

Interleukinas como marcadores diagnósticos y blancos terapéuticos en la hipertensión arterial

Interleukins as diagnostic markers and therapeutic targets in hypertension

Cristóbal Espinoza Díaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, María Núñez Pérez, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-0392-8421>, Gabriela Cuenca Morocho, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-4601-6636>, Johana Arrobo Aguirre, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-7224-6240>, María Viteri Andocilla, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-0436-9801>, Lucía Calapaqui Gutiérrez, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-9581-6333>, Diana Alvear Martínez, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-9605-6556>, Erika Bastidas Jiménez, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-6815-4511>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador.

²Proyecto de investigación: "Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en América Latina y el Caribe".

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Recibido: 12/12/2019

Aceptado: 16/02/2020

Resumen

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más prominentes para enfermedad cardiovascular (ECV), la cual representa la primera causa de morbilidad a nivel mundial. Aunada a su elevada prevalencia, ambas entidades comportan un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes, y altos gastos financieros para los sistemas de salud pública. Notoriamente, sólo un tercio de la población con HTA parece poder alcanzar de manera consistente sus metas terapéuticas, lo cual deviene en peores resultados clínicos y progresión acelerada de la enfermedad. Esto sugiere que existen fallas importantes en las estrategias de diagnóstico y tratamiento actuales para la HTA. Esta brecha ha sido el motor para la ejecución de un gran volumen de investigación preclínica y clínica en la búsqueda de nuevas aproximaciones diagnósticas y terapéuticas para la HTA con aspectos moleculares y prácticos más innovadores. Algunas de las propuestas noveles más llamativas en este escenario han sido los procesos de inflamación crónica y desregulación inmunológica, que se han reconocido como elementos esenciales en la patogenia de estas entidades. Algunas moléculas ubicuas en el funcionamiento inmune, como las interleukinas, podrían servir como biomarcadores valiosos en la evaluación diagnóstica de la HTA, la ECV y otras condiciones relacionadas; así como blancos para la intervención terapéutica. En este artículo se discute el rol potencial de las interleukinas como marcadores diagnósticos y blancos terapéuticos en la HTA.

Palabras clave: Hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, inflamación crónica, interleukinas, biomarcadores, blancos terapéuticos.

Abstract

Hypertension (HTN) is one of the most prominent risk factors for cardiovascular disease (CVD), which represents the leading cause of morbimortality worldwide. In addition to their prevalence, both entities bear a significant decay in patients' quality of life, and high economic costs for public health systems. Notoriously, only a third of the population with HTN appears to be able to consistently achieve their treatment goals, which leads to worse clinical outcomes and accelerated disease progression. This suggests there are important pitfalls in the current diagnostic and therapeutic strategies for HTN. This deficiency has propelled the execution of a great volume of preclinical and clinical research in the search for new diagnostic and therapeutic approaches to HTN, with more innovative molecular and practical aspects. Some of the more attractive proposals in this scenario are chronic inflammation and immunologic dysregulation, which have been identified as essential elements in the pathogeny of these entities. Some ubiquitous molecules in immune functioning, such as interleukins, may serve as valuable biomarkers for diagnostic assessment in HTN, CVD, and other related conditions; as well as targets for therapeutic intervention. This article discusses the potential role of interleukins as diagnostic markers and therapeutic targets in HTN.

Keywords: Hypertension, cardiovascular disease, chronic inflammation, interleukins, biomarkers, therapeutic targets.

Las enfermedades crónicas no comunicables dominan el panorama epidemiológico mundial contemporáneo. Más de la mitad de las muertes causadas por estas entidades se deben a enfermedad cardiovascular (ECV), correspondiendo a alrededor de 31,3% de la mortalidad global, o aproximadamente 17,6 millones de muertes anualmente de manera global¹. La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más prominentes para la ECV. Se estima que en el mundo, más de 1,13 billones de personas sufren esta enfermedad, esto corresponde a aproximadamente 31,1% de la población adulta total, o la quinta parte de la población total femenina y un cuarto de la población masculina adulta total². Tanto la ECV como la HTA comportan un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes, manifestada a través de un grado alto de discapacidad y pérdida de productividad. Además, estas condiciones se vinculan a una carga económica pesada para los sistemas de salud, compuesta no sólo por los gastos asociados a los cuidados médicos, sino también a las pérdidas secundarias al impacto sobre la población trabajadora³.

Notoriamente, también se ha descrito que sólo un tercio de la población con HTA logra alcanzar de manera consistente sus metas terapéuticas, lo cual deviene en peores resultados clínicos y progresión acelerada de la enfermedad⁴. Esto sugiere que existen fallas importantes en las estrategias de diagnóstico y tratamiento actuales para la HTA. Si bien en este sentido son fundamentales los déficits en la adherencia y acceso al tratamiento, al igual que el funcionamiento integrado de los equipos de salud con los pacientes; gran parte del problema podría deberse a las limitaciones inherentes de los medicamentos antihipertensivos actualmente disponibles, en relación a su eficacia y seguridad, y el impacto de sus mecanismos de acción en la fisiopatología de la HTA y la ECV⁵. Esta brecha ha sido el motor para la ejecución de un gran volumen de investigación preclínica y clínica en la búsqueda de nuevos tratamientos para la HTA con aspectos moleculares y prácticos más innovadores⁶.

Algunos de los blancos terapéuticos noveles más llamativos en este escenario han sido los procesos de inflamación y desregulación inmunológica. En efecto, en la actualidad la ECV es reconocida como una entidad nosológica de tipo inflamatorio crónico; donde la modulación de distintos mediadores y procesos inmunes es clave y un potencial objeto de modificación terapéutica⁷. Además, algunas moléculas ubicuas en el funcionamiento inmune, como las interleukinas, podrían servir como biomarcadores valiosos en la evaluación diagnóstica de la HTA, la ECV y otras condiciones relacionadas⁸. En este artículo se discute el rol potencial de las interleukinas como marcadores diagnósticos y blancos terapéuticos en la HTA.

La inflamación crónica en la etiopatogenia de la hipertensión arterial

La inflamación es un elemento importante en la aparición y la progresión de la HTA, al igual que en el deterioro de los órganos blancos de esta enfermedad. Diversas agresiones

endocrino-metabólicas, mecánicas e infecciosas al tejido endotelial pueden desencadenar procesos inmunológicos complejos que resultan en un estado de inflamación crónica (IC)⁹. Subsecuentemente, la IC promueve el desarrollo de disfunción endotelial y aterosclerosis a través del impacto del estrés oxidativo (EO), que es mediado por las especies reactivas de oxígeno (ERO) que son producidas durante los procesos inflamatorios a nivel celular¹⁰. Las ERO pueden inducir la secreción de interleukinas proinflamatorias como IL-6, así como disminución de la disponibilidad de óxido nítrico en el endotelio a través de la disrupción del funcionamiento de la óxido nítrico sintasa endotelial. La reducción en los niveles de este vasodilatador potente se correlaciona con un efecto deletéreo directo sobre la resistencia vascular periférica, lo cual resulta en un aumento significativo de la presión arterial (PA)⁹.

Las ERO además contribuyen a la disfunción endotelial interfiriendo con la maquinaria enzimática intracelular oxidoreductiva, lo cual empeora el EO y altera el funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial. Esto favorece el desarrollo de apoptosis, con el deterioro consecuente sobre la estructura y el funcionamiento vascular¹¹. La IC y el EO en la microvasculatura también intervienen en la lesión de los órganos diana, y parece ser especialmente relevante en relación al tejido renal. Algunos mediadores inflamatorios también son participantes importantes en este escenario, como los niveles circulantes de proteína C-reactiva¹². La actividad inmunológica también puede modular la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), uno de los ejes centrales en la fisiopatología de la HTA. Varios tipos de células inmunes, como los linfocitos T, las células dendríticas y los macrófagos expresan receptores de angiotensina II tipo 1 (RA1), cuya activación se relaciona con mayor producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-6, TNF- α , e IFN- γ . A la vez, estos mensajeros pueden potenciar la expresión de la enzima convertidora de angiotensina, resultando en la hiperactivación del SRAA¹³.

Las interleukinas constituyen las principales moléculas señalizadoras del sistema inmunológico. Su funcionamiento puede considerarse en términos de un equilibrio entre las interleukinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23; y sus contrapartes antiinflamatorias, como IL-4 e IL-10¹⁴. Las disrupciones en este balance resultan en el reclutamiento de células inmunes hacia el endotelio y en la progresión de la aterosclerosis, favoreciendo la expresión de moléculas de adhesión celular en la superficie del endotelio, como la proteína de adhesión celular vascular (VCAM-1), P-selectina y el factor activador de plaquetas (PAF)¹⁵. Las interleukinas también modulan la remodelación de la matriz extracelular en el endotelio, al igual que la hipertrofia de las células musculares lisas vasculares y la fibrosis de la pared vascular; siendo todos estos factores activos en la reducción del lumen vascular. La IL-6 en particular ha mostrado actividad profibrótica tanto en el endotelio como en el miocardio; potenciando su rol como mediadora en la fisiopatología de la ECV¹⁶.

Ambas formas de la IL-1 (α y β) también pueden inducir la expresión de VCAM y otras moléculas similares, como la

E-selectina y la molécula de adhesión vascular intercelular (ICAM-1). Además, promueve la secreción de IL-6, IL-17 e IL-18, que a la vez estimulan la liberación de IL-2, IL-12 e IFN- γ . La IL-1 ejerce entonces un control superior importante sobre la inflamación¹⁷. Por otro lado, el sistema IL-17/23 es activado ante la estimulación antigénica en macrófagos y células dendríticas. Además de reforzar la IC mediante la promoción de la secreción de IL-1, IL-6 y TNF- α esta diada puede promover la proliferación fibroblástica y la expresión de genes profibróticos, con un impacto notorio sobre el proceso de remodelación miocárdica posterior a la lesión isquémica¹⁸. Otras interleukinas también juegan papeles notorios en la IC en el contexto de la HTA. En conjunto, IL-12 e IL-18 pueden inducir la secreción de ERO relacionada con estrés mecánico sobre las paredes vasculares; y promover la inestabilidad de la placa aterosclerótica mediante la promoción de la expresión de metaloproteinasas de matriz¹⁹. Algunos polimorfismos del gen codificador de IL-22 podrían asociarse de manera independiente con mayor riesgo de HTA y ECV; si bien los mecanismos subyacentes a esta asociación aún no han sido dilucidados claramente²⁰.

Las interleukinas como marcadores diagnósticos en la hipertensión arterial

Se ha propuesto el uso de la IL-6 y el TNF- α como biomarcadores en la evaluación del riesgo cardiovascular. Los niveles séricos de estos mensajeros se han identificado como factores de riesgo independientes para el desarrollo de HTA en sujetos aparentemente sanos; y con mayor disfunción endotelial coronaria en los pacientes hipertensos²¹. Además, en modelos murinos, el uso de anticuerpos anti-IL-6 ha demostrado atenuar la fibrosis y remodelación ventricular en el miocardio posterior a un infarto²². En el estudio MESA, los individuos sin ECV establecida pero con niveles elevados de IL-6 mostraron función sistólica regional deprimida en el ventrículo izquierdo, independientemente de la presencia de varios factores de riesgo cardiovascular y biomarcadores de enfermedad coronaria²³. Asimismo, varios polimorfismos de los genes codificadores de IL-6 e IL-10 se han vinculado con mayor riesgo de HTA y otros factores de riesgo cardiovascular en distintas poblaciones²⁴. Los niveles de IL-6 también parecen estar elevados en más del 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, en asociación con menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo, fibrilación atrial, y peores resultados clínicos²⁵.

Por otro lado, en modelos animales la administración de IL-18 se ha relacionado con potenciación de la aterogénesis, así como un cambio importante en el fenotipo de la placa aterosclerótica, con tendencia al adelgazamiento de la capa fibrosa y su desestabilización²⁶. En el estudio PRIME, las concentraciones basales elevadas de IL-18 se asociaron con un riesgo doble de eventos cardiovasculares, luego del ajuste para otros factores de riesgo²⁷. Los niveles elevados de IL-18 también podrían ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad en pacientes hospitalizados con angina de pecho inestable, independientemente de su estado clínico al ingreso²⁸. Esta interleukina también ha mostrado evidencia promisoriosa para su uso como biomarcador en la evaluación

del riesgo de lesión renal e insuficiencia cardíaca en pacientes con HTA²⁹.

Los antecedentes respecto a otras interleukinas como biomarcadores de riesgo cardiovascular son controversiales. Aunque se ha encontrado en concentraciones elevadas en pacientes con síndrome coronario agudo, estos resultados no han sido consistentes, y la evidencia no ha sido concluyente³⁰. Asimismo, no parece haber relación entre los niveles de IL-17 y otros biomarcadores cardiovasculares, como el colesterol total y los triglicéridos séricos³¹. Sin embargo, la IL-17 podría ser más útil para estos fines en poblaciones clínicas especiales, como los pacientes con psoriasis, donde juega un rol molecular esencial, y se ha asociado con mayor riesgo cardiovascular³².

Las interleukinas como blancos terapéuticos en la hipertensión arterial

El papel íntimamente imbricado de las interleukinas en la patogénesis de la HTA las perfila como blancos óptimos para su tratamiento. Varios fármacos de uso vigente en la práctica clínica tienen un impacto sobre estos señalizadores. En este sentido se destacan las estatinas, en virtud de su carácter pleiotrópico. Más allá de su función inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, estas drogas tienden a estabilizar la placa aterosclerótica, reducir la disfunción endotelial y muestran efectos antitrombóticos y antiinflamatorios³³. El tratamiento con estatinas se ha asociado con menor expresión de IL-6, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β e ICAM-1, así como menor señalización por el factor nuclear kappa B (NF κ B)³⁴. Esto, sumado a la regulación a la baja de los RA1, la promoción de la síntesis de óxido nítrico y la inhibición de la endotelina³⁴ parecen ofrecer una reducción de 2-5 mmHg en la PA sistólica³⁵.

Algunos fármacos antihipertensivos clásicos moduladores del SRAA también han exhibido efectos antiinflamatorios añadidos. El valsartán, losartán, y captopril se han asociado con efectos antiinflamatorios independientes de la reducción de la PA, con menor elevación de los niveles de IL-1 β posterior a la administración de lipopolisacárido³⁶. Estos efectos se han atribuido a la menor activación de los RA1 presentes en neutrófilos, macrófagos y otras células inmunes, lo cual atenuaría el proceso inflamatorio, y especialmente la producción de ERO³⁷. La amlodipina y la lercanidipina, ambas clasificadas como antagonistas de los canales de calcio, se han relacionado con resultados similares. Estos fármacos se han asociado con menor expresión de las metaloproteinasas de matriz, resultando en menor EO y mayor estabilidad de la placa aterosclerótica; además de un efecto adicional como atenuadores de la resistencia a la insulina³⁷.

Algunos fármacos inmunomoduladores se han estudiado para su uso como antihipertensivos; entre éstos, destaca el micofenolato de mofetilo. Esta molécula puede limitar la proliferación de linfocitos T y B, y está indicado en el tratamiento de varios trastornos autoinmunes³⁸. El efecto antihipertensivo de esta droga podría deberse a su efecto inmunosupresor general, con énfasis sobre el antagonismo de los receptores de IL-17; y a una reducción específica del infiltrado inflamatorio en el tejido renal³⁹. Finalmente, la factibilidad del uso

de anticuerpos monoclonales (AM) para el tratamiento de la HTA es aún dudosa. En modelos animales, la inhibición de IL-6 se ha asociado con reducción de la PA; mientras que uno de los efectos adversos del secukinumab, un AM anti-IL-17 usado en el tratamiento de la psoriasis, es la HTA³⁹. En efecto, el rol de los AM como agentes antihipertensivos aún no es claro y demanda mayor investigación a futuro.

Conclusiones

El reconocimiento de la IC como un fenómeno fisiopatológico altamente trascendente ha revolucionado la comprensión de la HTA y varias enfermedades crónicas, al igual que su manejo clínico. Es indiscutible que ocupa un puesto central y preponderante en la génesis de este trastorno y la ECV; lo cual ha sido reafirmado por el efecto de las drogas antihipertensivas ya en uso sobre la función inmunológica. No obstante, es importante denotar que el basamento para la propuesta de nuevos agentes antihipertensivos con acción estrictamente antiinflamatoria es aún insuficiente. Asimismo, el rol de las interleukinas como biomarcadores en los pacientes con HTA y ECV parece ser complejo y bastante específico para cada molécula y cada población clínica. Estas son cuestiones para la investigación ulterior en este campo.

Referencias

1. McAloon CJ, Osman F, Glennon P, Lim PB, Hayat SA. Global Epidemiology and Incidence of Cardiovascular Disease. En: Cardiovascular Diseases [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 20 de septiembre de 2019]. p. 57-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128033128000045>
2. World Health Organization. Hypertension [Internet]. 2019 [citado 2 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
3. Bromfield S, Muntner P. High Blood Pressure: The Leading Global Burden of Disease Risk Factor and the Need for Worldwide Prevention Programs. *Curr Hypertens Rep.* junio de 2013;15(3):134-6.
4. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: Trends in Prevalence, Incidence, and Control. *Annu Rev Public Health.* abril de 2006;27(1):465-90.
5. Rich MW. Hypertension in Older Adults: Progress and Limitations. *Am J Med.* octubre de 2012;125(10):949-50.
6. Freeman AJ, Vinh A, Widdop RE. Novel approaches for treating hypertension. *F1000Research.* 27 de enero de 2017;6:80.
7. De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and Hypertension: New Understandings and Potential Therapeutic Targets. *Curr Hypertens Rep.* enero de 2015;17(1):507.
8. Tsounis D, Bouras G, Giannopoulos G, Papadimitriou C, Alexopoulos D, Deftereos S. Inflammation markers in essential hypertension. *Med Chem Shariqah United Arab Emir.* 2014;10(7):672-81.
9. Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation, not Cholesterol, Is a Cause of Chronic Disease. *Nutrients.* 12 de mayo de 2018;10(5):604.
10. Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM. Vascular inflammatory cells in hypertension. *Front Physiol.* 2012;3:128.
11. Didion SP. Cellular and Oxidative Mechanisms Associated with In-

terleukin-6 Signaling in the Vasculature. *Int J Mol Sci.* 29 de noviembre de 2017;18(12):2563.

12. Bernatova I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-14.
13. Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta Medica Indones.* abril de 2017;49(2):158-65.
14. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine.* noviembre de 2015;76(1):25-37.
15. Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* enero de 2012;110(1):49-55.
16. Ma Z-G, Yuan Y-P, Wu H-M, Zhang X, Tang Q-Z. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci.* 2018;14(12):1645-57.
17. Szekely Y, Arbel Y. A Review of Interleukin-1 in Heart Disease: Where Do We Stand Today? *Cardiol Ther.* junio de 2018;7(1):25-44.
18. Yan X, Shichita T, Katsumata Y, Matsuhashi T, Ito H, Ito K, et al. Deleterious effect of the IL-23/IL-17A axis and $\gamma\delta$ T cells on left ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* octubre de 2012;1(5):e004408.
19. Cero FT, Hillestad V, Løberg EM, Christensen G, Larsen K-O, Skjønsberg OH. IL-18 and IL-12 synergy induces matrix degrading enzymes in the lung. *Exp Lung Res.* octubre de 2012;38(8):406-19.
20. Akbari H, Asadikaram G, Jafari A, Nazari-Robati M, Ebrahimi G, Ebrahimi N, et al. Atorvastatin, losartan and captopril may upregulate IL-22 in hypertension and coronary artery disease; the role of gene polymorphism. *Life Sci.* 15 de agosto de 2018;207:525-31.
21. Mohammadi M, Gozashti MH, Aghadavood M, Mehdizadeh MR, Hayatbakhsh MM. Clinical Significance of Serum IL-6 and TNF- α Levels in Patients with Metabolic Syndrome. *Rep Biochem Mol Biol.* octubre de 2017;6(1):74-9.
22. Kobara M, Noda K, Kitamura M, Okamoto A, Shiraishi T, Toba H, et al. Antibody against interleukin-6 receptor attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res.* 1 de agosto de 2010;87(3):424-30.
23. Yan AT, Yan RT, Cushman M, Redheuil A, Tracy RP, Arnett DK, et al. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J.* abril de 2010;31(7):875-82.
24. Elsaid A, Abdel-Aziz AF, Elmougy R, Elwaseef AM. Association of polymorphisms G(-174)C in IL-6 gene and G(-1082)A in IL-10 gene with traditional cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease. *Indian J Biochem Biophys.* agosto de 2014;51(4):282-92.
25. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* agosto de 2019;21(8):965-73.
26. Koenig W, Khuseynova N. Emerging Role Of Inflammatory Biomarkers In Cardiovascular Risk Assessment. *US Cardiol.* 2005;2(1):1-6.
27. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation.* 18 de noviembre de 2003;108(20):2453-9.
28. Badimon L. Interleukin-18: a potent pro-inflammatory cytokine in atherosclerosis: EXPERT'S PERSPECTIVE. *Cardiovasc Res.* 1 de noviembre de 2012;96(2):172-5.

29. Taub PR, Borden KC, Fard A, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* mayo de 2012;10(5):657-67.
30. Su S, Ma H, Shen L, Xiang M, Wang J. Interleukin-17 and acute coronary syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B.* agosto de 2013;14(8):664-9.
31. Cătană C-S, Cristea V, Miron N, Neagoe IB. Is interleukin-17 a proatherogenic biomarker? *Roum Arch Microbiol Immunol.* septiembre de 2011;70(3):124-8.
32. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* agosto de 2018;79(2):345-52.
33. Rizzo M, Montalto G, Banach M. The effects of statins on blood pressure: current knowledge and future perspectives. *Arch Med Sci AMS.* 29 de febrero de 2012;8(1):1-3.
34. van der Meij E, Koning GG, Vriens PW, Peeters MF, Meijer CA, Kortekaas KE, et al. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One.* 2013;8(1):e53882.
35. Zhao S, Li Q, Liu L, Xu Z, Xiao J. Simvastatin reduces interleukin-1 β secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta.* junio de 2004;344(1-2):195-200.
36. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int J Hypertens.* 2 de mayo de 2019;2019:1-17.
37. Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. *Int Angiol J Int Union Angiol.* febrero de 2013;32(1):85-93.
38. Oliveira Sá H, Mendes T. Mycophenolate mofetil in chronic glomerular diseases. *Nefrología.* 2008;28(1):82-92.
39. González GE, Rhaleb N-E, D'Ambrosio MA, Nakagawa P, Liu Y, Leung P, et al. Deletion of interleukin-6 prevents cardiac inflammation, fibrosis and dysfunction without affecting blood pressure in angiotensin II-high salt-induced hypertension. *J Hypertens.* enero de 2015;33(1):144-52.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Índices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST