasculares locales. 2) Regulación renal y sistemas endocrinos.

Ninguno de ellos aisladamente tiene la capacidad de controlar todas las requerimientos hemodinámicos exigidos por el organismo y el entorno, razón por la cual su acción en la mayor parte del tiempo es simultánea e incluso redundante en algunos momentos. Sin embargo, existe cierto predominio de alguno de ellos en determinadas situaciones. Para nuestro objeto de estudio el SNS reúne características especiales como se describió anteriormente que le permiten en cierto grado ser un sistema de comando principal, su rango de acción sobre otros órganos, sistemas y lecho vascular (arterias de músculo estriado) es bastante amplio, su efectividad en el desarrollo de las respuestas es muy superior a los demás sistemas, sus modificaciones en la presión arterial son a corto y largo plazo, además de ser el único sistema capaz de generar respuestas inmediatas al estímulo del entorno que rodea al individuo. Estas características particulares del SNS hacen considerar que su modificación es un importante factor de riesgo en el desencadenamiento de alteraciones en la regulación de la PA por su gran participación intrínseca en otros sistemas reguladores³⁶.

2.2 Factores locales y renales

La regulación del tono vascular puede estar determinada por factores locales como la acción de agentes vasoconstrictores como la angiotensina II, catecolaminas, tromboxano, leucotrienos y endotelina entre otros, y agentes vasodilatadores como la adrenalina, cininas, prostaglandinas, óxido nítrico, adenosina e hipoxia entre otros. La mayoría de estas moléculas son generadas por el endotelio arterial actuando localmente y en algunos casos sistémicamente uniéndose principalmente a receptores en la membrana celular del músculo liso vascular generando señales intracelulares que crean respuestas vasodilatadoras o vasoconstrictoras según el receptor y la vía intracelular que activen.

Todas estas moléculas en su gran mayoría responden a estímulos locales para lograr un adecuado ajuste de los niveles de perfusión según las necesidades o exigencias del medio aledaño. Sin embargo, son respuestas secundarias a exigencias de un entorno mas global que rodea el tejido o sistema. No obstante es claro que mutaciones en el código genético en los genes de estas moléculas pueden ser causantes de desordenes sistémicos en la regulación de la presión. Ejemplo de ello es el gen del angiotensinogeno (AGT) molécula precursora de la angiotensina II (AGTII), esta ultima presenta una potente acción vasoconstrictora sobre los vasos arteriales, además de presentar efectos de proliferación celular, protrombotica y proapoptotica, estimula la producción de endotelina, prostaglandinas, igualmente estimula la liberación de aldosterona y vasopresina. Esta pro molécula presenta grandes características de ser una molécula favorecedora de la vasoconstricción y proaterogenica. El gen del AGT por sus características fisiológicas ha sido asociado con la HTA y sus polimorfismos genéticos con un aumento en la transcripción de dicho gen. Sin embargo esta asociación solo ha sido comprobada en algunas poblaciones^{20,38}. Igualmente se han realizado estudios en genes que codifican para moléculas reguladoras, receptores, enzimas entre otros que han sido candidatos para jugar un papel importante en el aumento de la presión arterial. Un resumen de dichos genes se muestra en la tabla 2 ^{21,39}.

Tabla 2

Genes hipotéticos involucrados en la hipertensión esencial.

Gene o proteína	Estadística	
	Ligamiento +/- ^a	Asociación +/- ^a
Sistema de Renina-angiotensina-aldosterona o volumen de Na⁺		
Enzima convertidora de Angiotensina (ACE)	0/1	12/14
Angiotensinogeno (AGT)	3/4	13/9
Gen de la sintasa de Aldosterona	1/1	6/7
Receptor AT1 (AT1R)		6/6
γ-Adducin (ADD1)	0/1	5/3
Beta-Adducin (ADD2)		0/1
Peptido natriuretico atrial		2/5
Receptor del peptido natriuretico humano (A)		1/1
Receptor del peptido natriuretico humano (B)		-
Renina (REN)	3/2	2/2
Deficiencia en la proteína quinasa 4 (WNK4)	1/1	
11-Beta-Deshidrogenasa Hidroxiesteroidea tipo 2 (HSD11B2)		2/2
Adrenergico		
Beta2-Adrenoreceptor		-
Beta3-Adrenoreceptor		3/1
Gen del receptor dopaminergico D2		2/0
γ-Adrenoreceptor		1/1
Vascular		
Gen de la endotelina 1		3/1
Sintasa endotelial del oxido nitrico (NOS3)	0/2	5/10
Sintasa inducible del oxido nitrico (NOS2A)		1/1
Metabólico		
Sintasa del glicógeno		1/1
Receptor de insulina	0/1	3/0
Lipasa lipoproteína		-
Apolipoproteína C-III		1/1
Misceláneo		
Subunidad Beta3 de la proteína G (GNB3)		3/5
SAH	0/1	2/1

a: número de estudios publicados en humanos pertinentes positivos (+) y negativos (-). Se han reportado dos acercamientos estadísticos, el de ligamiento y el de asociación. Tabla tomada del artículo (Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab.* Apr 2005;16:127-133)²⁰

En algunos de los casos se logran encontrar asociación con dichos genes en ciertas poblaciones y bajo ciertas características. Sin embargo, la mayoría de estudios carecen de reproducibilidad o de falta de asociación debido a limitaciones en el poder muestral para ratificar el hecho.

Guyton y colaboradores encontraron hallazgos interesantes acerca de la regulación de la presión arterial a largo plazo. Durante años de experimentación en animales demostró la cadena fisiológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) uno de los sistemas endocrinos mas ampliamente estudiados hasta el momento que afectan el control de la presión arterial. La renina es una proteasa secretada por las células yuxtaglomerulares ubicadas arteriola aferente del glomérulo que bajo estímulos de baja perfusión, por reducciones en la carga tubular de sodio censadas en la macula densa y por acción directa del SNS sobre los receptores Beta 1 es liberada en el torrente sanguíneo. Esta enzima se encarga de clivar el angiotensinogeno (AGT), molécula producida principalmente en el hígado para convertirla en angiotensina I (AGT I) molécula biológicamente inactiva, el AGT I por acción de la enzima convertidora de angiotensinogeno (Kininasa II), una dipeptidil carboxipeptidasa producida en el endotelio de los capilares pulmonares principalmente, la convierte en angiotensina II (AGT II) molécula biológicamente activa y potente vasoconstrictor que actúa sobre los receptores AT1, a su vez, promueve la liberación de aldosterona en la corteza de la glándula suprarrenal, este mineralocorticoide estimula la expresión de canales de sodio en los túbulos colectores renales y por ende una mayor retención de sodio y agua^{12,27,40}.

Este proceso permite un aumento del volumen vascular, generando en estados normales una compensación de volúmenes perdidos o en estados patológicos un aumento de la presión arterial por retención del volumen.

En dicha área también se han realizado estudios genéticos enfocados a encontrar polimorfismos que se relacionen con la enfermedad dentro de ellos se han estudiado genes como la subunidad beta3 de la proteína G (GNB3), sintasa de

aldosterona. deficiencia en la proteína quinasa 4 (WNK4), 11-beta-deshidrogenasa Hidroxiesteroidea tipo 2 (HSD11B2) entre otros (ver tabla 2). Estos estudios han dado resultados poco concluyentes al no hallar asociaciones contundentes que logren explicar el desajuste ocurrido en la hipertensión arterial esencial^{15,21,39}.

2.3 Sistema Nervioso Simpático(SNS)

En ausencia del sistema nervioso central el sistema cardiovascular es capaz de mantener un flujo sanguíneo y función cardiaca pero estos presentaran variaciones altamente irregulares y muy probablemente no respondan adecuadamente a las necesidades inmediatas, el SNS tiene la capacidad de regular el tono vascular y la función cardiaca de una manera altamente precisa a corto y largo plazo para obtener niveles de presión adecuados a las necesidades del organismo.

El sistema nervioso autónomo esta compuesto por dos grandes divisiones: sistema nervioso simpático(SNS) y sistema nervioso parasimpático(SNP) ambos tienen funciones reguladoras importantes en el sistema cardiovascular. El control de la circulación por el SNS es a través de fibras nerviosas vasomotoras que abandonan la medula espinal para pasar a las cadenas simpáticas ubicadas a ambos lados de la columna vertebral y desde allí siguen dos rutas: formación de nervios simpáticos específicos que inervan principalmente la vasculatura de vísceras internas y el corazón, la otra ruta inerva principalmente todos los lechos arteriales periféricos, esta inervación incluye grandes vasos, arterias musculares, esfínteres precapilares, la mayoría de las meta arteriolas exceptuando los capilares. Esta inervación estratégica permite que cuando el SNS es estimulado produzca redistribución del flujo sanguíneo y acciones cardiacas según las necesidades corporales. El SNP tiene efectos menores sobre la circulación sanguínea pero tiene gran participación en la reducción de la frecuencia cardiaca. El SNS esta compuesto por una gran cantidad de fibras nerviosas vasoconstrictoras y en menor proporción vasodilatadores, las vasoconstrictoras

tienen una distribución especial en órganos específicos como riñones, intestino, bazo, piel y con menor potencia en los lechos vasculares de músculo esquelético, en este último se ubica una gran inervación simpática pero con un efecto vasodilatador predominante gracias al ADRB2 principal efector del SNS en estos lechos vasculares^{41,42}.

2.4 Regulación Central de la Presión Arterial

La regulación de la presión arterial a nivel central todavía es objeto de estudio, sin embargo se conocen zonas que regulan ciertos aspectos de las respuestas hemodinámicas que se transmiten por el SNS. Las áreas más descritas que modifican la presión arterial y que pueden estar jugando un papel importante en la hipertensión arterial se describen en la tabla No 3:

Tabla No 3

Áreas relacionadas con la regulación de la presión arterial

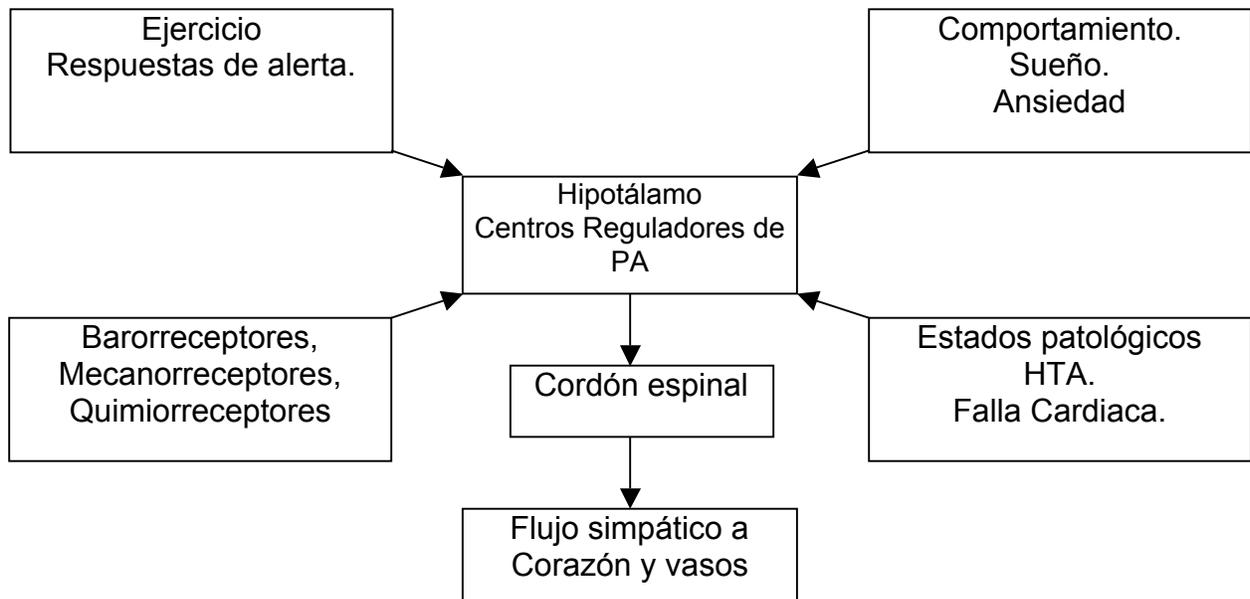
Nivel en el SNC	Área del Cerebro	Efecto en la Presión Arterial
Corteza cerebral	Neocorteza y amígdala	Alteraciones de la PA relacionadas con el comportamiento y la emoción.
Hipotálamo	Anterior y núcleo preoptico	Disminución de la PA.
	Lateral y Núcleo posterior	Incremento en la PA.
	Paraventricular y Núcleo supraoptico	Incremento de la PA y Liberación de vasopresina.
Tallo Cerebral	Núcleo del tracto solitario	Recibe barorreflejos e impulsos sensoriales del cerebro
	Medula rostroventrolateral	Tono simpático arterial
	Medula caudal ventrolateral	Modula la actividad de la medula rostroventrolateral
	Área postrema	Modifica la PA por acción de sustancias circulantes ej. AGT II.

Tomado de: Joseph L. Izzo HRB. Hipertensión primer 3th edition the Essentials of high blood pressure. Book 2002: Central Nervous System in Arterial Pressure Regulation. Chapter A34.

El núcleo tracto solitario (NTS) parece ser una de las regiones de mayor transferencia de información del sistema cardiovascular proveniente de la periferia, es el encargado de integrar las señales provenientes cardiopulmonares, barorreceptores y quimiorreceptores aortocarotídeos e iniciar una adecuada respuesta vascular. Igualmente recibe señales de receptores cardiovasculares renales, hígado y músculo. Las proyecciones del NTS modifican el tono simpático, parasimpático y participa en la liberación de vasopresina desde el hipotálamo. Estudios experimentales en animales han mostrado que daños en esta región generan una hipertensión fulminante en ratones. El área postrema tiene la capacidad de monitorear los niveles de hormonas circulantes y neurotransmisores, igualmente responde al estímulo por la AGT II generando un incremento en la actividad simpática y disminuye la sensibilidad a los barorreflejos. Igualmente el área postrema responde al estímulo por vasopresina generando un efecto contrario al de la AGT II inhibiendo el SNS y aumentando la sensibilidad a los barorreflejos. La medula rostroventrolateral esta compuesta por células neuronales encargadas de dirigir y regular la actividad del SNS simpático a través del cordón espinal, al parecer es una de las principales regiones reguladoras del flujo simpático⁴³. Es entonces la regulación de la presión arterial por el SNS una integración de señales tanto periféricas como centrales están altamente coordinadas para obtener un adecuado control de la presión arterial como lo muestra la figura 1. Es importante señalar que la integración, procesamiento y transmisión de señales esta mediada por receptores celulares de diferentes tipos dentro de los cuales también encontramos al ADRB2 participando en estas regulaciones^{37,43,44}.

Figura 1

Esquema de la regulación central de la presión arterial



Tomado de: Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, Polson JW, Potts PD, Tagawa T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:261-8.

2.5 Monitoreo del Sistema Cardiovascular

En puntos estratégicos del sistema circulatorio existen barorreceptores, mecanorreceptores y quimiorreceptores encargados de censar la presión, oxigenación y estado ácido básico en el torrente sanguíneo, su eficacia es alta censando segundo a segundo las modificaciones que se presenten. Los barorreceptores son los principales encargados de censar los cambios de presión alta en el organismo, encontramos barorreceptores a nivel del cayado aortico, bifurcación de la carótida, aparato yuxtglomerular y aurícula izquierda. Los estímulos enviados por estos barorreceptores son recibidos en los centros reguladores de la presión modulando cambios en la actividad simpática que generan cambios en la respuestas hemodinámica dependiendo del estímulo. Por ejemplo, los barorreceptores ubicados en el seno carotideo pueden detectar cambios de presión de hasta menos de un 10% y pueden modular cambios en la presión arterial entre 50-150mmHg de forma vertiginosa en todo el sistema

cardiovascular. Todas estas señales son integradas y procesadas en el núcleo hipotalámico y centro vasomotor como se muestra en la figura 1^{43,44}. Las respuestas hemodinámicas reguladas por el SNS modulan redistribuciones del flujo vascular y cambios en la presión arterial en todo el organismo. Dentro de las diferentes respuestas podemos encontrar cambios en la presión arterial que favorecen su aumento mediadas por los receptores alfa 1 generadores de vasoconstricción en diferentes lechos arteriales antes mencionados. Sin embargo, el SNS tiene una gran particularidad, aunque la proporción de fibras simpáticas vasodilatadoras que salen del centro vasomotor son mucho menores que las vasoconstrictoras, su rango de acción es bastante amplio. Recordemos que la inervación simpática llega a casi todos los lechos vasculares de la musculatura estriada, allí los efectores de la respuesta simpática tienen un predominio de ADRB2 (30000 y 40000 receptores por célula) cuyo estímulo produce vasodilatación. La proporción de los receptores ADRB2 en el músculo liso que rodea las arterias que irrigan el músculo esquelético es mucho mayor que los receptores alfa 1 mediadores de vasoconstricción, globalmente en el cuerpo humano uno de los tejidos más abundantes es el músculo estriado el cual posee una amplia irrigación arterial para suplir sus necesidades metabólicas, la proporción de lechos arteriales involucrados en la irrigación sanguínea muscular estriada puede llegar a ser entre un 70 a 80% de todo el sistema cardiovascular³⁴. Teniendo en cuenta estos dos parámetros podemos inferir que el estímulo simpático tiene un gran efecto vasodilatador neto en todo el sistema vascular dependiendo de la intensidad de su estímulo, adicionalmente el SNS induce una liberación constante de adrenalina y noradrenalina en el torrente sanguíneo desde la corteza suprarrenal en una relación de 80/20 respectivamente, el efecto adrenérgico de estas catecolaminas es reforzar el estímulo simpático inicial prolongándolo, la adrenalina a nivel periférico presenta un mayor afinidad por los ADRB2 e inducen una respuesta vasodilatadora generalizada a bajas concentraciones^{42,46}. En resumen el efecto global del estímulo simpático está representado por un gran predominio vasodilatador en lo que respecta a los lechos vasculares de la musculatura estriada, no obstante el SNS debe mantener un balance entre vasoconstricción y

vasodilatación según las necesidades . Dicho balance debe conservarse en todo momento o se pueden presentar tanto balances positivos (aumento de la PA) o presentar desbalances negativos que conlleven a una vasodilatación generalizada. En cualquiera de los casos el sistema debe estar en la capacidad de retornar a su estado de equilibrio con la misma efectividad, cualquier desbalance entre vasoconstricción y vasodilatación conllevará a un posible desarrollo de estados patológicos.

2.6 Efectores del SNS

Dentro de los principales efectores a nivel vascular del SNS encontramos los receptores alfa y beta con las siguientes subvariedades $\langle_{1a,b,d}$, $\langle_{2a,b,c}$ _1, _2 y _3 todos estos subtipos han sido hallados por la unión y respuesta a ligandos y comparaciones de secuencias genéticas, sin embargo sus funciones y localización de muchos de estos subtipos aun son objeto de estudio, las variaciones polimórficas en los \langle_1 son muy poco comunes mientras que las de los subtipos del \langle_2 son mas frecuentes. La principal función encontrada para los receptores alfa 1 es la vasoconstrictora encargada del mantenimiento del tono vascular y los alfa dos parecen estar muy relacionados con la modulación de la liberación de neurotransmisores a nivel sináptico posganglionar de las fibras simpáticas^{28,29}.

Igualmente los receptores beta son efectores de SNS y encontramos los siguientes subtipos beta 1 principalmente en corazón aumentando contractibilidad, frecuencia cardíaca, velocidad de conducción, excitabilidad, en los adipocitos mediando lipólisis y a nivel renal en el aparato yuxtaglomerular mediando la liberación de renina, El ADRB2 esta principalmente ubicado en músculo liso (que rodea las arterias y vías aéreas), también lo encontramos nivel pre y postsináptico de las fibras posganglionares del SNS, sistemas de conducción del impulso cardíaco, células beta del páncreas mediando la liberación de insulina, en una proporción desconocida en los centros reguladores de la PA y en órganos y células como el hígado y linfocitos. Los receptores beta 3 los encontraremos en los adipocitos mediando funciones metabólicas y lipólisis^{29,41}.

Los estímulos para la contracción y relajación de las células musculares lisas vasculares es principalmente determinada por dos efectos: mecánico, por la presión ejercida por el volumen sanguíneo y por el estímulo de receptores (alfa y beta mediado por el SNS. Los receptores alfa 1 son receptores acoplados a proteína G_q su estímulo genera la activación de la fosfolipasa C llevando a un incremento del inositol 1,4,5 trifosfato(IP3) y diacil glicerol(DAG). El IP3 actúa como segundo mensajero que estimula la salida de calcio desde el retículo sarcoplásmico aumentando su concentración en el citosol. El calcio disponible se une a calmodulina formando un complejo calcio/calmodulina que es un activador de la quinasa de las cadenas livianas de miosina (MLC quinasa). Esta quinasa activa fosforila las cadenas livianas de miosina que utilizando ATP como sustrato energético facilita la interacción de la actina y miosina produciendo la contracción muscular^{47,48}.

3 Receptor Beta 2 adrenérgico

3.1 Estructura

El gen del receptor beta dos adrenérgico esta ubicado en el brazo largo del cromosoma 5q32-q32 y es codificado por un gen de aproximadamente 1200 pares de bases, pertenece al grupo de receptores acoplados a proteínas G de siete pasos transmembranales con una parte amino terminal que se ubica extracelularmente y otra carboxiterminal intracelular, es compuesto por 413 aminoácidos y tiene un peso aproximado de 46500 Daltons. En la actualidad se conocen otras dos variedades de estos receptores Beta: Beta1 y Beta3 ubicados en músculo cardiaco y tejido adiposo respectivamente, el ADRB2 tiene un amplia distribución en músculo liso (30000 y 40000 receptores por célula) de lechos arteriales musculares y vías aéreas⁴⁹.

El ADRB2 juega un papel importante en los mecanismos de relajación del músculo liso (vasodilatación), su estímulo por agonistas como adrenalina, noradrenalina o agonista exógenos como la terbutalina desencadenan dicho efecto⁴². El ADRB2 esta acoplado específicamente a la proteína G_s , la unión del agonista al receptor inducen un cambio conformacional el cual genera la separación de la proteína G trimerica ligada al receptor en dos partes: las subunidades alfa y beta son separadas de la subunidad gama que queda ligada al receptor. Las subunidades alfa y beta siempre unidas son encargadas de activar la adenil ciclasa, enzima encargada de convertir el adenosin trifosfato (ATP) el adenosin mono fosfato ciclico (cAMP) un segundo mensajero activador de la protein quinasa A la cual tiene la capacidad de fosforilar a la MLC, esta quinasa al estar fosforilada pierde su actividad sobre la cadenas livianas de miosina inhibiendo de esta forma la contracción de la célula generando como respuesta una relajación del músculo liso. Aunque el mecanismo anteriormente explicado goza de gran aceptación, algunos creen que el cAMP tiene también la capacidad de ejercer funciones inhibiendo la libración de calcio de las reservas intracelulares, reduciendo la

entrada extracelular de calcio y participa también en el secuestro de calcio libre intracelular. Igualmente la activación del receptor parece influenciar los canales de potasio generando una hiperpolarización de la célula que impide su activación^{47,48,50,51}.

3.2 Regulación del ADRB2

El estímulo constante del receptor genera una respuesta reguladora que induce la internalización del receptor y consecuentemente la atenuación de la respuesta fisiológica generada por este. La alta producción de cAMP generado por la activación constante del receptor activan la proteína quinasa A, estos aumentos fosforilan las partes internas del receptor marcándolos para ser reconocidos por una quinasa de receptores beta conocida comúnmente como quinasa de los receptores acoplados a proteína G (BARK)^{50,52}. La activación de dicha quinasa requiere una translocación del citosol a la membrana plasmática en donde puede actuar sobre los receptores ocupados (fosforilados), dicho proceso parece ser facilitado por la liberación de las subunidades beta y alfa que componen la proteína G inactivando al receptor y su respuesta. Después de fosforilado el receptor es internalizado a través de la unión con la beta arrestina y de la ayuda de dos proteínas adaptadoras llamadas AP-2 y clatrina formando un complejo que lleva a la internalización del receptor. Este proceso es conocido como regulación negativa homóloga en la cual sólo son internalizados los receptores que están ocupados por el agonista pero igualmente existe una regulación negativa heteróloga en la cual la internalización es indiscriminada tanto receptores ocupados como no ocupados, los receptores internalizados pueden sufrir dos procesos: degradación o reutilización del receptor en membrana, los mecanismos por los cuales ocurren estos procesos aún no son claros⁵². Existe una importante relación de los polimorfismos del receptor beta dos adrenérgico y los procesos de internalización, al parecer la presencia de los polimorfismos 16 y 27 de la secuencia de aminoácidos están relacionados con alteraciones del número de receptores ante la presencia de agonistas, lo que conllevaría a posibles

alteraciones de la respuesta simpática en individuos con estos polimorfismos. Las implicaciones biológicas de este hecho en la HTA podrían ser bastante importantes si tenemos en cuenta que este receptor juega un papel importante en el balance entre vasoconstricción y vasodilatación^{41,48,50,53,54}.

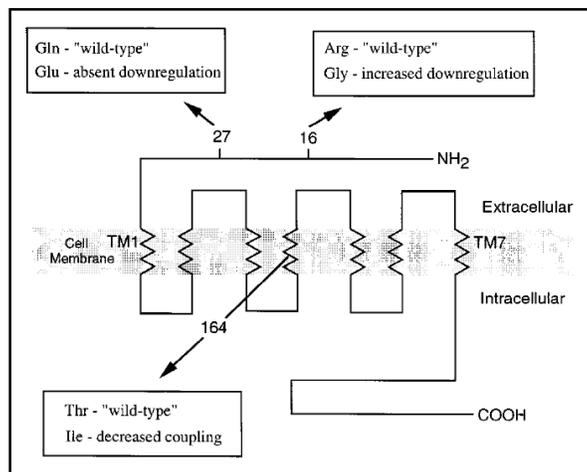
3.3 Controversia y hallazgos genéticos acerca del ADRB2

Los anteriores mecanismo del SNS y de la señalización celular que media el ADRB2 permite entender los siguientes planteamientos generados por una gran cantidad de investigadores. Casi todos los receptores adrenérgico presentan polimorfismos en su secuencia de ADN, siete de los nueve receptores descritos hasta el momento presentan polimorfismo no silenciosos en su secuencia codificante, dentro de este grupo el ADRB2 es el mas polimorfico de todos, presenta cuatro importantes polimorfismos que modifican su secuencia de aminoácidos, el primero de ellos se encuentra en la posición -47T/C de la región reguladora en donde se produce un polipéptido con función reguladora que no hace parte de la proteína y es mal denominado con la posición -47⁴⁹, allí ocurre un cambio de una arginina por una cisteina al parecer este cambio aminoacidico esta relacionado con la una disminución en la transcripción del gen cuando la variante cisteina esta presente, En la posición 46G/A se encuentra un cambio de una arginina por una glicina (16Arg/Gly) el cual es nuestro objeto de estudio y del cual se discutirá más ampliamente acerca de sus implicaciones en la regulación de la presión arterial^{34,35}. En la posición 79c/g se encuentra otro cambio de una Glutamina por Acido Glutámico (27Gln/Glu) el cual también ha sido asociado con HTA en especial se ha observado una alteración en la internalización del receptor cuando la variante glutamina esta presente, al parecer la presencia de esta variante favorece la regulación negativa del receptor^{31,34,35}. En la posición 491c/t se encuentra el cambio de una Treonina por una Isoleucina (164Thr/Ile) y este cambio aminoacidico esta relacionado con una perdida de la afinidad del ligando en especial cuando la variante treonina esta presente, es una de las variantes menos frecuentes en la población y este altamente relacionada con un mal

pronóstico en especial en pacientes con falla cardiaca congestiva (ver figura 2)^{29,31,32,55}.

Figura No 2

Esquema de los polimorfismos funcionales en el ADRB2



3.5 Variante 16 Arginina/Glicina

Como ya se había mencionado en la posición 46 de la región codificadora del gen ADRB2 (numero de acceso al GENBANK:j02960. dbSNP: rs1042713) encontramos dos polimorfismos 46 guanina o adenina que codifican para los aminoácidos Arginina o Glicina y en la posición 79 guanina o citosina encontramos otro polimorfismo que codifica para los aminoácidos Glutamina o Acido Glutámico. Estos dos polimorfismos han sido relacionados con HTA, existen estudios tanto funcionales, *in vitro* y de asociación genética en donde se analizan las particularidades de dichos polimorfismos. Los análisis genéticos de asociación no han sido de gran contundencia para asociar estos polimorfismo con la enfermedad, algunos afirman que la variante 46G esta relacionada con la presentación de la enfermedad pero distan mucho en explicar como este simple polimorfismo en forma aislada pueda tener impacto en la presentación de la enfermedad. Sin embargo, análisis de mapeos genéticos (genome wide scan) ha

revelado que la regiones del genoma asociadas con la HTA en los cromosomas 6q, 5q y 9q dentro de las cuales esta incluida la región que contiene el gen del ADRB2. Sin embargo, estos hallazgos solo permiten establecer asociación de regiones las cuales contienen gran cantidad de información aún por analizar^{56,59}. Aunque el polimorfismo 16Arg/Gly ha sido relacionado con una disminución en la respuesta vasodilatadora los resultados son contradictorios entre las diferentes investigaciones realizadas, algunos relacionan la variante 16 Arginina como una variante que favorece la vasodilatación comparada con su homologo 16 Glicina pero otros investigadores relacionan esta segunda como una de las que realmente favorece la vasodilatación^{60,61}. Dentro de las teorías propuestas acerca de ello los estudios *in vitro* señalan que la presencia de arginina media una regulación negativa del receptor, la presencia de este polimorfismo parece estar involucrado en acelerar disminución del número de receptores con llevando a una pérdida de la respuesta celular, se cree que la fijación del agonista con este polimorfismo presente genera cambios conformacionales que lo hacen mas apetecible para ser fosforilado e internalizado por la BARK^{62,63,65}. No obstante otros investigadores han encontrado hechos contrarios en donde la presencia de glicina es mediador de esta disminución del número de receptores⁶³. El panorama acerca de ello es todavía muy heterogéneo una gran mayoría de estudios *in vitro* no coinciden con los hallazgo funcionales y clínicos muy probablemente causados por falta de refinamiento en el estudio de este tipo de polimorfismos⁶². No obstante dentro de los hallazgos clínicos y funcionales se conservan una cierta preferencia hacia la hipótesis que el aminoácido arginina presenta una desensibilización mas acelerada lo que conlleva a una disminución en la respuesta vasodilatadora cuando se compara con su contrario glicina^{28,30,35,56,63,64,65}.

Con respecto a las variantes presentes en la posición 27 se han encontrado hallazgos en donde la presencia de acido glutámico confiere a la célula la característica de resistir la internalización y prolongar la respuesta celular, sin embargo, estos hallazgos han sido en su gran mayoría acompañados de los polimorfismo de la posición 16, la formación de ciertos haplotipos han dado

muestra de una resistencia en la disminución del número de receptores, por ejemplo: la presencia de arginina en la posición 16 acompañada de 27 ácido glutámico parecen generar una resistencia a la internalización y mejorar la respuesta celular comparado con otras combinaciones. Aunque el impacto de los polimorfismos de la posición 27 aún no son ampliamente conocidos algunos investigadores consideran que las variaciones de la posición 16 tienen cierto predominio sobre la posición 27 pues se ha observado que los cambios en las respuestas hemodinámicas no parecen sufrir modificaciones cuando se realizan estudios haplotípicos al analizar las diferentes combinaciones posibles encontradas entre las posiciones 16 y 27, la presencia de 16 arginina 27 glutamina no difiere mucho de los resultados encontrados con 16 arginina 27 ácido glutámico pero el cambio de 16 arginina sin importar el aminoácido presente en la posición 27 sí ha demostrado ser influyente en las diferentes respuestas hemodinámicas y celulares^{28,30,65}.

La gran mayoría de los estudios funcionales han demostrado actualmente existir una alteración en la respuesta vasodilatadora mediada por el ADRB2 y los polimorfismos presentes en la posición 16, razón por la cual, es necesario investigar y generar más evidencia que permita confirmar el hecho. Dentro de las hipótesis planteadas para este estudio pretendemos investigar si existen diferencias en la respuesta hemodinámica en individuos clasificados como hipertensos según sus cifras de presión arterial (estadio I o superior) en relación con el genotipo presente en la posición 16 aminoacídica.

4. Metodología

4.1 Población de estudio:

Se realizó un estudio comparativo de individuos hipertensos agrupados por el genotipo presente en la posición aminocídica número 16. Se conformaron dos grupos: 16 arginina comparado con 16 glicina. En total se genotipificaron 153 individuos de edades entre 20 y 60 años que cumplieron con los criterios de inclusión descritos adelante. Los individuos aceptaron participar en el estudio con la firma de un consentimiento informado en donde se explicaban todos los procedimientos a realizar y cuáles eran los alcances de la investigación. El consentimiento informado fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la Corporación para Investigación Biológicas y la Clínica Medellín. Para la labor de consecución de los pacientes se contó con la ayuda de SUSALUD eps la cual a través de sus centros prestadores del servicio de salud en consulta externa nos remitía los posibles candidatos que cumplieran con los criterios de inclusión que se describe adelante.

Dentro de los criterios de inclusión se resalta un detallado estudio físico del individuo junto con sus hábitos de vida con el fin de descartar variables ambientales o de confusión que tengan peso en la presentación del estadio hipertenso. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- < Índices de masa corporal no superiores a 30 kg/m^2
- < No presentar estilos de vida que afectan la presión arterial como alcoholismo, alta ingesta calórica con obesidad entre otros (variables de confusión).
- < No hipertensión secundaria
- < HTA estadio I como mínimo previamente establecido por tomas seriadas en diferentes días.
- < HTA de novo sin tratamiento farmacológico.

- < Edad entre 20 y 60 años.
- < Disponibilidad para el estudio y las pruebas hemodinámicas

4.2 Toma de sangre y extracción de ADN

Se tomaron 14 cc de sangre periférica por venopunción después de establecido el diagnóstico de HTA para determinar las características genotípicas. La extracción de ADN se realizó a través de la técnica “salting out” como se describe: En un falcón de 50mL se mezcló la sangre con 40ml acetato de amonio 170mM (lisis de rojos) por 5 minutos, se centrifugó por 5 minutos 1600 gravedades a 4⁰C, el botón se resuspendió en 3ml de solución de lisis de blancos mas 300uL de SDS al 10%, 10uL de proteinasa K 10mg/mL y se incubó por una hora a 55⁰C.

Se Adicionó 1mL de Acetato de Sodio 3M y se mezcló fuertemente con vortex 10 segundos, después se centrifugó a 3600 gravedades por 10 minutos a 4⁰C. Luego en un falcon de 15 mL se mezcló el sobrenadante con 10mL de isopropanol puro por 5 minutos.

El ADN se obtuvo pescándolo con un punta estéril y se transfirió a un eppendorf de 1.7 y se lavó con 1mL de etanol al 70% y luego se decantó el sobrenadante. Inmediatamente después se resuspendió el botón (telaraña de ADN) en agua de PCR estéril⁶⁶.

4.3 Amplificación de los Ácidos Nucleicos

Los ácidos nucleicos obtenidos fueron sometidos a la Reacción en Cadena de La Polimerasa (PCR) para amplificar el segmento del receptor beta dos adrenérgico que contienen el polimorfismo de interés. Los iniciadores usados fueron los siguientes 46F(5´cct tct tgc tgg cac ccc at3´) 46R(5´cca gca cat tgc caa aca cg3´) que generan una banda de 135pb. Las condiciones de amplificación fueron las siguientes: 95⁰C por 5 minutos seguidos de 35 ciclos con los siguientes tres pasos: 95⁰C por 45 segundos, 55⁰C por 45 segundos, 72 ⁰C por 45 segundos y finalizando con 72⁰C por 5 minutos. Las concentraciones para las reacciones de

PCR fueron: 50mM de KCl, 10mM Tris-Hcl (pH 9.0), 0.1% de Tritón X-100, 0.2 pM de cada iniciador, 50uM de cada dNTP, 1.5mM de MgCl₂ y 1U de Taq DNA polimerasa, en un volumen final de 50µl. En cada reacción se utilizó 1ul de ADN 100ug/ul.

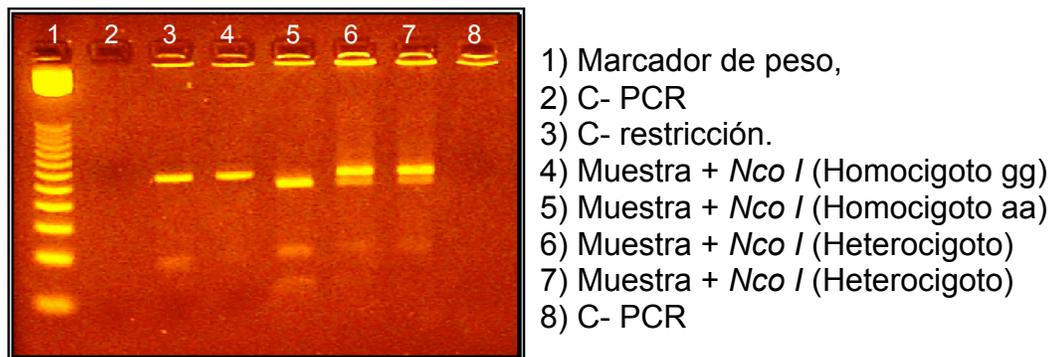
4.4 Genotipificación.

La identificación del polimorfismo se realizó por Restricción de Fragmentos Polimorficos (RFLP). Una vez amplificado el fragmento de interés se somete a la acción de la endonucleasa *Nco I* fermentas #er0571 que reconoce la secuencia **ccatgg**, La mezcla utilizada para la reacción contenía: 3ul de buffer tango 10X, 1 unidad de enzima y 20ul del amplicon ajustados a un volumen de reacción final de 30uL. El corte de dicha enzima genera fragmentos de 21 y 114 nucleótidos⁶⁷.

Las muestras se visualizaron en geles de agarosa al 3% corridos a 100 voltios por una hora en buffer TBE 0,5X y teñidos con bromuro de etidio 10mg/mL(ver figura No 3)⁶⁸.

Todos las muestras fueron amplificadas y cortadas por duplicado, los controles positivos fueron muestras con homocigocidad del nucleótido 46 adenina comprobada por secuencia, como controles negativos de PCR se utilizó agua destilada desionizada estéril dos por cada número de pacientes a genotipificar.

Figura No 3
Genotipos pacientes HTA receptor beta 2.



4.5 Pruebas hemodinámicas

Días previos a los ensayos hemodinámicas se le realizó a cada sujeto pruebas de laboratorio: perfil lipídico, glicemia, orina de 24 horas, medición de la presión arterial por 24 horas. Para el día de las pruebas hemodinámicas se requería de ayuno mínimo de 4 horas, no consumo de licor o fármacos 72 horas antes. Las condiciones ambientales en el laboratorio de pruebas hemodinámicas de la Clínica Medellín eran acondicionadas a una temperatura de alrededor de 20°C sin distractores auditivos ni visuales. La duración de la prueba oscilaba cerca de 2.5 horas.

Durante todo el procedimiento se monitoreó constantemente presión arterial y frecuencia cardiaca mediante el equipo de tonometría (colin pilot 9200) . Y los parámetros hemodinámicos a través de ecocardiografía y doppler en tiempos específicos posteriormente descritos. En las primeras etapas se observaba y evaluaba detenidamente la conformación estructural cardíaca para descartar alteraciones como hipertrofias cardíacas o alteraciones estructurales, para ello se realizaron mediciones de las dimensiones ventriculares, masa muscular cardiaca, dimensión anillo aórtico y flujos aórticos por doppler. Esta información permitía inferir variables como gasto cardiaco, volumen latido, resistencia periférica total entre otros.

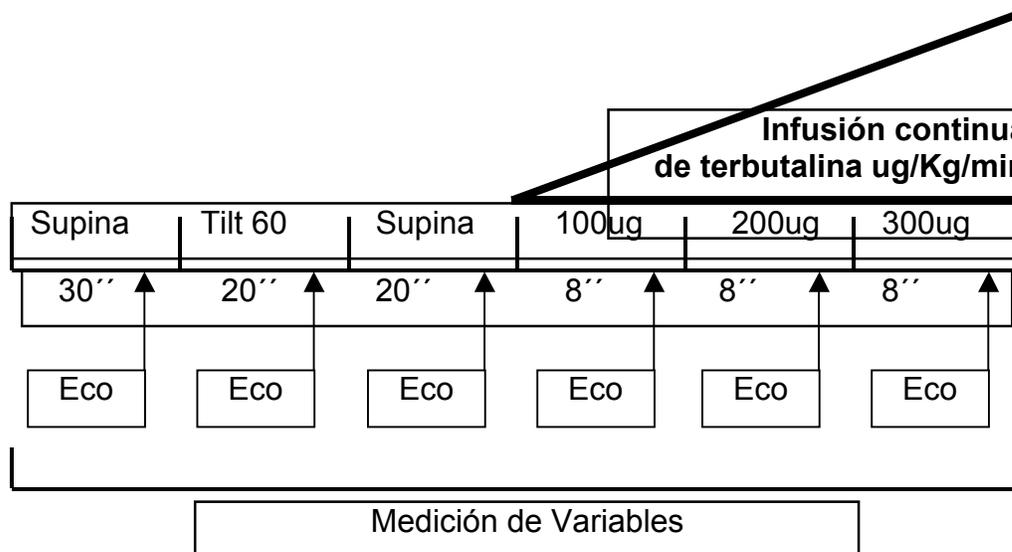
En cada etapa solo se hicieron mediciones en los 5 minutos finales con el objetivo de encontrar los efectos máximos del fármaco y una respuesta vascular definida en los estadios basales, los valores obtenidos por ecocardiografía y doppler se utilizaban para analizar la cantidad de volumen expulsado del ventrículo izquierdo en ese espacio de tiempo. Las mediciones siempre se realizaron por triplicado y se promediaron para minimizar el porcentaje de error generado por la variabilidad hemodinámica de cada individuo.

4.5.1 Procedimiento:

- < El paciente se ubicaba en la mesa de tilt test en posición supina por espacio de 30 minutos, en los cinco minutos finales se evaluaron los parámetros estructurales del corazón y mediciones básicas por ecocardiografía.
- < Segundo paso: se pone el paciente en una inclinación de 60° por espacio de 20 minutos.
- < Tercer paso: se regresa el paciente a posición supina y es dejado en reposo por 20 minutos.
- < Cuarto paso: se aplica una infusión de terbutalina intravenosa de $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Hora}$ por 10 minutos.
- < Quinto paso: se aplica una infusión de terbutalina intravenosa de $200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Hora}$ por 10 minutos.
- < Sexto paso: se aplica una infusión de terbutalina intravenosa de $300\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Hora}$ por 10 minutos.
- < Séptimo paso: interrupción de las infusiones y 15 minutos de monitoreo para evaluar el efecto residual.

Figura No 4

Modelo del procedimiento de las pruebas hemodinámicas



4.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa PRISM versión 4.0. Los datos obtenidos para las variables hemodinámicas PAD, PAS, PAM, GC, IGC, VL, IVL, RPT, FC fueron analizados por el método ANOVA de mediciones repetidas.

Para las variables demográficas (tabla No 5), estructura cardíaca (tabla No 6), variables metabólicas (tabla No 7) y presión por 24 horas (tabla No 18) se compararon por medio de T de student. Los datos presentaron normalidad al ser evaluados por las pruebas de Kolmogorov Smirnov.

5 Resultados.

5.1 Distribución genotípica:

Se analizaron un total de 153 individuos distribuidos de la siguiente forma: 44 sujetos fueron homocigóticos para el nucleótido adenina en la posición número 46(16Arg) de la secuencia de ADN que corresponde un 29% del total de los pacientes analizados. 26 sujetos en la misma posición fueron homocigóticos para el nucleótido guanina (16Gly) y corresponden a un 17% del total de individuos genotipificados. El número restante estaba conformado por 83 individuos heterocigóticos (a/g) en la misma posición que corresponden a un 54% del total de individuos. Dentro de las frecuencias alélicas calculadas por conteo directo encontramos: un 56% de la población analizada pertenecen al nucleótido adenina y un 44% fueron guanina. Estos datos se resumen en la tabla 4.

Es importante señalar las siguientes consideraciones que se realizaron para escoger los datos de los pacientes que se confrontaron en el análisis final. Aunque 70 de los individuos reunían la característica genética requerida, muchos de ellos fueron eliminados en las evaluaciones clínicas iniciales por las siguientes razones: no prestaban una característica hipertensiva estadio I definida, presentaron índices de masa superiores a 30 Kg/m^2 , hipertensión secundaria, no disponibilidad para el estudio, factores ambientales marcadamente influyentes (ej. Alcoholismo). Luego de descartar 37 individuos por contener variables de confusión para el estudio se seleccionaron solamente 33 para ser llevados a las pruebas hemodinámicas. Dentro de este subgrupo 20 de ellos fueron homocigotos 16 arginina (16Arg) y 13 homocigotos 16 Glicina (16Gly). Sin embargo, una vez realizadas las pruebas hemodinámicas se presentaron de nuevo razones para que sus datos no fueran tenidos en cuenta, algunos individuos ya no presentaban la característica hipertensiva (mínimo tipo I) en el momento de realizar la prueba funcional, otros, anomalías en la respuesta hemodinámica postural en la prueba de "tilt test". Estos motivos hicieron que cinco participantes del grupo 16arg

con sus respectivos datos se eliminaran. Igualmente del grupo 16 glicina se excluyo uno de los individuos por presentar una respuesta vascular alterada al cambio postural en el “tilt test”.

Tabla No 4

Distribuciones genotípicas y alelicas.

	Pacientes	Frec.
Homo16 Arg	44	0.29
Homo 16 Gly	26	0.17
Hetero Arg16Gly	83	0.54
Alelo A	171	0.56
Alelo G	135	0.44
Total Individuos	153	

5.2 Características demográficas

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones seleccionadas para el análisis de las variables edad, peso, talla, índice de masa corporal, superficie corporal (t de student $P \geq 0.05$) como se resumen en la tabla 5.

Tabla No 5

Variables demográficas.

Genotipo			
	Arginina	Glicina	P
Variables	A/A n=12	G/G n=12	significancia
Edad(años)	46±8	49±9	0.44
Peso (Kg)	73±10	69±9	0.26
Talla(m)	1.7±0.1	1.6±0.1	0.38
IMC(Kg/m ²)	26±2.2	26±4	0.66
SC(m ²)	1.8±0.2	1.8±0.1	0.25

IMC: Índice de Masa Corporal. SC: Superficie Corporal.

5.3 Estructura Cardíaca

Las observaciones realizadas por ecocardiografía no revelaron alteraciones en las estructuras cardíacas de ninguno de los individuos analizados, igualmente el análisis estadístico no mostró diferencias significativas (t de student $P \geq 0.05$) entre los dos grupos comparados ni se encontraron resultados que estuviesen relacionado con el estado HTA o el genotipo analizado para las variables anillo aórtico, septum, diámetro diastólico, pared posterior en diástole, pared posterior en sístole, diámetro sistólico, entre ambos grupos.

Tabla No 6

Comparación estructura cardíaca

Genotipo			
	Arginina	Glicina	P
Variables	A/A n=12	G/G n=12	significancia
AA	1.9±0.1cm	1.9±0.1cm	0.22
S	1.1±0.2cm	1.1±0.2cm	0.70
DD	4.8±0.5cm	4.4±0.5cm	0.12
PPD	1.0±0.2cm	1.0±0.2cm	0.40
PPS	1.5±0.1cm	1.6±0.1cm	0.30
DS	2.8±0.6cm	2.5±0.4cm	0.12

AA: anillo aortico, S: septum, DD: diámetro diastólico, PPD: pared posterior en diástole, PPS: pared posterior en sístole, DS: diámetro sistólico. Análisis t de student

5.4 Parámetros Bioquímicos

Dentro del plan estipulado de trabajo era obligatorio que el paciente presentara exámenes de ingreso para pertenecer al programa de hipertensión adscrito por su sistema de seguridad social. Sin embargo la adherencia y continuidad de los pacientes al programa es dependiente de razones socioeconómicas propias de cada individuo, razón por la cual algunos de ellos solo realizaban el diagnóstico pero no continuaban con la IPS asignada ni con los programas de control y seguimiento. Estos motivos hacen que sólo algunos pacientes presten datos de presiones de control y seguimiento e igualmente solo algunos presentan exámenes de laboratorio de ingreso. No obstante se lograron obtener datos de seis de los sujetos del grupo 16Gli y ocho de los de 16Arg. Los análisis de laboratorio realizados antes de cada prueba. El análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas (t de student $P \Rightarrow 0.05$) entre los grupos para las variables colesterol total, HDL (lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad), triglicéridos y creatinina. Para la variable excreción de sodio en orina de 24 horas si existen los datos completos para cada grupo. Los resultados se resumen en la tabla No 7. Ninguno de los resultados presentó alguna asociación con el estado HTA o la variable genotípica presente. Sin embargo, los promedios obtenidos para ambos grupos en las variables Colesterol total, LDL, Triglicéridos presentan valores por encima de los valores de referencia establecidos para nuestra población. Las variables HDL, creatinina, volumen de orina de en 24 horas, sodio en orina, sodio en orina de 24 horas se comportaron dentro de los rangos establecidos para la normalidad.

Tabla No 7

Variables metabólicas.

	16Arg	16Gly	Valores	P
Variabes	A/A n=8	G/G n=6	Referencia	significancia
C total	217±26	205±36.2	130-200mg/dL	0.50
HDL	46±10	40±5cm	29-71 mg/dL	0.23
LDL	140±18.5	130±27.8	70-130 mg/dL	0.49
Triglicéridos	172±73.	186±83.9	35-130 mg/dL	0.75
Creatinina	0.9±0.2	0.9±0.2	<2	0.79
Vol. Orina 24h.*	1401±481	1268±405	600-1600mL	0.33
Na en orina.*	130±48	139±53	80-180mEq/L	1
Na en orina 24h.*	166±49	153±59	40-220mEq/L/24h	0.59

* A/A n=12 vs G/G n=12 . Análisis estadístico t de student Prism 4.0

5.5 Variables Hemodinámicas

Todos los datos obtenidos para variables hemodinámicas fueron calculadas a través de la medición de los flujos aórticos obtenidos por ecocardiografía. Con la guía de la imagen bidimensional en la proyección apical de cinco cámaras se sitúa el volumen muestra de la señal “Doppler” paralelo a la aorta y a nivel del anillo aórtico para obtener la imagen espectral del flujo aórtico. Posteriormente se obtiene la integrada tiempo-velocidad (ITV), la cual se utiliza para obtener el volumen latido con la fórmula, Volumen latido = $\pi r^2 \times \text{ITV}$, donde r= radio del anillo aórtico. La medición de los flujos aórticos a través del “Doppler” permitió obtener el volumen latido en cada una de las etapas definidas (5 minutos finales de cada etapa). Las mediciones se realizaron por triplicado y fueron promediadas para eliminar el factor de error del observador.

La medición de las presiones arteriales y la frecuencia cardiaca se realizaron minuto a minuto durante todo el procedimiento. Los valores tomados para inferir

los cálculos fueron los promedios de las presiones registradas en cada etapa del protocolo. En la tabla No 8 se resumen las variables evaluadas por medición directa y las variables que fueron calculadas con sus respectivas fórmulas y abreviaciones utilizadas para el estudio y el análisis de los datos.

Tabla No 8

Variables hemodinámicas evaluadas e inferidas por cálculos.

Variable	Abreviatura	Formula	Unidad de Medida.	Medición
Índice de Masa Corporal	IMC	$IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$	Kg/ M ²	Directa
Superficie Corporal	SC	$SC = (\text{Peso} \times \text{Talla} / 3600)^{0.5}$	M ²	Calculada
Presión Arterial Sistólica	PAS		mmHg	Directa
Presión Arterial Diastólica	PAD		mmHg	Directa
Frecuencia Cardiaca	FC		lpm (latidos minuto)	XDirecta
Presión Media Arterial	PAM	$PAM = PAS + 2PAD / 3$	mmHg	Calculada
Índice de Gasto Cardiaco	IGC	$IGC = GC / SC$	mL.	Calculada
Gasto Cardiaco	GC	$GC = VL \times FC$	mL	Directa
Volumen Latido	VL	$VL = \pi \times r^2 \times \text{Índice Arterial.}$	mL	Directa
Índice de Volumen Latido	IVL	$IVL = VL / SC$	mL	Calculada
Resistencia Periférica	RPT	$RPT = (PAM / GC) \times 80$	mL	Calculada
Total				

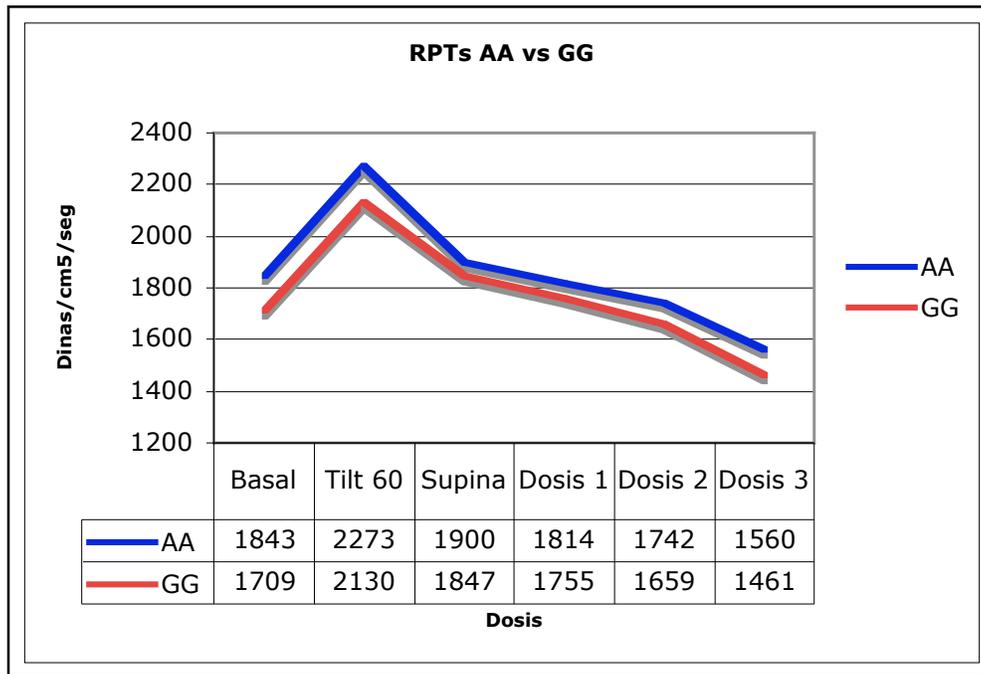
5.6 Resistencia Periférica Total

El comportamiento general de las RPT concordó con lo esperado al efecto vasodilatador de la terbutalina. La división de los grupos por genotipos mostró una diferencia en la respuesta vascular dependiente del genotipo, el grupo 16Gly mostró una resistencia periférica menor comparada con el grupo 16Arg en todas las dosis y etapas del protocolo como se observa en la tabla No 9. En los estados basales la RPT calculada fue de 1843 ± 306 para el grupo 16Arg y de 1709 ± 324 para el grupo 16Gly. Para las dosis máximas observamos una RPT de 1560 ± 384 Dinasc/cm⁵/seg para el grupo 16Arg y de 1461 ± 388 Dinasc/cm⁵/seg para el grupo 16Gly. El análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas. PRISM 4.0) reveló un diferencia estadísticamente significativa por genotipo (P=0.0001) y por dosis (P=0.0043). El resumen de todas las RPT calculadas con sus respectivas desviaciones estándar se muestran en la tabla No 9.

Tabla No 9

Resistencias Periféricas Totales de cada grupo. Dinasc/cm⁵/seg.

	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
16Arg	1843 ± 306	2273 ± 442	1900 ± 380	1814 ± 397	1742 ± 293	1560 ± 384
16Gly	1709 ± 324	2130 ± 522	1847 ± 458	1755 ± 442	1659 ± 401	1461 ± 388

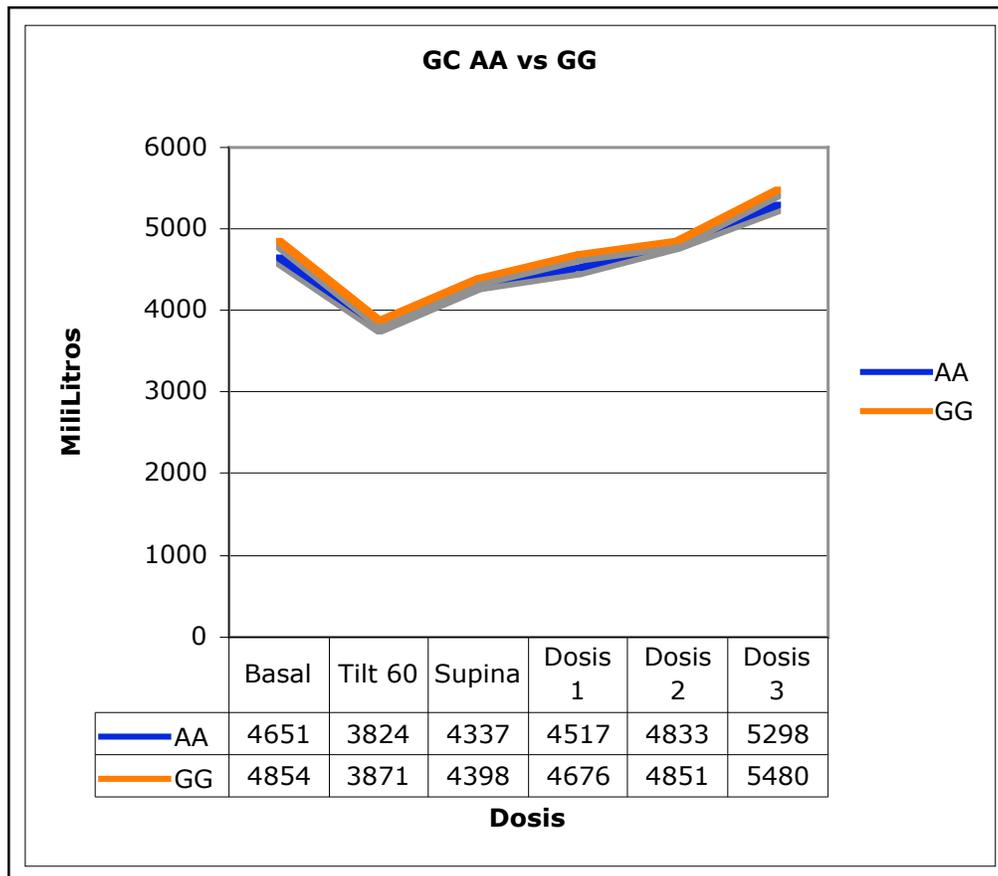


5.7 Gasto Cardiaco

El GC aumentó de acuerdo con el efecto vasodilatador producido por la terbutalina. Sin embargo, no se observa diferencia entre las diferentes mediciones realizadas. El resumen de los datos obtenidos se presentan en la tabla No 10. El análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas) se encontró diferencias en relación con las dosis aplicadas del agonista exógeno ($P=0.0001$), pero no se presentó diferencias entre los dos genotipos comparados ($P=0.1639$).

Tabla No 10
Gasto cardiaco

	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
AA	4651 ± 469	3824 ± 878	4337 ± 638	4517 ± 775	4833 ± 784	5298 ± 1245
GG	4854 ± 983	3871 ± 817	4398 ± 866	4676 ± 1042	4851 ± 1179	5480 ± 1321



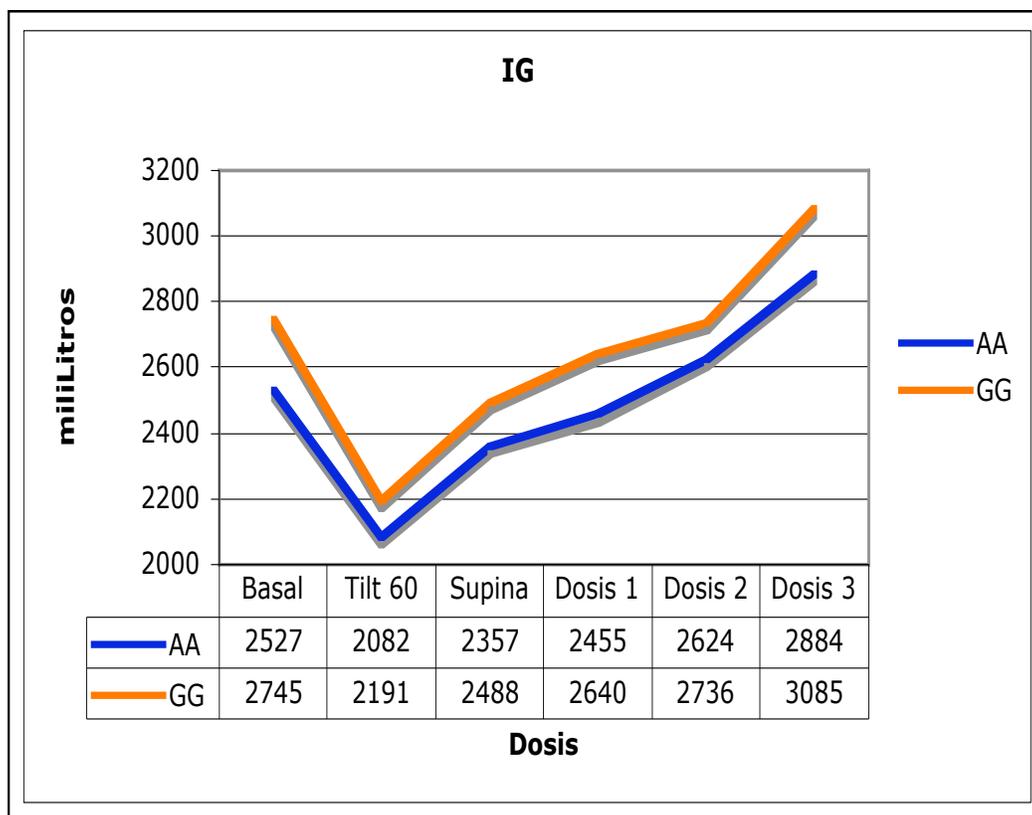
5.8 Índice de Gasto Cardíaco

Se observó igualmente un patrón diferencial dependientes del genotipo del receptor ADRB2. Los individuos del grupo 16Gly presentaron mayores índices de gasto cardíaco en todas las dosis comparados con los del grupo 16Arg como se observa en la tabla No 11. Los IGC aumentaron igualmente dependientes de la dosis de terbutalina aplicada, demostrando su efecto vasodilatador superior en 16Gly. El análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas. PRISM 4.0) reveló un diferencia estadísticamente significativa por genotipo ($P=0.0001$) y por dosis ($P=0.0004$).

Tabla No 11.

Índice de Gasto Cardíaco 16Arg vs 16Gly.

	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
16Arg	2527 ± 194	2082 ± 464	2357 ± 320	2455 ± 389	2624 ± 376	2884 ± 661
16Gly	2745 ± 483	2191 ± 416	2488 ± 419	2640 ± 501	2736 ± 561	3085 ± 600

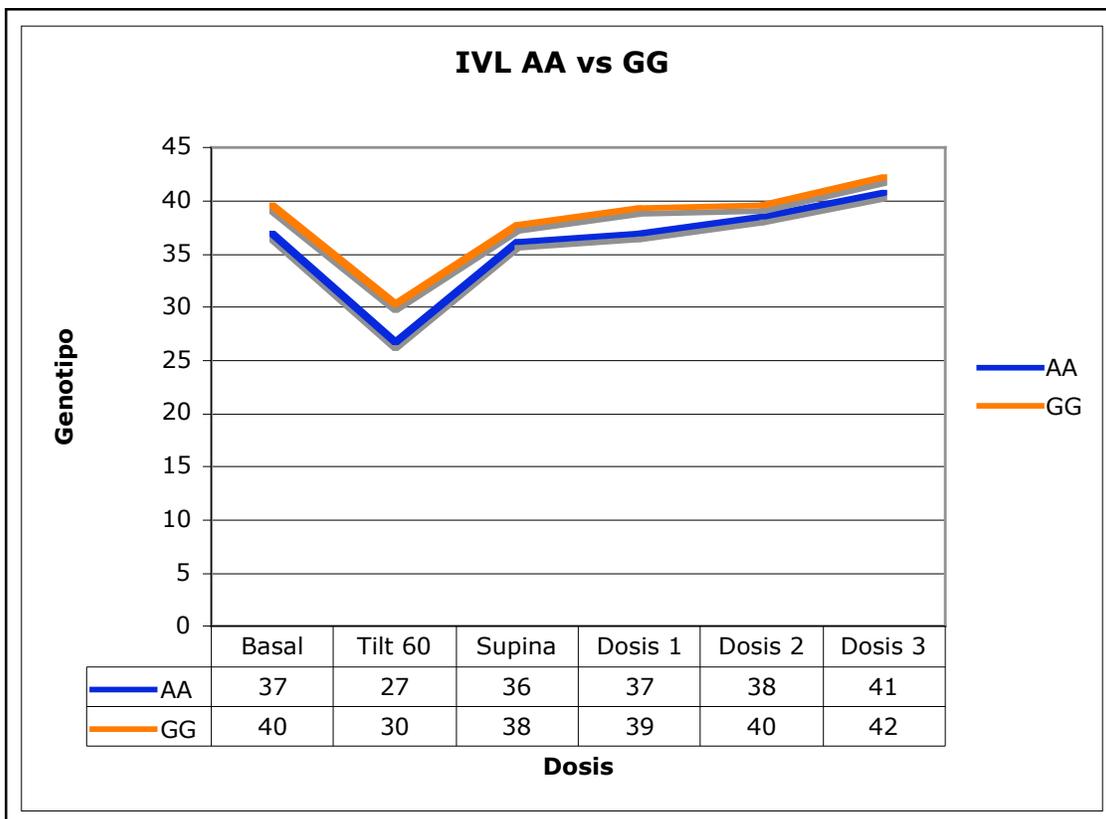


5.9 Índice de Volumen Latido

Se observó también un patrón diferencial dependiente del genotipo del receptor ADRB2. Los individuos del grupo 16Arg presentaron menores índices de volumen latido en todas las dosis comparados con los del grupo 16Gly como se observa en la tabla No 12. Los IVL aumentaron igualmente dependientes de la dosis de terbutalina aplicada, demostrando su efecto vasodilatador del agonista exógeno. El análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas. PRISM 4.0) reveló un diferencia estadísticamente significativa por genotipo ($P=0.0004$) y por dosis ($P=0.0001$).

Tabla No 12
Índice de Volumen Latido

	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
16Arg	37 ± 4	27 ± 5	36 ± 5	37 ± 6	38 ± 5	41 ± 7
6Gly	40 ± 5	30 ± 7	38 ± 5	39 ± 7	40 ± 6	42 ± 7

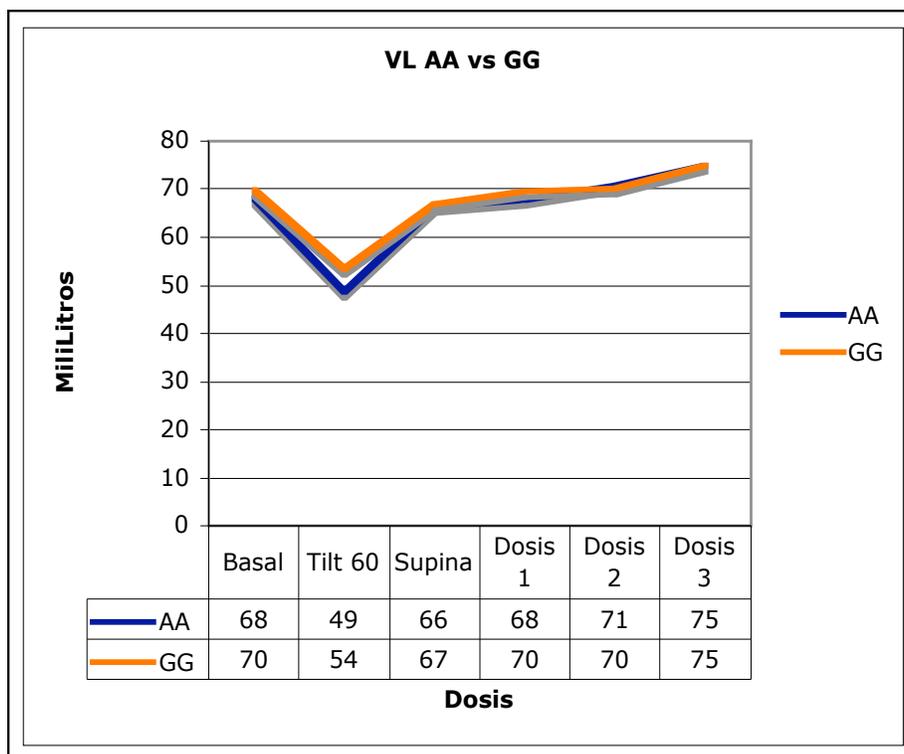


5.10 Volumen Latido

No se observó diferencias hemodinámicas consistentes en la tabulación y graficación de los datos. Sin embargo, en el tilt de 60 grados para el grupo 16Arg presentaron un volumen latido de 49 ± 6 mL menor que el presentado por el grupo 16Gly con un volumen latido de 54 ± 13 mL como se muestran en la tabla No 13. Los VL aumentaron concordando con el efecto vasodilatador producido por la terbutalina. No obstante, el análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas. PRISM 4.0) no encontró diferencias significativas tanto por genotipo ($P=0.1273$) como por dosis ($P=0.0001$) en la comparación de ambos grupos.

Tabla No 13.
Volumen Latido

	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
16Arg	68 ± 7	49 ± 6	66 ± 9	68 ± 10	71 ± 10	75 ± 12
16Gly	70 ± 12	54 ± 13	67 ± 11	70 ± 13	70 ± 13	75 ± 14



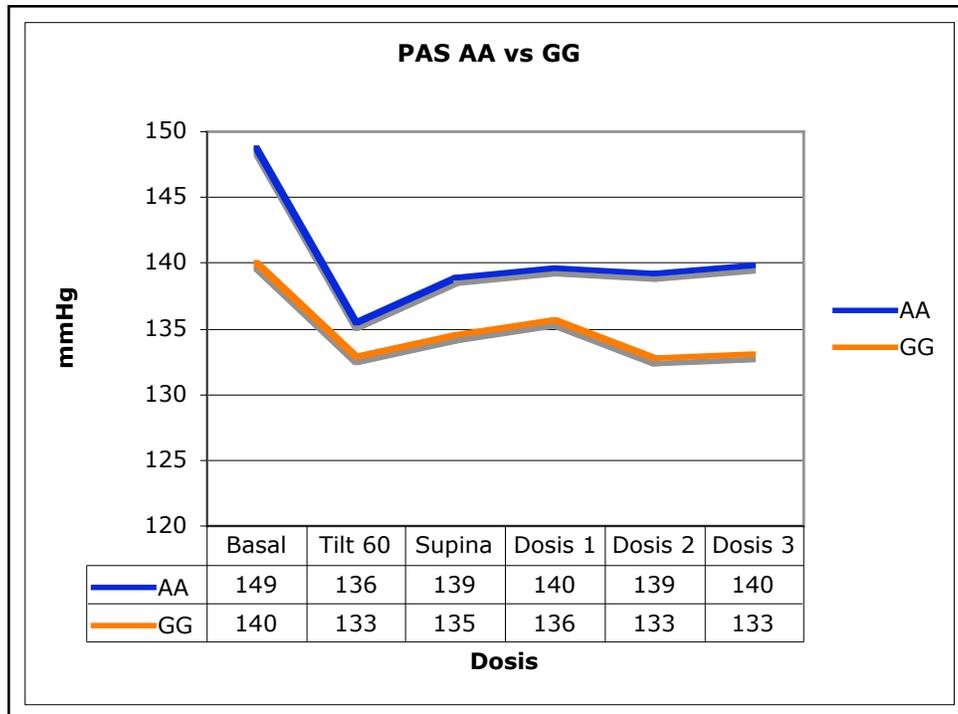
5.11 Presión Arterial Sistólica

Existe una diferencia marcada en el comportamiento de las presiones arteriales sistólicas del grupo 16Arg comparado con el grupo 16Gly en los datos básaes observamos una diferencia de 9 mmHg entre los grupos y al final de la infusión encontramos igualmente una diferencia de 7 mmHg. Los individuos del grupo 16Arg presentaron presiones arteriales sistólicas mayores que el grupo 16Gly como se observa en la tabla No 14. El análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas. PRISM 4.0) reveló un diferencia estadísticamente significativa por genotipo($P=0.0004$) y por dosis ($P=0.0001$).

Tabla No 14

Comparación de PAS

	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
16Arg	149 ± 15	136 ± 14	139 ± 15	140 ± 14	139 ± 14	140 ± 16
16Gly	140 ± 10	133 ± 9	135 ± 9	136 ± 10	133 ± 10	133 ± 14



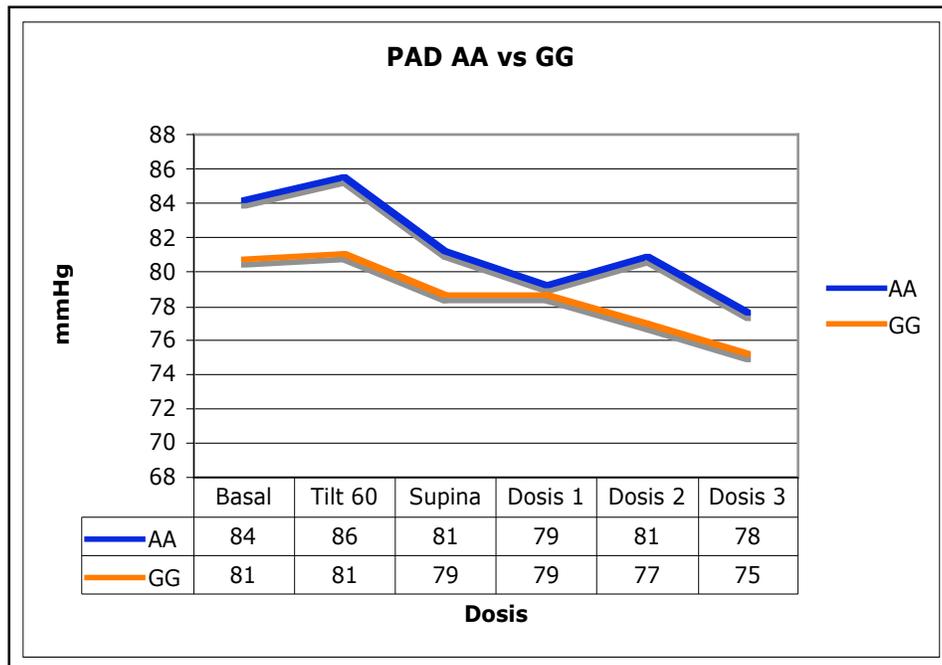
5.12 Presión Arterial Diastólica

Igualmente la PAD presenta una diferencia definida en el comportamiento de las presiones arteriales sistólicas del grupo 16Arg comparado con el grupo 16Gly en todas las dosis y dependientes del genotipo del receptor ADRB2. Los individuos del grupo 16Arg presentaron presiones arteriales diastólicas mayores que el grupo 16Gly como se observa en la tabla No 15. Aunque en la dosis inicial de terbutalina (dosis 1) los promedios de las presiones fueron iguales 16Arg 79 ± 6 mmHg y 16Gly 79 ± 6 se continua observando el patrón diferencial. El análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas. PRISM 4.0) reveló un diferencia estadísticamente significativa por genotipo ($P=0.0005$) y por dosis ($P=0.0036$).

Tabla No 15

Comparación de PAD

	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
AA	84 ± 9	86 ± 8	81 ± 8	79 ± 9	81 ± 8	78 ± 9
GG	81 ± 9	81 ± 4	79 ± 6	79 ± 6	77 ± 8	75 ± 10

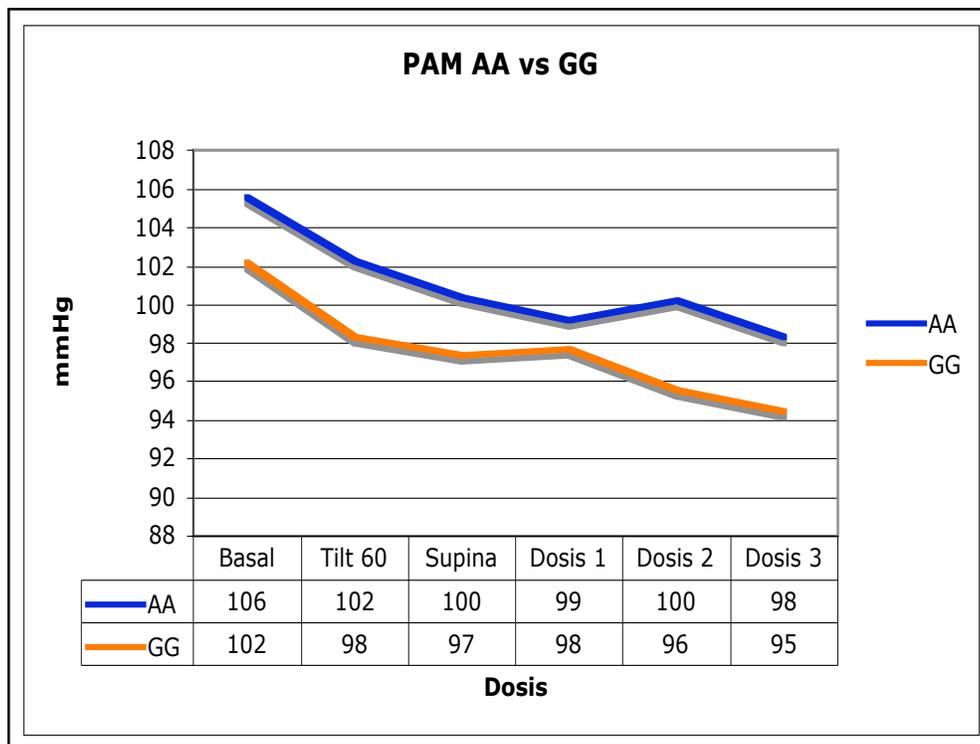


5.13 Presión Arterial Media.

Para la presión arterial media observamos que se mantiene el patrón diferencial de presiones dependientes del genotipo y la dosis de agonista ADRB2 suministrado. Los individuos del grupo 16Arg presentaron presiones arteriales mayores que el grupo 16Gly con una tendencia hacia la disminución de la presión arterial probablemente causada por una mejor respuesta al agonista exógeno (terbutalina) como se observa en la tabla No 16. En el análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas. PRISM 4.0) reveló un diferencia estadísticamente significativa por genotipo ($P=0.0002$) y por dosis ($P=0.0016$).

Tabla No 16
Comparación de PAM

PAM	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
AA	106 ± 10	102 ± 10	100 ± 10	99 ± 10	100 ± 9	98 ± 10
GG	102 ± 12	98 ± 5	97 ± 6	98 ± 6	96 ± 9	95 ± 11

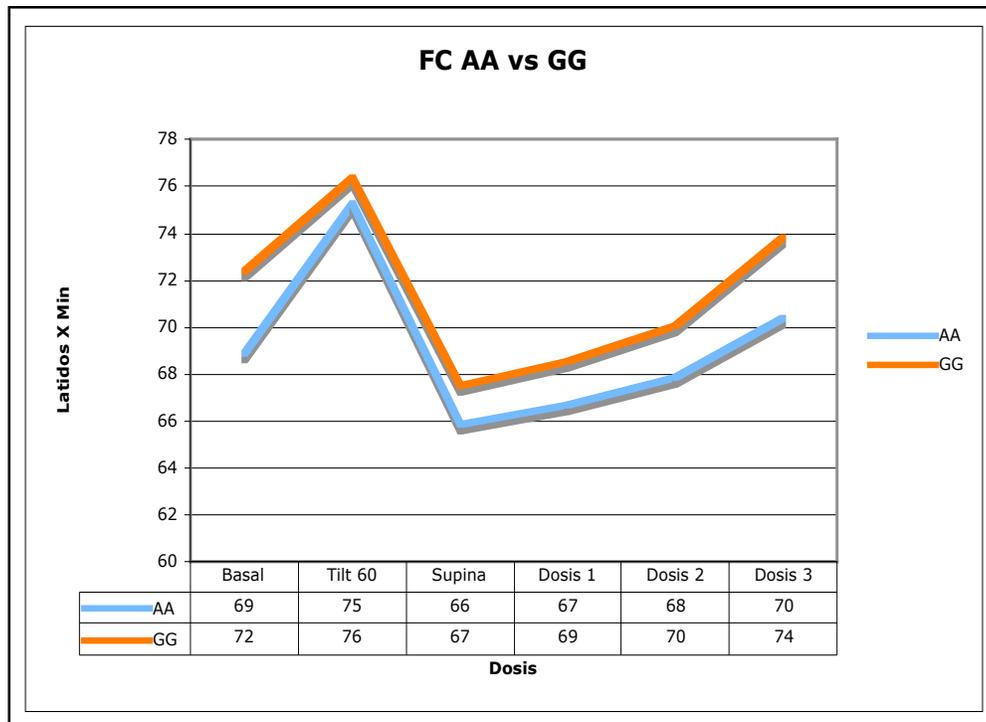


5.14 Frecuencia Cardiaca

En cuanto a los latidos registrados por minuto encontramos que se mantiene un patrón diferencial de la FC dependiente del genotipo en todas las etapas del protocolo, los individuos del grupo 16Arg presentaron una frecuencia cardiaca aumentada comparados con el grupo 16Gly como se observa en la tabla No 17. Sin embargo, en el análisis estadístico (ANOVA de mediciones repetidas. PRISM 4.0) No se encontró diferencia estadísticamente significativa por genotipo ($P=0.1279$) pero si por dosis ($P=0.0001$).

Tabla No 17
Comparación de FC.

	Basal	Tilt 60	Supina	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
16Arg	69 ± 7	75 ± 9	66 ± 8	67 ± 7	68 ± 7	70 ± 9
16Gly	72 ± 13	76 ± 11	67 ± 10	69 ± 10	70 ± 10	74 ± 11



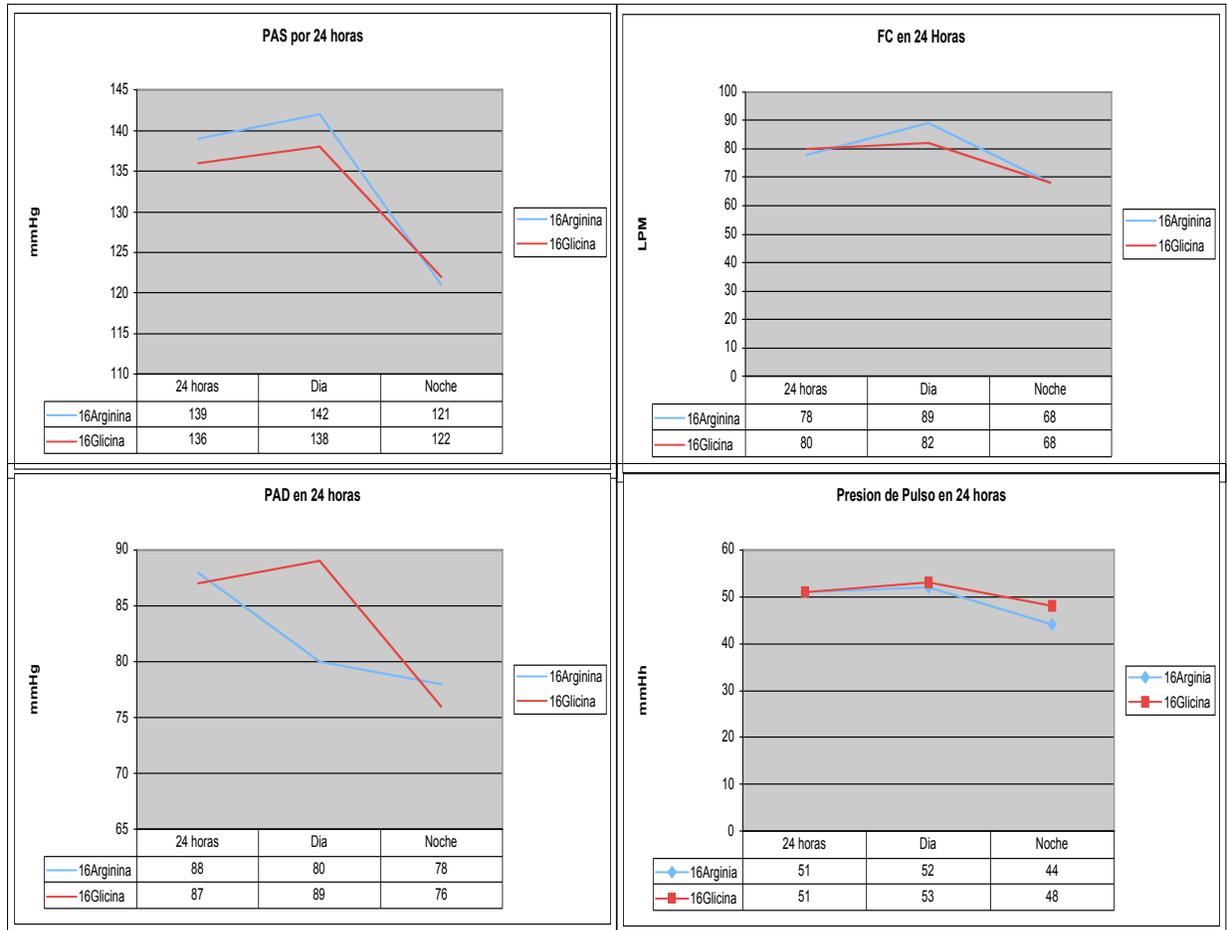
5.15 Medición de la Presión Arterial por 24 horas.

Todos los individuos analizados se les realizó medición de presión por 24 horas, en los resultados hallados observamos como el promedio total de las presiones para la PAS entre los dos grupos presentan una diferencia en sus cifras de presión 16Arg presentó valores mayores (139 ± 13) comparado con 16Gly (136 ± 15). La PAD no se observó una diferencia notable entre los grupos en el promedio total de presiones, sin embargo en las cifras promediadas del día si hubo una diferencia notable 16Arg (80 ± 10) versus 16Gly(89 ± 11) observada en la tabla 18. Igualmente la frecuencia cardiaca presentó diferencias en los promedios del día 16Arg (89 ± 8) versus 16Gly(82 ± 11). Para la presión de pulso solo se observó diferencias en los promedios de noche. El análisis estadístico(t de student PRISM 4.0) no presentó diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los valores promedio.

Tabla No 18

Medición de presión arterial por 24 horas en mmHg

Genotipo	Total promedio de presiones				Promedio presiones día				Promedio presiones noche			
	PAS	PAD	FC	PP	PAS	PAD	FC	PP	PAS	PAD	FC	PP
16Arg	139±13	88±10	78±7	51±7	142±14	80±10	89±8	52±7	121±11	78±11	68±7	44±5
16Gly	136±15	87±11	80±10	51±11	138±15	89±11	82±11	53±12	122±17	76±10	68±9	48±12
T de student	0.55	0.85	0.68	0.93	0.52	0.82	0.63	0.93	0.9	0.78	1	0.40



5.16 Resumen Variables hemodinámicas y análisis estadístico

En resumen encontramos que el comportamiento de los datos RPT, PAS, PAD y PAM muestran un comportamiento aumentado para el grupo 16 Arg cuando lo comparamos con el grupo 16 Gly. Para las variables IGC, IVL y FC observamos que existen valores disminuidos para el grupo 16Arg comparados con el grupo 16 Gly. En las variables RPT, IGC, IVL, PAS, PAD, PAM el análisis estadístico reveló diferencias significativa $P < 0.05$ dependientes del genotipo presente. Igualmente el análisis estadístico dependiente de la dosis y cambio postural presentaron diferencia significativas $P < 0.05$ para todas las variables hemodinámicas analizadas (RPT, GC, VL, IGC, IVL, PAS, PAD, PAM). Cabe señalar también que los resultados de los perfiles lipídicos estudiados en las pruebas metabólicas todos los valores están cerca de los límites superiores pero los promedios del grupo 16Arg presenta valores superiores que el grupo 16Gly en las variables Colesterol total, HDL, LDL, Volumen de orina en 24 horas, Sodio en orina de 24 horas. EL resumen de todas las variables analizadas con sus promedios y desviación estándar lo podemos ver en la tabla No 17. Igualmente podemos ver los resultados de los análisis estadísticos de todas las variables hemodinámicas en la tabla No 19 y 20.

Tabla No 19

12 Arginina homocigóticos vs 12 Glicina homocigóticos

Tabla No 20

Análisis estadístico comparación de dos grupos de individuos: 12 homocigóticos Arginina vs 12 homocigóticos Glicina

Ver archivo adjunto pagina 52

6 Discusión

6.1 Introducción del panorama de la HTA

En la actualidad el conocimiento común acerca de cómo definir si un paciente esta en un estadio hipertensivo se basa en los niveles de presión arterial cuantificados en mmHg. Para ello se han creado categorías que van desde el estadio normal menor de 120/80 mmHg hasta los estadios de mas alto riesgo cardiovascular cifras igual o superiores a 160/100 mmHg, en estos rangos de presión arterial existen un sin número de recomendaciones o manejos terapéuticos de acuerdo al estadio de las cifras de presión arterial, van desde la modificación de estilos de vida hasta la utilización de dos o mas fármacos concomitantemente, con el único objetivo de reducir las cifras de presión a cualquier costo^{3,4}. Sin embargo, no todos los tratamientos farmacológicos son efectivos y las conductas terapéuticas no son tan precisas como se desearía. Esta observación clínica a través de los años deja entrever que existe un panorama reducido para el entendimiento del fenómeno como para las conductas terapéuticas existentes⁶⁹. Adicionalmente, se es indiferente frente a factores determinantes o desencadenantes que conllevan al fenómeno hipertensivo en los pacientes dentro de la rutina de diagnóstico diaria y apenas se comienza ahondar en cuales son las características clínicas y genéticas que pueden ser fundamentales en el desarrollo del fenómeno. No obstante podemos dejar de largo el impacto ambiental en este complejo desarrollo de la elevación de la presión arterial, pero recordemos que no solo el ambiente es desencadenante del desarrollo del mismo, existen factores genéticos no claros ni cuantificables hasta el momento que sin lugar a duda tienen un papel importante en su desarrollo⁷⁰. Entonces es donde nace la pregunta:
Cuanto es el aporte genético en el desarrollo del estado hipertensivo?

6.2 La hipertensión como enfermedad compleja

Existen ciertas características genéticas (polimorfismos) que pueden ser claves en que el desarrollo del fenómeno se favorezca o no. La carrera genética de encontrar cuales son esos polimorfismos claves para la hipertensión esencial nos ha mostrado que aun estamos un poco lejos de encontrar las piezas genéticas claves y su interacción con el ambiente. Sin embargo el rasgo genético existe, para ello entonces debemos replantear varios aspectos en el entendimiento de la hipertensión arterial considerada como enfermedad. Aunque es cierto que el presentar cifras de presión arterial altas según lo considerado es un estado anormal de nuestro organismo, realmente debe ser considerado como un signo de alteración de la homeostasis. Entonces donde se establece la diferencia de si es un estado patológico como tal o simplemente es un signo crónico desencadenante de diversas anomalías cardiovasculares y cerebrovasculares. El otro aspecto a retomar es como atacar el problema, los cambios en los estilos de vida resultan ideales pero son los menos aplicados (por el mismo paciente) por lo tanto su efectividad es parcial. Ahora, la existencia de factores genéticos que realmente tengan significancia en una alteración de los niveles de presión arterial es aun más interesante pero desconocido. Determinar y cuantificar cuanto es lo aportado por las variantes genéticas existentes en la dotación de cada individuo es clasificar los subgrupos de pacientes que existen y como se puede predecir su comportamiento frente al mismo estímulo (ambiente). Es allí, donde comienza la conexión entre el ambiente y cuales son la características genéticas que pueden favorecer o no el desarrollo del signo o enfermedad. El poseer variantes genéticas en el SNS que favorezcan estados de vasoconstricción persistentes puede dar ciertas desventajas dependiendo del ambiente al que este sometido. Esto lo veremos en más detalle con la evidencia aportada por este estudio.

6.3 Nuevas metodologías de investigación

Hoy en día es claro que existen polimorfismos (SNP no silenciosos) que pueden dar varias respuestas a un mismo estímulo, entonces, el conocer con precisión cuales individuos pueden responder mejor o no a ciertos estímulos exógenos (fármacos) y el rango de variabilidad tendrá gran interés tanto para definir las conductas terapéuticas y para la industria farmacéutica⁷⁰.

Resulta claro que la genética puede ser determinante en el curso de lo que inicialmente es un signo hasta su desenlace en enfermedad y muerte. Pero de este aspecto muy pocos hallazgos han sido contundentes y que gocen de aplicación clínica importante. Se deben dimensionar nuevas metodologías que nos permitan hacer una mejor conexión entre la tecnología, la ciencia básica y clínica con miras a una aplicación de corto o mediano plazo sin olvidar que el beneficio de lo encontrado debe ser para el paciente. El estudio de polimorfismo funcionales con fines farmacológicos (farmacogenética) puede suplir esta necesidad urgente^{25,72,73}.

6.4 Hallazgos de este estudio y posibles implicaciones

La variante genética 16 arginina/glicina analizada muestra una importante relación con los comportamientos hemodinámicos para cada grupo, las variables analizadas demarcan una diferencia persistente entre las maniobras posturales inducidas (tilt 60grados) como en la infusión de agonistas exógenos (Terbutalina), la gran mayoría de los parámetros demuestran como el grupo 16 Arginina presenta una Resistencia Periférica Total aumentada comparada con los individuos que pertenecen al grupo 16 Glicina. Encontramos entonces una serie de evidencias interesantes de cómo el genotipo si influye en el comportamiento hemodinámico de cada individuo o de cierto grupo. En lo encontrado vemos como las variables RPT, PAS, PAD y PAM muestran un incremento para el grupo 16Arg cuando lo comparamos con el grupo 16 Gly, se podría decir que este

comportamiento puede ser atribuido a un descenso en la respuesta de este receptor tanto al estímulo postural como al estímulo con agonistas exógeno. Varias explicaciones para ello se han postulado, muchos trabajos *invitro* han demostrado que parece existir una regulación negativa mayor para estos receptores con dicha variante (16Arg), al parecer esta variante esta en la capacidad de generar un cambio conformacional en el receptor que lo hace mas apetecible para que sea internalizado por proteínas que secuestran los ADRB2 de la membrana (beta arrestinas) disminuyendo de esta forma la respuesta al estímulo generado (datos no confirmados en este estudio)^{63,65}. Es posible entonces que la internalización acelerada del ADRB2 este involucrada en buena parte con un descenso en la respuesta vasodilatadora para los individuos que presenten el genotipo 16 arginina^{64,74}.

6.5 Evidencia Clínica

Sin embargo, aun desconociendo cual sea el mecanismo por el cual se produzca la alteración en la repuesta celular el fenómeno es demostrable bajo las pruebas hemodinámicas relacionadas con el genotipo existente como lo muestra este estudio. Igualmente, existe evidencia clínica que permite ver como cierto sector de individuos presentan alteraciones hemodinámicas con un predominio del SNS, aunque poco se ha documentado de ello es posible encontrar individuos hiperactivos, con alta sensibilidad al estrés, respuestas alteradas al cambio postural, no respuesta fármacos antihipertensivos beta bloqueadores, no respuesta a fármacos con acción renal. Lo cual confirma la existencia de ciertas características definibles (rasgos) para ciertos individuos lo que permitiría subclasificarlos^{11,75}.

6.6 Mas hallazgos y su relación con el fenómeno hipertensivo

Estas características sumadas a las evidencias genéticas halladas por este estudio permiten ir elaborando nuevos conceptos acerca de la HTA. Entonces, se podría decir que existen particularidades genéticas en el ADRB2 posición 16 en donde al existir el aminoácido arginina presentan alteraciones en la respuesta celular (vasodilatación) que pueden favorecer la elevación de la presión arterial. Las respuestas al estímulo son menores a lo esperado comparada con el genotipo 16 glicina y posiblemente con otros individuos (heterocigotos aun no comprobado), las variables hemodinámicas evaluadas: RPT, PAS, PAD y PAM muestran un comportamiento aumentado para el grupo 16Arg cuando lo comparamos con el grupo 16 Gly (ver tablas 9,14,15,16,17) . Estos resultados demuestran una alteración en la Resistencia Periférica Total (aumentada para 16Arg ver tabla 9) altamente relacionada con el genotipo del ADRB2 presente.

Las evidencias encontradas por este estudio permiten relacionar estas características genéticas con el favorecimiento del fenómeno hipertensivo. Es decir, si ante un estímulo cotidiano el receptor no esta en la capacidad de generar la respuesta celular esperada, entonces, es posible especular que este genotipo en el tiempo sea un predisponente para que se establezca a traves del tiempo un tono vascular mas elevado en este grupo de individuos y las subsecuentes consecuencias de dicho tono alterado como un factor de riesgo cardiovascular. Igualmente tendría efectos en el progreso del fenómeno una mayor resistencia vascular sistémica y las diferentes consecuencias producidas por un mayor aumento de la presión arterial, convirtiéndose así esta característica genética en un predictor del curso de la enfermedad en proceso ⁷⁶

De la misma forma podríamos esperar que estos individuos no responderían adecuadamente a ciertos fármacos antihipertensivos cuyo blanco terapéutico sean los receptores beta adrenérgico (estudio en progreso) en especial el ADRB2.

Entonces es posible establecer ciertos parámetros de clasificación de los individuos acerca de su condición hipertensiva, es entonces el primer paso para definir dentro del grupo de individuos hipertensos en Colombia una clasificación de sujetos hipertensos con desbalance en el SNS periférico. Así pues se comenzaría una nueva subclasificación que pueda dar indicios un poco mas precisos de cual deba ser la terapéutica mas acertada para esta subpoblación de hipertensos³⁹.

Retomando los datos medidos y analizados encontramos también como otros parámetros hemodinámicos IGC, IVL y FC confirma lo anteriormente dicho, observamos que existen valores disminuidos para el grupo 16Arg comparados con el grupo 16 Glicina, estos datos (ver tablas 10,12,17) confirman el hecho que existe una Resistencia Periferia Total (mayor para 16Arg) diferente en cada grupo y con un alta relación según el genotipo presente. Otro de los hallazgos interesantes fueron las mediciones de las presiones por 24 horas las cuales mostraron diferencias en relación con el genotipo presente, el grupo 16Arg presentó cifras mayores de PAS comparado con el grupo 16Gly especialmente en las horas de mayor actividad del día (ver tabla 18)este hallazgo es importante al tener en cuenta que esta medición es un reflejo de la actividad diaria del sistema cardiovascular, entonces, es de resaltar como este patrón diferencial encontrado en la parte experimental se mantiene en el funcionamiento ordinario del sistema cardiovascular, este hallazgo puede llegar a ser mucho mas valioso para afirma que el polimorfismo 16Arg tiene gran influencia en el establecimiento de tonos vasculares mas elevados lo que estaría en alta relación con la génesis de la HTA. Las siguientes variables RPT, IGC, IVL, PAS, PAD, PAM tuvieron éxito al análisis por los métodos estadísticos utilizados(**Two-way RM ANOVA PRISM 4.0**) revelando diferencias significativa $P < 0.05$ dependientes del genotipo presente(ver tabla 20).

Las diferencias observadas en la medición de la presión por 24 horas es un hecho importante el cual demostraría como el desbalance ocurre constantemente, el grupo de individuos 16Arg presentan tonos vasculares mayores tanto en los análisis experimentales como en las mediciones diarias, lo que hace pensar que

realmente en estos individuos ocurre una alteración en la regulación del tono vascular muy probablemente mediados por alteraciones en el SNS dependientes del genotipo presente en el ADRB2. Estos resultados requieren ser verificados prospectivamente.

6.7 Otros hallazgos

Dentro de los datos medidos y analizados encontramos hallazgos inesperados que llaman la atención, en los resultados de los perfiles lipídicos estudiados y pruebas metabólicas todos los valores están cerca de los límites superiores en los valores establecidos por el laboratorio como referencias para las pruebas realizadas, estos valores pueden ser muy probablemente explicados por factores ambientales como los tipos de dietas a los que la población está sometida. Sin embargo, los promedios del grupo 16Arg presenta valores superiores que el grupo 16Gly en las variables Colesterol total, HDL, LDL, Sodio en orina en 24 horas, Sodio en orina de 24 horas (ver tabla 7). Este hallazgo es bastante interesante ya que se correlaciona de la misma forma con el genotipo presente, los individuos del grupo 16 arginina presentan valores aumentados comparados con 16 Glicina. Aunque bajo las pruebas estadísticas (t de student) no se encontró un valor significativo $P < 0.05$. Los hallazgos de un aumento de sodio en orina de 24 horas pueden estar relacionados con una mayor actividad simpática la cual tiene gran acción a nivel renal en la reabsorción de sodio, los hallazgos recientes muestran como el SNS tiene una gran inervación en todos los segmentos tubulares de la nefrona modulando un aumento en la reabsorción de sodio, esto puede tener una alta correlación en las respuestas hemodinámicas generadas por estímulos cotidianos (estrés) los cuales a largo plazo tengan repercusión en una retención aumentada de volumen inicialmente mediada por estímulos del SNS. Estos datos requieren ser mejor analizados en estudios posteriores^{77,79}.

6.8 Fenotipos Intermedios

Un fenotipo intermedio se definen como una interacción genética-ambiental que condiciona el establecimiento o desarrollo de una presión arterial elevada en cuanto a HTA se refiere⁷⁵. Es claro que ciertas condiciones ambientales pueden inducir que se desarrollen fenómenos de presión arterial elevada pero solamente en cierto grupo de individuos. El ejemplo mas clásico encontrado en la literatura es observado en pobladores de zonas rurales (africanas) los cuales cuando migran a la ciudad se enfrentan a factores ambientales urbanísticos y modificaciones en su dieta que inducen a que estos individuos desarrollen una hipertensión arterial aceleradamente⁷⁵. Pero la pregunta es por que no todos los individuos enfrentados al mismo estímulo ambiental desarrollan el fenómeno en la misma forma?

Una de las teorías mas cercanas hasta el momento que explican el fenómeno hipertensivo es la de los fenotipos intermedios. Es aquí donde la dotación genética de cada individuo tiene gran relevancia. Por ejemplo, si ciertos individuos presentan rasgos genéticos que les confieren características de ser altamente sensibles a la sal a nivel renal, es decir, un sistema muy eficiente para retener sodio y agua (posibles polimorfismos en el eje renina angiotensina aldosterona). Pero el tener dichos polimorfismos sea una ventaja o una desventaja dependerá del ambiente a que se exponga el individuo, es decir, si el individuo se enfrenta a un ambiente con una alta disponibilidad de sal en la dieta diaria estará favoreciendo una retención de líquidos mayor que otros individuos con otras características, lo que podrá conllevar a un aumento de presión arterial por retención de volumen. De la misma forma podríamos evidenciar esta teoría en el SNS, los diferentes genotipos que se presenten en el ADRB2 como 16 arginina pueden favorecer a que haya un establecimiento del fenómeno hipertensivo de una forma mas acelerada bajo ciertos factores ambientales que generen estrés (nivel socioeconómico, educativo, hostilidad, calidad de vida, estrés sicosocial, competencia social, entre otros)⁷⁵.

Las exigencias de cambios hemodinámicos repetitivos provocados por las situaciones de estrés antes descritas en diferentes magnitudes y con alta cronicidad demandan respuestas vasodilatadoras que en este tipo de ambientes pueden jugar un papel importante para dichos eventos, el presentar una respuesta vasodilatadora disminuida como 16 arginina puede favorecer la presentación de tonos vasculares elevados y por ende niveles de presión arteriales mayores que con lleven al desarrollo de HTA. Es entonces evidenciable que existen fenotipos intermedios con un predominio del SNS que estarán mediando la aparición del fenómeno por mecanismo neurogenicos los cuales pueden ser caracterizados para obtener unos rasgos genéticos, clínicos y ambientales que definan mejor las causas del desarrollo de una presión arterial elevada. Este estudio arroja evidencia para afirmar que las variantes genotípicas del ADRB2 arginina/glicina tienen una relación con el ambiente para modular respuestas hemodinámicas alteradas que influyen el establecimiento del fenómeno hipertensivo. El grupo 16 Arg presenta RPTs mayores que pueden desencadenar en el establecimiento de tonos vasculares mayores e inducir el establecimiento de presión arterial elevada en estos individuos de estudio, dicho grupo requiere ser analizado en el tiempo para obtener datos mas precisos de esta hipótesis

La dotación genética de cada individuo es intrínseca, sin embargo muchas de las expresiones de estos genotipos pueden cambiar a lo largo de la vida o generar susceptibilidades frente a ciertas presiones ambientales. Los fenotipos intermedios en la HTA al parecen dar explicación de cómo se presentan susceptibilidades genotípicas para el desarrollo de la HTA^{11,23}.

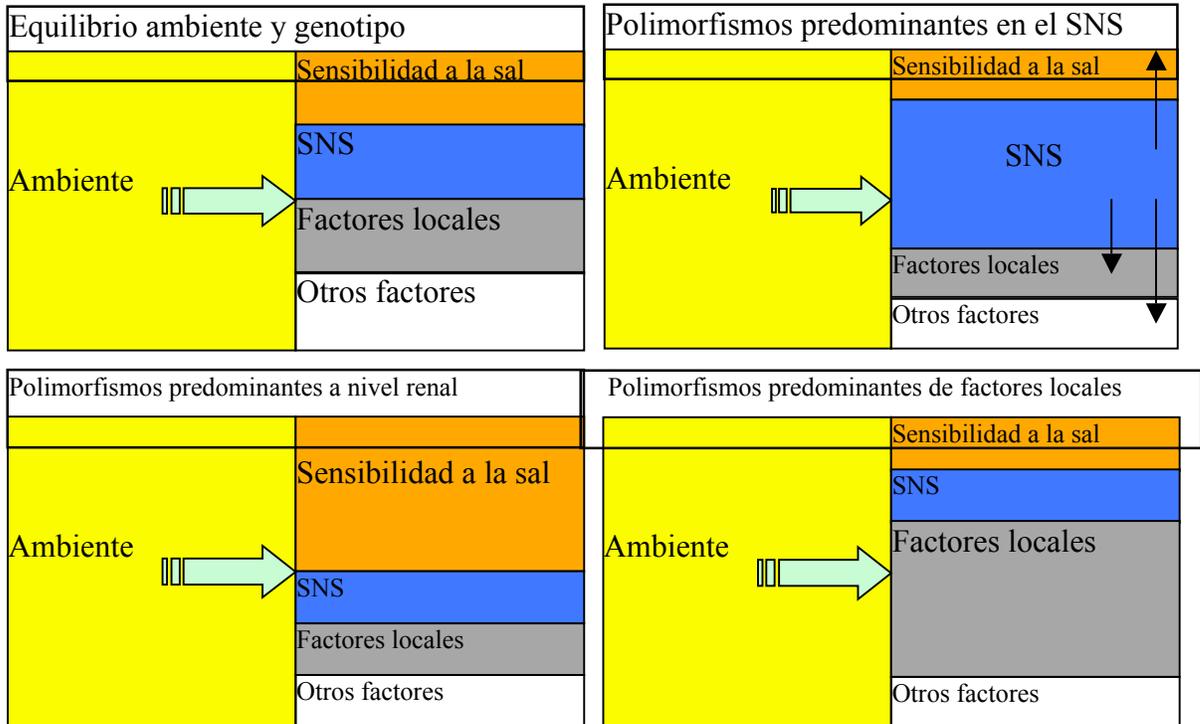
Esta teoría explica como todos tenemos ciertos polimorfismos en determinados sistemas que nos pueden dar cierta susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad e igualmente pueden existir combinación de polimorfismos de uno o mas sistemas contribuyendo al desarrollo del fenómeno (ver gráfica 4) y las combinaciones que se generan pueden ser innumerables. Esta teoría coincide con la definición de enfermedad compleja en la cual esta enmarcada la HTA donde existe una

interacción de varios genes con el ambiente para que se favorezca el desarrollo de la enfermedad. Una de las diferencias de esta teoría es la evidencia que esta interacción genotipo-fenotipo-ambiente al parecer se agrupa en ciertas características biológicas o sistemas reguladores de la presión que favorecen el desarrollo del fenómeno, lo cual determina las posibles causas etiológicas del desarrollo de la enfermedad (ver figura 5). Entonces, en el universo de los hipertensos en los que aparentemente todos son iguales bajo el marco de las cifras de presión arterial, es posible encontrar individuos con ciertas características genéticas y fenotípicas que se reúnan o compartan estas rasgos propuestos: 1) Con predominio del SNS, 2) Con predominio renal, 3) Factores vasculares locales que regulan la PA, 4) Otros (trastorno metabólico) como lo muestra la grafica 5.

Estas características agrupadas permiten dar información acerca de los sistemas primarios de desajuste de la PA e igualmente se convierten en predictivos para el curso de la enfermedad además de las aplicaciones clínicas y terapéuticas. Los hallazgos encontrados en este estudio aportan evidencia de como existen desbalances en la regulación de la presión arterial mediados por el SNS específicamente en el ADRB2 lo cual confirma el hecho que puede existir un predominio de dicho sistema para el desarrollo de la HTA enmarcándose en el grupo numero uno.

Figura No 5

Esquema de fenotipos intermedios interacción del ambiente con los diferentes sistemas reguladores de la presión



Aunque la definición de la hipertensión arterial es aún basada en las medidas de presión arterial en mmHg, este parámetro no permite evidenciar la diversidad biológica de los individuos hipertensos. Sin embargo es posible agrupar estos cambios biológicos mostrando diferentes factores en el desarrollo del fenómeno, este estudio arroja evidencias bastante interesantes de cómo ciertos genotipos funcionales si tienen una alta relación con la hipertensión arterial dentro de un contexto mas amplio que comprende la genética, comportamiento hemodinámico, clínico y ambiental que deben ser considerados para cada individuo en particular (subgrupo). Por lo tanto es posible encontrar subgrupos de individuos hipertensos con características medibles y evidenciables que permitan obtener una visión mas clara de las causas del fenómeno⁸⁰. Estas consideraciones deben ser mejor definidas hasta obtener el patrón de características de estos subgrupos que permitan dirigir un manejo clínico y terapéutico mas acertado para cada individuo

con menos efectos adversos en la reducción de las cifras de presión arterial e igualmente disminuir el impacto de morbilidad que genera este fenómeno en la población mundial y Colombia⁸¹.

7 Conclusión

EL grupo de individuos con la variante 16Arg mostró valores superiores en RPT, PAS, PAD, PAM, FC y valores inferiores de IVL, IGC comparado con la variante 16gly. Lo cual es indicador que existe una resistencia periférica total aumentada para 16Arg comparado con 16Gly. Dichas diferencias en la respuesta hemodinámica parecen tener una relación dependiente del genotipo presente en el ADRB2.

Este estudio arroja evidencia para afirmar que las variantes genotípicas del ADRB2 arginina/glicina tienen una relación con el ambiente para modular respuestas hemodinámicas alteradas que influyen el establecimiento del fenómeno hipertensivo.

Referencias

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
2. Dirección Seccional de Salud de Antioquia - Revista Epidemiológica de Antioquia. 2000;25:83-92.
3. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension* 2004;43:1-3.
4. O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *Bmj* 2001;322:1110-4.
5. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111:697-716.
6. Ward. R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* 1990;Vol I:81-100.
7. Corvol P, Jeunemaitre X, Charru A, Soubrier F. Can the genetic factors influence the treatment of systemic hypertension? The case of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Cardiol* 1992;70:14D-20D.
8. Thomson G, Esposito MS. The genetics of complex diseases. *Trends Cell Biol* 1999;9:M17-20.
9. Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. [Genetics and arterial hypertension: 3 approaches to decode a complex disease]. *Bull Acad Natl Med* 2002;186:1595-606; discussion 1606-9.
10. Cowley AW, Jr. Genomics and homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R611-27.
11. Herrmann SM, Paul M. Studying genotype-phenotype relationships: cardiovascular disease as an example. *J Mol Med* 2002;80:282-9.
12. Hopkins PN, Hunt SC. Genetics of hypertension. *Genet Med* 2003;5:413-29.
13. Arthur C. Guyton JEH. Tratado de Fisiología Médica. *Papel dominante de los riñones en la regulación a largo plazo de la presión arterial y la hipertensión* 2001:235-251.
14. Keavney B. Genetic association studies in complex diseases. *J Hum Hypertens* 2000;14:361-7.
15. Garcia EA, Newhouse S, Caulfield MJ, Munroe PB. Genes and hypertension. *Curr Pharm Des* 2003;9:1679-89.

16. Gibbons GH, Liew CC, Goodarzi MO, Rotter JI, Hsueh WA, Siragy HM, Pratt R, Dzau VJ. Genetic markers: progress and potential for cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:IV47-58.
17. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Gutkin M, Fallo F, Gill JR, Jr., Feld L, Ganguly A, Laidlaw JC, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992;2:66-74.
18. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992;355:262-5.
19. Watt GC, Harrap SB, Foy CJ, Holton DW, Edwards HV, Davidson HR, Connor JM, Lever AF, Fraser R. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens* 1992;10:473-82.
20. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
21. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:127-33.
22. Corvol P, Persu A, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension: angiotensinogen and epithelial sodium channel. *Hypertension* 1999;33:1324-31.
23. Thiel B, Weder AB. Genes for Essential Hypertension: Hype, Help, or Hope? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000;2:187-193.
24. Doris PA. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis. *Hypertension* 2002;39:323-31.
25. Johnson JA, Turner ST. Hypertension pharmacogenomics: current status and future directions. *Curr Opin Mol Ther* 2005;7:218-25.
26. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001;85:342-50.
27. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *Bmj* 2001;322:912-6.
28. Liggett SB. Polymorphisms of adrenergic receptors: variations on a theme. *Assay Drug Dev Technol* 2003;1:317-26.
29. Kirstein SL, Insel PA. Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. *Pharmacol Rev* 2004;56:31-52.
30. Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, Arnold K, Ruano G, Liggett SB. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10483-8.

31. Buscher R, Herrmann V, Insel PA. Human adrenoceptor polymorphisms: evolving recognition of clinical importance. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:94-9.
32. Wood AJ. Variability in beta-adrenergic receptor response in the vasculature: Role of receptor polymorphism. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S318-21.
33. Chanrachakul B, Matharoo-Ball B, Turner A, Robinson G, Broughton-Pipkin F, Arulkumaran S, Khan RN. Reduced expression of immunoreactive beta2-adrenergic receptor protein in human myometrium with labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4997-5001.
34. Liggett SB. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S156-62.
35. Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM, Wood AJ. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001;345:1030-5.
36. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 2003;89:1104-9.
37. Dampney RA, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Potts PD, Tagawa T. Role of angiotensin II receptors in the regulation of vasomotor neurons in the ventrolateral medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:467-72.
38. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-56.
39. Dagnóvar Aristizábal EG, Juan McEwen, Mark Caulfield,, Juan Méndez EM, Nora Zapata, Mónica Correa. Genetic bases of essential arterial hypertension in Colombia: advances in nine years of work. *Revista Colombiana de Cardiología* 2006;12:409-430.
40. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:621-36.
41. Goodman G. Neurotransmicion, sistema nervioso autónomo y motor somatico 2000;Vol 1:113-145.
42. Arthur C. Guyton JEH. Tratado de Fisiologia Medica. *El sistema Nervioso Autonomo y la Medula Suprarrenal* 2001;1:841-854.
43. Joseph L. Izzo HRB. Hipertensión primer 3th edition the Essentials of high blood pressure. *Book* 2002:Central Nervous System in Arterial Pressure Regulation. Chapter A34.
44. Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, Polson JW, Potts PD, Tagawa T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:261-8.
45. Colombari E, Sato MA, Cravo SL, Bergamaschi CT, Campos RR, Jr., Lopes OU. Role of the medulla oblongata in hypertension. *Hypertension* 2001;38:549-54.
46. Laccarino G, Cipolletta E, Fiorillo A, Anecchiarico M, Ciccarelli M, Cimini V, Koch WJ, Trimarco B. Beta(2)-adrenergic receptor gene delivery to the endothelium corrects impaired adrenergic vasorelaxation in hypertension. *Circulation* 2002;106:349-55.

47. Joseph L. Izzo HRB. Hipertensión primer 3th edition the Essentials of high blood pressure. *Book* 2002:A33 ,A31, A31, A1.
48. Barnes PJ. Pharmacology of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S123-32.
49. Kobilka BK, Dixon RA, Frielle T, Dohlman HG, Bolanowski MA, Sigal IS, Yang-Feng TL, Francke U, Caron MG, Lefkowitz RJ. cDNA for the human beta 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:46-50.
50. Darnell B, Matsudaira, Zipursky, Berk, Lodish. *Biologia Celular y Molecular IV ed. Book* 2002;1:849-909.
51. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S146-53.
52. Naga Prasad SV, Laporte SA, Chamberlain D, Caron MG, Barak L, Rockman HA. Phosphoinositide 3-kinase regulates beta2-adrenergic receptor endocytosis by AP-2 recruitment to the receptor/beta-arrestin complex. *J Cell Biol* 2002;158:563-75.
53. Sitzler G, Zolk O, Laufs U, Paul M, Bohm M. Vascular beta-adrenergic receptor adenylyl cyclase system from renin-transgenic hypertensive rats. *Hypertension* 1998;31:1157-65.
54. Jewell-Motz EA, Liggett SB. G protein-coupled receptor kinase specificity for phosphorylation and desensitization of alpha2-adrenergic receptor subtypes. *J Biol Chem* 1996;271:18082-7.
55. Green SA, Cole G, Jacinto M, Innis M, Liggett SB. A polymorphism of the human beta 2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor. *J Biol Chem* 1993;268:23116-21.
56. Bray MS, Krushkal J, Li L, Ferrell R, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Positional genomic analysis identifies the beta(2)-adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. *Circulation* 2000;101:2877-82.
57. Tomaszewski M, Brain NJ, Charchar FJ, Wang WY, Lacka B, Padmanabahn S, Clark JS, Anderson NH, Edwards HV, Zukowska-Szzechowska E, Grzeszczak W, Dominiczak AF. Essential hypertension and beta2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis. *Hypertension* 2002;40:286-91.
58. Liljedahl U, Karlsson J, Melhus H, Kurland L, Lindersson M, Kahan T, Nystrom F, Lind L, Syvanen AC. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics* 2003;13:7-17.
59. Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, Samani N, Dominiczak A, Brown M, Benjamin N, Webster J, Ratcliffe P, O'Shea S, Papp J, Taylor E, Dobson R, Knight J, Newhouse S, Hooper J, Lee W, Brain N, Clayton D, Lathrop GM, Farrall M, Connell J. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *Lancet* 2003;361:2118-23.
60. Kotanko P, Binder A, Tasker J, DeFreitas P, Kamdar S, Clark AJ, Skrabal F, Caulfield M. Essential hypertension in African Caribbeans associates with a variant of the beta2-adrenoceptor. *Hypertension* 1997;30:773-6.

61. Ranade K, Shue WH, Hung YJ, Hsuing CA, Chiang FT, Pesich R, Hebert J, Olivier M, Chen YD, Pratt R, Olshen R, Curb D, Botstein D, Risch N, Cox DR. The glycine allele of a glycine/arginine polymorphism in the beta2-adrenergic receptor gene is associated with essential hypertension in a population of Chinese origin. *Am J Hypertens* 2001;14:1196-200.
62. Liggett SB. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor. *N Engl J Med* 2002;346:536-8.
63. McGraw DW, Donnelly ET, Eason MG, Green SA, Liggett SB. Role of beta ARK in long-term agonist-promoted desensitisation of the beta 2-adrenergic receptor. *Cell Signal* 1998;10:197-204.
64. Hoit BD, Suresh DP, Craft L, Walsh RA, Liggett SB. beta2-adrenergic receptor polymorphisms at amino acid 16 differentially influence agonist-stimulated blood pressure and peripheral blood flow in normal individuals. *Am Heart J* 2000;139:537-42.
65. Liggett SB. Molecular and genetic basis of beta2-adrenergic receptor function. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S42-6.
66. Sambrook. DRJ. Isolation of high molecular weight DNA from mammalian. *Molecular Cloning a Laboratory Manual* 2001;1:p6,4-6,12.
67. Bruck H, Leineweber K, Buscher R, Ulrich A, Radke J, Insel PA, Brodde OE. The Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism slows the onset of desensitization of cardiac functional responses in vivo. *Pharmacogenetics* 2003;13:59-66.
68. Sambrook. DRJ. Agarose Gel Electrophoresis. *Molecular Cloning a Laboratory Manual* 2001;1:p5,5-5,17.
69. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001;7:201-4.
70. Brown MJ. Matching the right drug to the right patient in essential hypertension. *Heart* 2001;86:113-20.
71. Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* 2001;19:491-6.
72. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
73. Johnson JA. Drug target pharmacogenomics: an overview. *Am J Pharmacogenomics* 2001;1:271-81.
74. Liggett SB. Update on current concepts of the molecular basis of beta2-adrenergic receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S223-7.
75. Stein CM, Lang CC, Xie HG, Wood AJ. Hypertension in black people: study of specific genotypes and phenotypes will provide a greater understanding of interindividual and interethnic variability in blood pressure regulation than studies based on race. *Pharmacogenetics* 2001;11:95-110.

76. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, Suresh DP, Zengel PW, McGuire N, Abraham WT, Chenier TC, Dorn GW, 2nd, Liggett SB. Polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res* 2000;86:834-40.
77. Joseph L. Izzo HRB. Hipertension primer 3th edition the Essentials of high blood pressure. . *Book* 2002:Renal Nerves and Extracellular Volume Regulation. Chapter A37.
78. DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension* 2000;36:1083-8.
79. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1517-24.
80. Komajda M, Charron P. How will the human genome project change cardiovascular medicine? *Heart* 2001;86:123-4.
81. Bray MS. Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. *J Appl Physiol* 2000;88:788-92.

Medellín 18 de Diciembre de 2006

Tesis elaborada por Juan Carlos Méndez Velásquez. Bact.

Gracias a todos los que contribuyeron al desarrollo de este texto, que estoy seguro será de gran ayuda para todos ellos en el futuro

Ultima Revisión: 30 de enero de 2007.