



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Determinación de la reactividad vascular y la expresión de moléculas pro-inflamatorias bajo el tratamiento combinado en la hipertensión arterial.”

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

P R E S E N T A:

LIZBETH ARANDA LAGUNAS

ASESOR: M. en C. DIEGO LEZAMA MARTÍNEZ

COASESOR: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO. 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis.

Determinación de la reactividad vascular y la expresión de moléculas pro-inflamatorias bajo el tratamiento combinado en la hipertensión arterial

Que presenta la pasante: **Lizbeth Aranda Lagunas**

Con número de cuenta: **311284988** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 11 de junio de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
VOCAL	Dra. Jazmín Flores Monroy	
SECRETARIO	M. en C. Diego Lezama Martínez	
1er. SUPLENTE	L.F. Miguel Angel Trejo Rodríguez	Trejo Rodríguez Miguel A
2do. SUPLENTE	LBD. Larisa Andrea González Salcedo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT**) **IN213318 DGAPA-UNAM**, así como al Programa Interno de Apoyo **PIAPI 1828 FESC-UNAM**, así como al **PAPIME 2018 ID.2.11.02.18 FESC-UNAM**. Y al proyecto **CONACYT A1-5-8958**.

A la **Dra. Luisa Martínez Aguilar** por darme la oportunidad y confianza de trabajar en su laboratorio, así como todas las enseñanzas y aprendizajes nuevos que me ofreció.

Al **M. en C. Diego Lezama Martínez**, por apoyarme y confiarme este proyecto, por la orientación que me dio para que esto fuera posible, así como las pláticas para que el trabajo experimental se hiciera más ameno. Gracias.

A mis profesores y honorable jurado por todo el aprendizaje, por su dedicación y paciencia durante la carrera, que me han llevado a esforzarme para llegar hasta donde estoy.

Y a todos los que de una u otra forma me apoyaron para lograr este objetivo.

MUCHAS GRACIAS UNAM. Por mi raza hablara el espiritu.

Lizbeth Aranda.

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis a dos seres muy especiales en mi vida, que ayudaron a formar y comprender todo lo que soy, agradezco a estas dos personas por llenar mi vida de amor y alegrías, porque a través de sus enseñanzas y la de mis padres soy lo que soy.

Con todo mi amor, para ustedes que ya no pudieron estar físicamente conmigo cumpliendo esta meta, porque sé que hicieron todo lo posible para que yo lo lograré, por motivarme, por creer en mí, amarme y sobre todo guiarme en este camino desde donde quiera que estén.

*Este trabajo es para mis abuelitos **Reyes Morales** y **Catalina Mendoza**.*

A mis padres Nancy y Jorge, por apoyarme desde pequeña y educarme para ser la persona que soy ahora, porque durante todo este trayecto nunca me dejaron sola, por desvelarse conmigo y levantarse temprano al otro día para corroborar lo estudiado. Gracias por ese amor incondicional, no tendré vida suficiente para pagarles lo que han hecho por mi.

A mis hermanas, Gaby por apoyarme a hacer mis tareas y resúmenes para estudiar, por las ampollas que te provoque y por escucharme durante varias noches hablar de temas de la escuela para que pudiera estudiar, aunque no entendieras mucho jaja. Y a **Vero**, porque sin su apoyo y las risas después de tanto estrés no lo hubiera logrado, gracias a ambas por esas platicas interminables sobre nosotras o simplemente escuchar acerca de mis tareas, proyectos, etc. para que yo pudiera estudiar, de verdad gracias. ¡Las amo!

A mis tíos y abuelitos porque siempre me han apoyado para alcanzar mis objetivos y por estar ahí siempre que lo necesité. **A mi tío Oscar**, gracias por apoyarme cuando más lo necesite, por confiar en mí y por todo lo que me has ayudado, te estoy eternamente agradecida ¡Los quiero!

A mi hermosa carrera y a los buenos profesores que conocí durante mi estancia. Gracias bioquímica diagnóstica, porque me enseñaste a amarte día a día, porque gracias a ti conocí personas extraordinarias, por ti aprendí a desvelarme y a saber que cada desvelada valía la pena, porque si me dieran a escoger una carrera, te elegiría una vez más.

A mis amigos y colegas. **Irving y Clau**, porque cada semestre no hubiera sido lo mismo sin ustedes, sin los gritos, el llanto, las risas, los equipos y todo, gracias por enseñarme que las amistades van desde pelearse en el laboratorio por no estar de acuerdo, hasta poder estar llorando de risa por alguna tontería. No sé qué haría sin ustedes, gracias por estar y permanecer. Los amo mucho y seguiremos juntos por mucho tiempo.

A Itzel, porque las fiestas de flan con Dr. Ángeles nunca hubieran sido tan divertidas, por ser la persona más transparente que conozco, por hacer las sumas más simples en la calculadora y por ser quién eres, gracias por esos 4 años, que además de ser equipo nos hizo amigas. Te quiero.

A Adrián y Monse Felipe, porque su amistad durante el último año fue de las mejores cosas que pasaron, gracias por formar parte del club cinéfilo, por las pláticas, los videos, las risas, las fiestas, etc., gracias por estar cuando los necesito. Los quiero.

ÍNDICE

Abreviaturas	I
Índice de figuras.....	III
Índice de cuadros.....	IV
Índice de tablas	IV
Índice de gráficas.....	IV
1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	3
2.1 Sistema cardiovascular	3
2.2 Componentes.....	4
2.2.1 Corazón.....	4
2.2.2 Vasos sanguíneos.....	6
2.2.2.1 Aorta.....	9
2.3 Fisiología del aparato circulatorio.....	11
2.3.1 Regulación cardíaca.....	12
2.3.2 Regulación de la presión/tensión arterial.....	12
2.4 Sistemas reguladores de la tensión arterial.....	13
2.4.1 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.....	14
2.4.2 Péptidos que componen el SRAA.....	15
→ Prorenina.....	15
→ Renina.....	16
→ Angiotensinógeno.....	17
→ Angiotensina I.....	18
→ ECA.....	18
→ ECA II.....	19
→ Angiotensina II.....	20
2.4.3 Receptores del SRAA.....	21
❖ Receptor de Angiotensina tipo I.....	21
❖ Receptor de Angiotensina tipo II.....	22
2.5 Hipertensión Arterial.....	24
2.5.1 Inflamación en la HTA.....	26
2.5.1.1 Características generales de la inflamación.....	27
2.5.1.2 Inflamación durante la HTA.....	29

2.5.2 Prevalencia.....	32
2.5.2.1 Signos y síntomas.....	33
❑ Diagnóstico.....	33
2.5.3 Tratamientos para la hipertensión.....	34
2.5.3.1 Tratamiento no farmacológico.....	34
2.5.3.2 Tratamiento farmacológico.....	35
• Diuréticos.....	37
• Betabloqueadores.....	37
• Bloqueantes / Antagonistas de calcio.....	38
• Inhibidores de la Enzima convertidora de Angiotensina (IECA).....	39
• Bloqueantes alfa.....	40
• Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II).....	41
2.5.3.3 Tratamiento combinado.....	41
3. Hipotesis	44
4. Objetivo.....	44
4.1 Objetivos particulares.....	44
5. Material y metodología.....	45
5.1 Animales.....	45
5.2 Medición de la presión arterial.....	46
5.3 Preparación de solución de Krebs.....	46
5.4 Obtención del tejido	47
5.5 Determinación de la reactividad vascular.....	48
5.6 Metodología para RT-PCR.....	49
5.6.1 Selección de primers.....	49
5.6.2 Extracción de ARN.....	49
5.6.3 Reacción de transcriptasa reversa y PCR.....	50
5.7 Análisis Estadístico.....	50
5.8 Diseño experimental.....	51
6. Resultados	52
6.1 Resultados de toma de presión iniciales y finales.....	52
6.2 Resultados de Reactividad vascular.....	54
6.3 Resultados mediante PCR.....	64
7. Análisis de Resultados.....	66
8. Conclusiones.....	75
9. Referencias.....	76
Anexo.....	83

ABREVIATURAS

HTA	Hipertensión Arterial
TA/PA	Tensión arterial / Presión arterial
SRAA	Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona
FDA	Food and Drug Administration
DAC	Droga de Acción Central
IL-6	Interleucina 6
ADMA	Dimetil Arginina Asimétrica
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
ARA II	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II
Ang II	Angiotensina II
NA	Noradrenalina
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral-alfa
ADH	Hormona Antidiurética
IC	Insuficiencia Cardíaca
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
AGT	Angiotensinogeno
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
aa	Aminoácidos
Zn⁺	Zinc
Cl⁻	Cloro
DAG	Diacilglicerol
IP3	Fosfo inositol trifosfato
PIP2	Fosfatidilinositol difosfato
MLV	Musculo Liso Vascular
Neb	Nebivolol
Val	Valsrtán
Lis	Lisinopril
CE	Célula Endotelial
ON	Óxido nítrico
eNOS	Oxido Nítrico sintasa endotelial

GMPc	Guanosin Monofosfato Cíclico
PAS	Presion arterial Sistólica
PAD	Presión arterial Diastólica
OMS	Organización Mundial de la Salud
CNC	Comité Nacional Conjunto Estadounidense para la Prevención, la Detección, la Evaluación y el Tratamiento de la Presión Arterial Elevada.
RI	Respuesta Inflamatoria
IL-1	Interleucina 1
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
MCP-1	Proteína Quimioatrayente de Monocitos-1
ICAM-1	Molécula de Adhesión Intercelular-1
VCAM-1	Molécula de Adhesión Celular Vascular -1
NF-kβ	Sistema del Factor Nuclear Potenciador de las cadenas ligeras K de las células β activadas.
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Oxidasa
βB	Betabloqueantes adrenergicos.
D	Diuréticos
AMPc	Adenosin Monofosfato Ciclico
PKA	Proteína Cinasa A
ATPasa	Adenosina Trifosfatasa
BC	Bloqueantes de los canales de Calcio
SHR	Rata Espontaneamente Hipertensa
WKY	Wistar Kyoto
Tx	Tratamiento
O₂	Oxígeno
CO₂	Dióxido de carbono
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema Cardiovascular. Modelos del aparato circulatorio con distinto nivel de detalle. a) Modelo simple y b) un modelo un poco más complejo.....	3
Figura 2. Localización del corazón en el cuerpo humano, incluidas estructuras adyacentes al Corazón.....	4
Figura 3. Esquema de capa pericárdica en el corazón.....	5
Figura 4. Esquema de los diversos vasos sanguíneos, tamaño y conformación.....	6
Figura 5. Esquema de una arteria típica.....	8
Figura 6. Esquema válvulas venosas.....	8
Figura 7. Esquema de la arteria aorta.....	10
Figura 8. Fases del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).....	15
Figura 9. Esquema de la formación de Ang I a partir del AGT.....	17
Figura 10. Tipos de ECA.....	18
Figura 11. Vía de estimulación de AT ₁ a partir de Ang II.....	21
Figura 12. Tipos de receptores de Angiotensina II.....	24
Figura 13. Esquematación del proceso inflamatorio.....	28
Figura 14. Citocinas involucradas en el proceso inflamatorio.....	31
Figura 15. HTA en la población mexicana.....	32
Figura 16. Mecanismo de acción de bloqueadores alfa.....	40
Figura 17. Combinaciones posibles de antihipertensivos.....	42
Figura 18. Mecanismo de acción de β B.....	83
Figura 19. Mecanismo de acción de la combinación Nebivolol-Valsartán.....	83

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Efectos de estimulación de los receptores de Ang II.....	23
Cuadro 2. Estadios de la HTA.....	26
Cuadro 3. Principales indicaciones y contraindicaciones de las seis clases de fármacos antihipertensivos considerados como de primera línea.....	36
Cuadro 4. Antagonistas de calcio.....	38
Cuadro 5. Principales fármacos IECA.....	39
Cuadro 6. Combinaciones dobles útiles.....	42
Cuadro 7. Descripción de toma de presión por técnica <i>Tail-cuff</i>	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tratamiento y dosis para los distintos lotes utilizados.....	45
Tabla 2. Reactivos y cantidad para la preparación de la solución de Krebs.....	47
Tabla 3. Secuencia y tamaño de producto de los primers de IL-6 y TNF- α	49
Tabla 4. Promedios de PAS, PAD y FC de los lotes utilizados antes de los tratamientos Farmacológicos.....	52
Tabla 5. Promedios de PAS, PAD y FC de los lotes utilizados después de los tratamientos Farmacológicos.....	53

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Curva NA para lotes control WKY y SHR.....	54
Gráfica 2. Curva Ang II para lotes control WKY y SHR.....	55
Gráfica 3. Curva de Ang II para lote 1 tratado con Valsartán (8 mg/Kg) en ratas SHR.....	56
Gráfica 4. Curva Ang II para lote 2 tratado con Lisinopril (1 mg/Kg) en ratas SHR.....	56
Gráfica 5. Curva Ang II para lote 3 tratado con Nebivolol (0.036 mg/Kg) en ratas SHR.....	57
Gráfica 6. Curva Ang II para lote 4 tratado con Nebivolol-Lisinopril (0.0552/0.6046 mg/Kg) en ratas SHR.....	57
Gráfica 7. Curva Ang II para lote 5 tratado con Nebivolol-Valsartán (0.074/1.142 mg/Kg) en ratas SHR.....	58

Gráfica 8. Curva NA para lote 1 tratado con Valsartán (8 mg/Kg) en ratas SHR.....	58
Gráfica 9. Curva NA para lote 2 tratado con Lisinopril (1 mg/Kg) en ratas SHR.....	59
Gráfica 10. Curva NA para lote 3 tratado con Nebivolol (0.036 mg/Kg) en ratas SHR.....	60
Gráfica 11. Curva NA para lote 4 tratado con Nebivolol-Lisinopril (0.0552/0.6046 mg/Kg) en ratas SHR.....	60
Gráfica 12. Curva NA para lote 5 tratado con Nebivolol-Valsartán (0.074/1.142 mg/Kg) en ratas SHR.....	61
Gráfica 13. Curva Ang II comparación de lotes tratados con y sin diferentes Tx farmacológicos en ratas SHR y control WKY.....	62
Gráfica 14. Curva NA comparación de lotes tratados con y sin diferentes Tx farmacológicos en ratas SHR y control WKY.....	63
Gráfica 15. Resultados obtenidos sobre la expresión de TNF- α mediante PCR.....	64
Gráfica 16. Resultados obtenidos sobre la expresión de IL-6 mediante PCR.....	65

1. INTRODUCCIÓN

Todos los individuos tenemos tensión arterial (TA), es considerada la presión necesaria para transportar la sangre a todo el organismo, y solo es peligrosa si esa tensión es excesiva (Brack, 2003). La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre a las arterias, para que circule por todo el cuerpo (OMS, 2010). Desde hace muchos años y hasta la actualidad se considera una de las enfermedades crónicas que causa mayor morbilidad en México y el mundo, esto se debe a su falta de sintomatología, lo que lo hace un factor de riesgo para otras enfermedades, sobre todo de carácter cardiovascular (Secretaría de Salud, 2016).

Hoy en día, en la mayoría de los casos (90 - 95 %), las causas de hipertensión arterial, por tanto su prevención y tratamiento, todavía se desconocen (Secretaría de Salud, 2016). Uno de los sistemas que tiene el cuerpo humano para controlar la TA es el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y debido a la estrecha relación que tiene con la patología (HTA) surge la importancia de su estudio y el de sus componentes, con la finalidad de establecer biomarcadores que permitan su diagnóstico y avance, así como para encontrar nuevos tratamientos farmacológicos o mejorar los ya existentes (Tortosa; Reiriz, 2012).

La HTA se asocia con la inflamación, a través de un incremento de los niveles plasmáticos de algunos marcadores de inflamación y a su vez, de una elevación de los marcadores de inflamación parecen predecir el riesgo de desarrollar hipertensión. Los niveles plasmáticos de moléculas inflamatorias circulantes como la proteína C reactiva y la Interleucina 6 (IL-6) han mostrado ser factores predictores de enfermedad cardiovascular y los fármacos que modifican sus niveles disminuyen el riesgo de infarto cerebral y de miocardio (Pastelin; Rosas, 2007). Para el control de la HTA se usan diferentes tratamientos, dentro de los que se encuentran el farmacológico, el cual

consta del uso de diferentes familias, en donde se encuentran los diuréticos, bloqueantes alfa-adrenérgicos o alfabloqueantes, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de la angiotensina II (ARA II) (Ibáñez, 2008)] los cuales tienen acción específica, además del uso de combinaciones de fármacos, con el objetivo de disminuir la TA.

Con base a lo anterior, se buscó evaluar el efecto de los tratamientos farmacológicos individuales o combinados sobre la reactividad vascular a Angiotensina II (Ang II) y Noradrenalina (NA) y sobre la expresión de Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) e IL-6.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular tiene como función la circulación de la sangre. Consta esencialmente de una bomba, formada principalmente por el corazón y un sistema tubular: los vasos sanguíneos, los cuales están conformados por: arterias, venas y capilares. De manera general se trata de un sistema de transporte en el que una bomba muscular (el corazón) proporciona la energía necesaria para mover el contenido (la sangre), en un circuito cerrado de tubos elásticos (vasos sanguíneos) (Tortosa; Reiriz, 2012).

La función primaria de este sistema es suministrar a los tejidos los nutrientes esenciales a las células para el metabolismo y eliminar productos de desperdicio de las células (Tortosa; Reiriz, 2012).

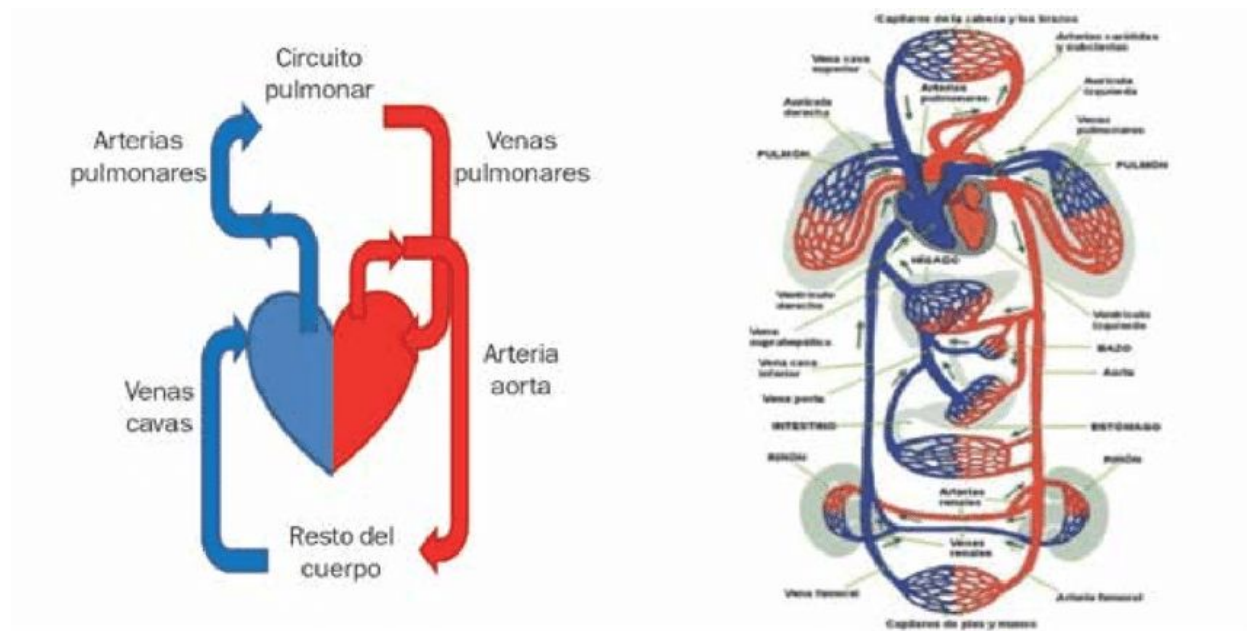


Figura 1. Sistema Cardiovascular. Modelos del aparato circulatorio con distinto nivel de detalle. a) modelo simple y b) un modelo un poco más complejo (De Torres Curth, 2015).

2.2 COMPONENTES

El sistema cardiovascular está constituido por el corazón que actúa como una bomba aspirante e impelente y un sistema vascular del que forman parte arterias, venas y capilares, formando así una unidad funcional puesta al servicio de la sangre que, como órgano de transporte, ha de estar en constante circulación, e irrigue los tejidos (Tortora; Derrickson, 2006).

2.2.1 CORAZÓN

El corazón es un órgano musculoso formado por 4 cavidades. Su tamaño es parecido al de un puño y tiene un peso aproximado de 250 y 300 g, en mujeres y varones adultos, respectivamente. Está situado en el interior del tórax, por encima del diafragma, en la región denominada mediastino, que es la parte media de la cavidad torácica localizada entre las dos cavidades pleurales. Casi dos terceras partes del corazón se sitúan en el hemitórax izquierdo. El corazón tiene forma de cono apoyado sobre su lado, con un extremo puntiagudo, el vértice, de dirección anteroinferior izquierda y la porción más ancha, la base, dirigida en sentido posterosuperior (Tortora; Derrickson, 2006).

- 1 vena cava superior
- 2 arco aórtico
- 3 tronco pulmonar
- 4 base del corazón
- 5 borde derecho
- 6 pulmón derecho
- 7 pleura (cortada para revelar el pulmón en su interior)
- 8 cara inferior
- 9 diafragma
- 10 pulmón izquierdo
- 11 borde izquierdo
- 12 vértice cardíaco (apex)

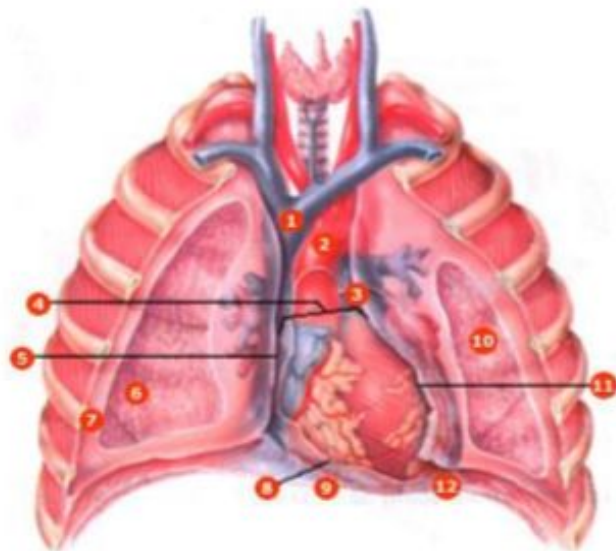


Figura 2. Localización del corazón en el cuerpo humano, incluidas estructuras adyacentes al corazón (Tortora; Derrickson, 2006).

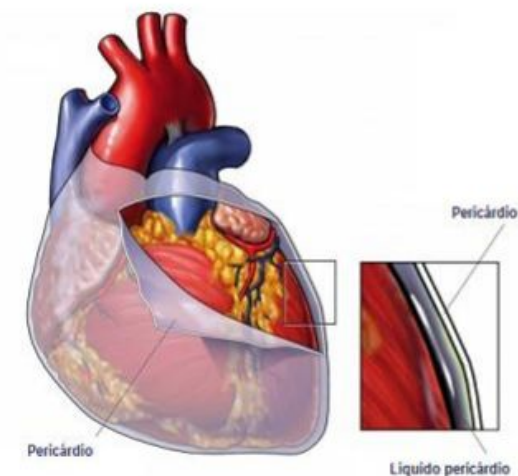
Se compone principalmente de músculo cardíaco, el cual está formado por fibras musculares estriadas más cortas y menos circulares que las fibras del músculo esquelético. Presentan ramificaciones, que se conectan con las fibras vecinas a través de engrosamientos transversales de la membrana celular o sarcolema, denominados discos intercalares. Estos discos contienen uniones intercelulares que permiten la conducción de potenciales de acción de una fibra muscular a las otras vecinas (Tortora; Derrickson, 2006).

Macroscópicamente, el corazón posee una membrana que lo rodea y lo protege, esta membrana se llama pericardio, la cual impide que el corazón se desplace de su posición en el mediastino, al mismo tiempo que permite libertad para que el corazón se pueda contraer. El pericardio consta de dos partes principales, el pericardio fibroso y el seroso (Tortosa; Reiriz, 2012).

I. El *pericardio fibroso*, más externo, es un saco de tejido conjuntivo fibroso duro no elástico. Descansa sobre el diafragma y se continúa con el centro tendinoso del mismo. La función del pericardio fibroso es evitar el excesivo estiramiento del corazón durante la diástole, proporcionarle protección y fijarlo al mediastino.

II. El *pericardio seroso*, más interno, es una fina membrana formada por dos capas:
a) La capa más interna visceral o epicardio, que está adherida al miocardio.
b) La capa más externa parietal, que se fusiona con el pericardio fibroso
(Tortosa; Reiriz, 2012) .

Figura 3. Esquema de capa pericárdica en el corazón (Bragulat, 2001).



2.2.2 VASOS SANGUÍNEOS

Los vasos sanguíneos forman una red de conductos que transportan la sangre desde el corazón a los tejidos y desde los tejidos al corazón. Las arterias son vasos que distribuyen la sangre del corazón a los tejidos. Las arterias se ramifican y progresivamente en cada ramificación disminuye su calibre y se forman las arteriolas. En el interior de los tejidos las arteriolas se ramifican en múltiples vasos microscópicos, los capilares que se distribuyen entre las células. Los capilares se unen en grupos formando venas pequeñas, llamadas vénulas, que se fusionan para dar lugar a venas de mayor calibre. Las venas retornan la sangre al corazón (Tortosa; Reiriz, 2012).

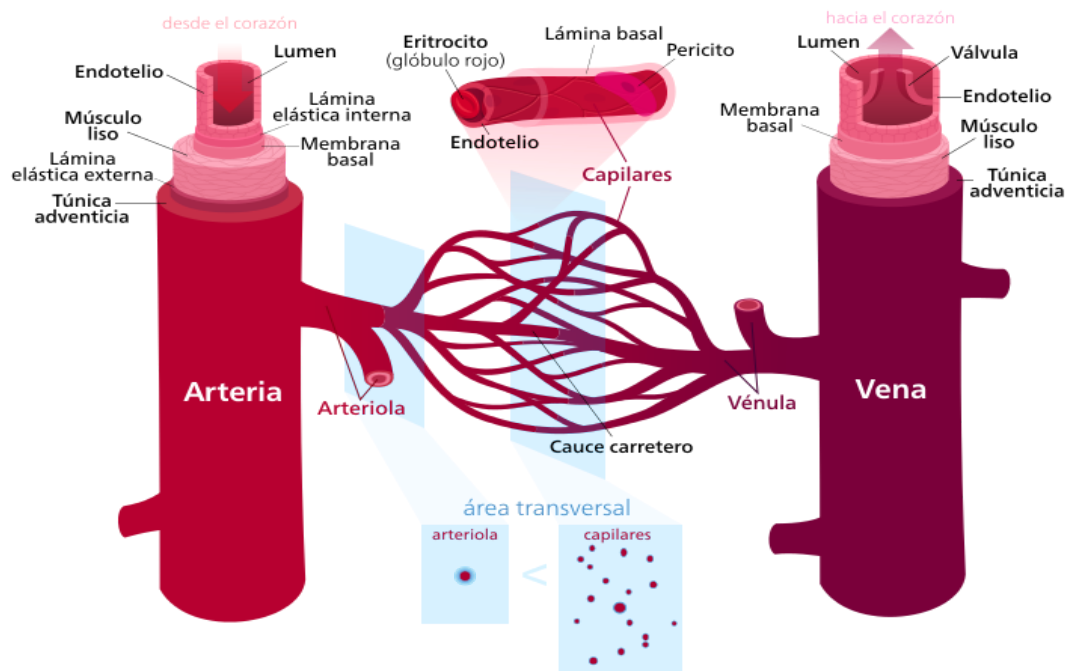


Figura 4. Esquema de los diversos vasos sanguíneos, tamaño y conformación (Desconocido, 2013)

➤ ARTERIAS

Son vasos cuyas paredes están formadas por tres capas (capa interna o endotelio, capa media y capa externa o adventicia), con un predominio de fibras musculares y fibras elásticas en la capa media. Ello explica las principales características de las

arterias: la elasticidad y la contractilidad. Según la proporción de fibras elásticas y musculares de esta capa se pueden diferenciar dos tipos de arterias: arterias elásticas y arterias musculares.

- > Las *arterias elásticas* son las de mayor calibre, **la aorta** y sus ramas, tienen una mayor proporción de fibras elásticas en su capa media y sus paredes son relativamente delgadas en relación con su diámetro. La principal función de estas arterias es la conducción de la sangre del corazón a las arterias de mediano calibre.
- > Las *arterias musculares* son las de calibre intermedio y su capa media contiene más músculo liso y menos fibras elásticas. Gracias a la contracción (vasoconstricción) o dilatación (vasodilatación) de las fibras musculares se regula el flujo sanguíneo en las distintas partes del cuerpo (Tortosa; Reiriz, 2012).

Las arterias son las que poseen una pared de mayor espesor facilitando el transporte de sangre a mayor presión. A medida que las arterias se alejan del corazón su túnica media va disminuyendo en fibras elásticas y ganando en músculo liso, pasando de ser arterias elásticas (de conducción) a ser arterias musculares (de distribución). Las grandes arterias que reciben la sangre del corazón como la aorta y sus grandes ramas (ej: subclavia) son arterias elásticas que atenúan las ondas de presión sistólica, seguidas distalmente por arterias de menor tamaño denominadas musculares, estas se ramifican en arteriolas y luego dan paso a los capilares (Greatty, 2000).

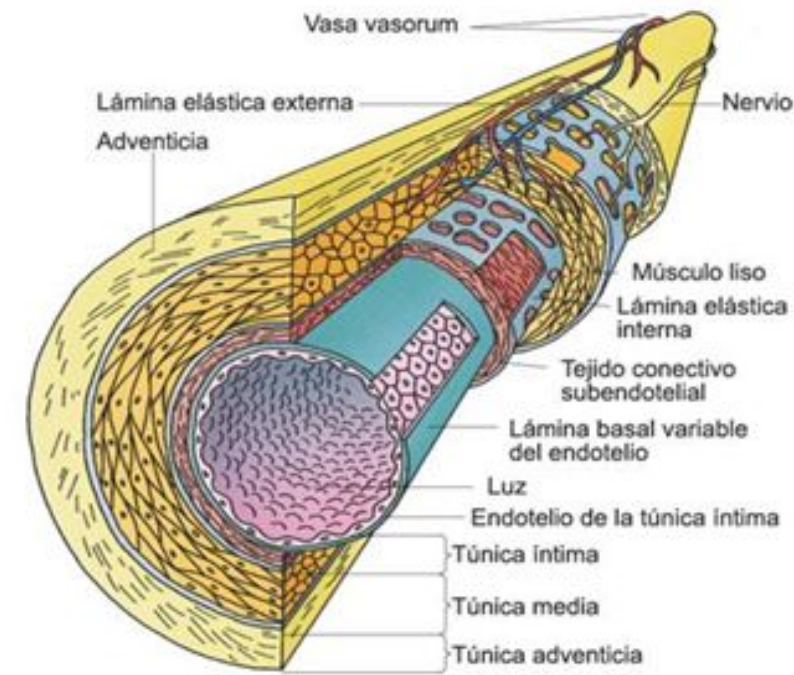


Figura 5. Esquema de una arteria típica (Gerez, 2015).

➤ **VENAS**

Las venas transportan sangre desde los órganos hacia el corazón. Estas se distinguen de las arterias por diferencias considerables: su pared, es más delgada, menos elástica y más o menos contráctil. Se dilatan con facilidad. Existen muchas más venas que arterias (Latarjet, 2005; Educación España, 2010).

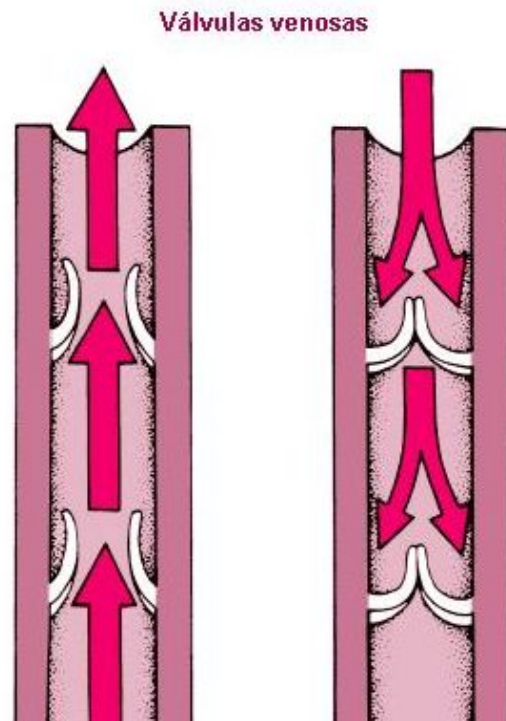


Figura 6. Esquema válvulas venosas (Educación España, 2010)

La unión de varios capilares forma pequeñas venas denominadas vénulas. Cuando la vénula aumenta de calibre, se denomina vena. Las venas son estructuralmente muy similares a las arterias, aunque sus capas interna y media son más delgadas. La capa muscular y elástica es mucho más fina que en las arterias porque presentan una menor cantidad de fibras tanto elásticas como musculares. La capa externa (adventicia) es más gruesa y contiene más tejido conjuntivo. Las venas de las extremidades inferiores presentan válvulas en su pared, que es una proyección interna del endotelio. La función de estas válvulas es impedir el reflujo de sangre y ayudar a dirigir la sangre hacia el corazón (Latarjet; Ruíz, 2005).

En su interior presentan unas válvulas, llamadas válvulas venosas o semilunares que impiden el retroceso de la sangre (Latarjet; Ruíz, 2005).

➤ **CAPILARES**

Los capilares son vasos de grosor extremadamente fino (de ahí el nombre de capilares, dando a entender que son finos como cabellos). Su pared está formada por una sola capa de células (llamada endotelio), que permite la filtración de los componentes de la sangre hacia las células y de los desechos de estas hacia la sangre. Todos los órganos poseen un sistema de capilares.

Las arterias, conforme se alejan del corazón, se van ramificando en otras más finas de modo que cuando llegan a los órganos ya son capilares. Estos se van uniendo dando lugar a vasos cada vez más gruesos, las venas, que devuelven la sangre al corazón (Educación España, 2010).

2.2.2.1. AORTA

Las arterias elásticas de gran calibre nacen en el corazón y se ramifican (dividen) en arterias musculares de diámetro intermedio (Tortosa; Reynolds, 2003). Una de las arterias de mayor relevancia es la *arteria aorta* (Figura 7), la cual emerge de la porción

superior del ventrículo izquierdo, algo a la derecha y atrás del tronco pulmonar. Este origen está marcado en su interior por la presencia de las valvas semilunares que interceptan los senos aórticos, los que en la superficie externa se manifiestan como una dilatación, a cuyo nivel o por encima de los cuales la aorta da origen a arterias coronarias, derecha e izquierda (Latarjet; Ruíz, 2005).

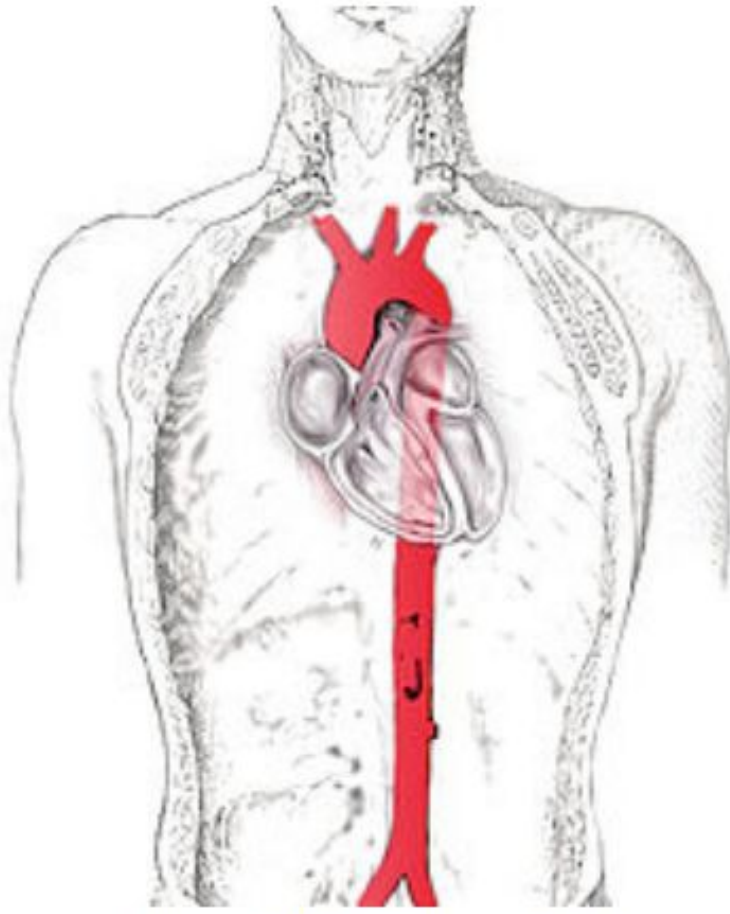


Figura 7. Esquema de la arteria aorta (Desconocido, 2008).

La estructura de la aorta está constituida por tres capas:

1. La *capa interna* está constituida por un endotelio (epitelio escamoso simple), su membrana basal y una capa de fibras elásticas.

2. La *capa media* está compuesta por tejido muscular liso y fibras elásticas. Esta capa es la que difiere más, en cuanto a la proporción de fibras musculares y elásticas y su grosor entre venas y arterias.
3. La *capa externa o adventicia* se compone principalmente tejido conjuntivo.

La aorta se dirige oblicua adelante, arriba y a la derecha, luego es francamente vertical, para dirigirse arqueada y horizontal (cayado o arco aórtico) hacia la izquierda y atrás, adosada a la cara de la tráquea y el esófago, hasta alcanzar el flanco de la columna vertebral a la altura de la 4° vértebra torácica (Tortosa; Reynolds, 2003). De acuerdo con el trayecto que toma la aorta se divide en tres fragmentos:

- a) Aorta ascendente
- b) Arco aórtico
- c) Aorta descendente (que se subdivide en dos partes de acuerdo con su ubicación)
 - i) Torácica
 - ii) Abdominal

2.3 FISIOLÓGÍA DEL APARATO CIRCULATORIO

La circulación sanguínea es vital para el mantenimiento de la vida, ya que, sin movimiento sanguíneo por el cuerpo, no existe ni la más remota posibilidad de sobrevivir un tiempo más allá de unos minutos. El sistema cardiovascular es similar a un circuito hidráulico cerrado, en donde influye el flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo es el volumen de sangre que fluye a través de cualquier tejido por unidad de tiempo (ml/minuto) (Tortosa; Reiriz, 2012; Thews y col. 1983).

2.3.1 REGULACIÓN CARDIACA

Un ciclo cardíaco incluye todos los fenómenos eléctricos (potencial de acción y su propagación) y mecánicos (sístole: contracción; diástole: relajación) que tienen lugar durante cada latido cardíaco. El término sístole hace referencia a la fase de contracción y el término diástole a la fase de relajación. Cada ciclo cardíaco consta de una sístole y una diástole auricular y una sístole y una diástole ventricular. En cada ciclo, las aurículas y los ventrículos se contraen y se relajan de forma alternada, moviendo la sangre de las áreas de menor presión hacia las de mayor presión (Tortosa; Reiriz, 2012). Los impulsos transmitidos y las contracciones que generan deben realizarse de forma rítmica y coordinada, cualquier anomalía en estos procesos puede generar arritmias cardíacas (Thews y *col*, 1983).

El gasto cardíaco o volumen minuto es el volumen de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo hacia la aorta minuto. Es quizás el factor más importante que considerar en relación con la circulación, porque de él depende el transporte de sustancias hacia los tejidos (Thews y *col*, 1983).

Existe otro mecanismo básico de regulación, el sistema nervioso autónomo regula la frecuencia cardíaca a través de impulsos que provienen del centro cardiovascular; las fibras simpáticas que se originan en este centro ocasionan un aumento de la frecuencia cardíaca. Asimismo, las fibras parasimpáticas que desde el centro cardiovascular llegan a través del nervio vago al corazón disminuyen la frecuencia cardíaca (Tortosa; Reiriz, 2012).

2.3.2 REGULACIÓN DE LA PRESIÓN/TENSIÓN ARTERIAL

La presión sanguínea es la presión hidrostática que ejerce la sangre contra la pared de los vasos que la contienen. Es máxima en la raíz de la aorta y arterias (presión arterial) y va disminuyendo a lo largo del árbol vascular, siendo mínima en la aurícula derecha. La sangre fluye a través de los vasos conforme a un gradiente de presión entre la aorta

y la aurícula derecha. Depende del flujo sanguíneo, equivalente al gasto cardíaco y de las resistencias periféricas (Rinaldi; de la Serna, 2012).

La presión arterial se genera con la contracción de los ventrículos. Durante la sístole ventricular la presión arterial adquiere su valor máximo (*presión arterial sistólica, PAS*) y sus valores son aproximadamente de 120 mm Hg. La presión mínima coincide con la diástole ventricular (*presión arterial diastólica, PAD*) y su valor 60-80 mm Hg está en relación con la elasticidad de las arterias que transmiten la energía desde sus paredes a la sangre durante la diástole (Tortosa; Reiriz, 2012; Latarjet; Ruíz, 2005) .

2.4 SISTEMAS REGULADORES DE LA TENSIÓN ARTERIAL

Para mantener unos valores de presión arterial que permitan la correcta irrigación de todos los órganos de nuestro organismo y adaptarse a sus necesidades energéticas es preciso un estricto control de los valores de la presión arterial y el flujo sanguíneo (Rinaldi; de la Serna, 2012). Existen distintos mecanismos implicados en el control de la presión arterial, los cuales pueden agruparse en:

1. **Mecanismo de acción rápida** (Rinaldi; de la Serna, 2012) : este mecanismo se inicia unos cuantos segundos después de que aumente o disminuya la presión arterial y su acción está relacionada con la actividad del centro cardiovascular y el sistema nervioso autónomo, por ejemplo:
 - a. *Impulsos aferentes*: Informan al centro cardiovascular de cambios en los valores de la presión arterial pueden venir a través de receptores sensoriales periféricos (barorreceptores, quimiorreceptores y propioceptores).
 - b. *Impulsos eferentes*: Viajan desde el centro cardiovascular a través de nervios del sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático.

2. **Control reflejo:** son mecanismos reflejos de retroalimentación negativa que mantienen de forma inconsciente los niveles de presión arterial dentro de los límites normales (Rinaldi; de la Serna, 2012).

3. **Mecanismo hormonal:** es un mecanismo de acción más lento para el control de la presión arterial que se activa al cabo de horas. Implica la secreción de hormonas que regulan el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares [4]. Este mecanismo se incluye el *Sistema Renina Angiotensina Aldosterona* (SRAA), la adrenalina y la Noradrenalina (NA) y la hormona antidiurética (ADH) (Rinaldi; de la Serna, 2012).

2.4.1 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), es el sistema regulador de la TA en el mediano y largo plazo. Ejerce un rol central en la fisiopatología de la HTA y de la insuficiencia cardíaca (IC). En la fisiopatología de la IC tiene importante participación el SRAA, cuyas acciones principales incluyen la de regular la tensión arterial, el tono vascular, y la volemia, y facilitar la transmisión simpática. El SRAA participa en la remodelación ventricular del infartado y del hipertenso, así como en la remodelación vascular (Rinaldi; de la Serna, 2012; de la Serna, 2008).

En términos generales el SRAA es una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales, en el que la hormona final es la Angiotensina II (Ang II). Se forma luego de una cadena de eventos, iniciada por la síntesis de prorenina, que es almacenada en gránulos de las células yuxtglomerulares del riñón, ubicadas en la arteriola aferente terminal (Rinaldi; de la Serna, 2012; Santeliz; Romano, 2008).

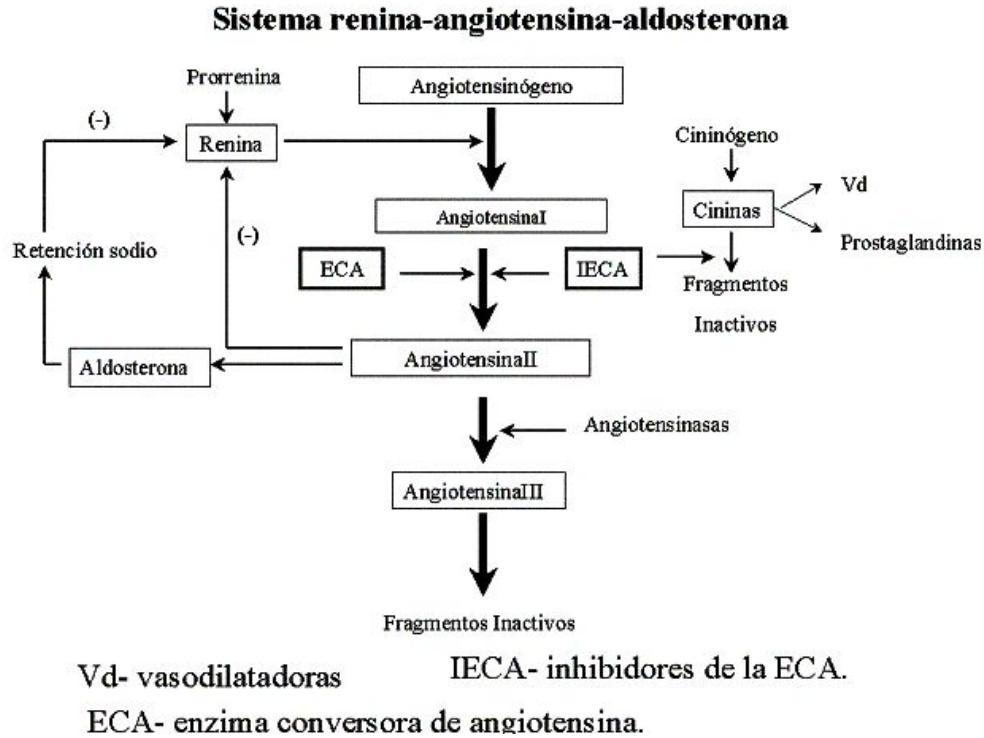


Figura 8. Fases del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) (Santeliz; Romano, 2008).

2.4.2. PÉPTIDOS QUE COMPONEN EL SRAA.

→ PRORENINA

Hay una forma de renina inactiva, llamada prorenina cuyo peso molecular es 5 kDa, y que circula en el plasma en concentraciones más elevadas que las de renina. La prorenina es sintetizada como una preprohormona, que contiene un péptido señal que dirige la proteína al retículo endoplásmico y, posteriormente al líquido extracelular [22].

La prorenina constituye el 80-90% de la renina en el plasma humano y para convertirse en renina activa, requiere captación tisular (Botey, 2006). La prorenina es activada en dos formas, *la proteolítica* y *la no proteolítica*. La primera, involucra la remoción del péptido por la calicreína, por tripsina o por plasmina. La segunda, ocurre en el riñón, en donde es procesada por la proconvertasa 1 y la catepsina B. La activación no proteolítica de la prorenina puede ser inducida por exposición a pH ácido y al frío. Esta

prorenina se libera en forma constitutiva y no se observan respuestas en agudo. En cambio, la estimulación crónica hace que más cantidad de prorenina se convierta en renina, lo que aumenta la proporción renina/prorenina en el plasma (Feldstein; Romero, 2007).

La prorenina tiene una baja actividad intrínseca de menos del 3% de la actividad de la renina completamente activada. El único sitio conocido de producción de renina son las células yuxtglomerulares renales, siendo el riñón el productor de renina y prorenina. También producen prorenina las suprarrenales, los ovarios, los testículos, la placenta y la retina (de la Serna, 2008).

→ RENINA

La renina es una proteasa aspártica sintetizada como un zimógeno inactivo producida en las células granulares del aparato yuxtglomerular renal a partir de un precursor, la *prorenina*. La renina no tiene un efecto fisiológico directo, sino que actúa sólo sobre el *angiotensinógeno*, que es una, glicoproteína de 452 aminoácidos, de la familia de las alfa-2-globulinas, sintetizada en el hígado y lo transforma en el decapeptido denominado Angiotensina I (Ang I). La renina tiene una vida media en plasma de 10-15 min y es aclarada por el hígado (de la Serna, 2008; Botey, 2006).

Los estímulos principales de secreción de renina son:

- A. La disminución de flujo de la arteria aferente del glomérulo renal.
- B. La disminución de Na^+ plasmático (sensada por la mácula densa, que es parte del aparato yuxtglomerular renal).
- C. Estímulos simpáticos (estimulación beta-1-adrenérgica de las células yuxtglomerulares).
- D. Factores locales como las prostaglandinas, la dopamina, la adenosina y el óxido nítrico (NO).

→ ANGIOTENSINÓGENO

El hígado es el lugar más importante de expresión del gen del angiotensinógeno (AGT), pero el ARNm del AGT se expresa en varios lugares extrahepáticos, incluidos el cerebro, grandes arterias, el riñón, tejido adiposo y el corazón (Santeliz; Romano, 2008). La renina rompe el enlace existente entre Leu-10 y Val-11 (figura 9) del AGT, glicoproteína β 2 plasmática de 453 aminoácidos (55-61 kDa), que produce un decapeptido inactivo, la Ang I, la cual recibe la acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (**ECA**) (Ponce; Ponce, 2012).

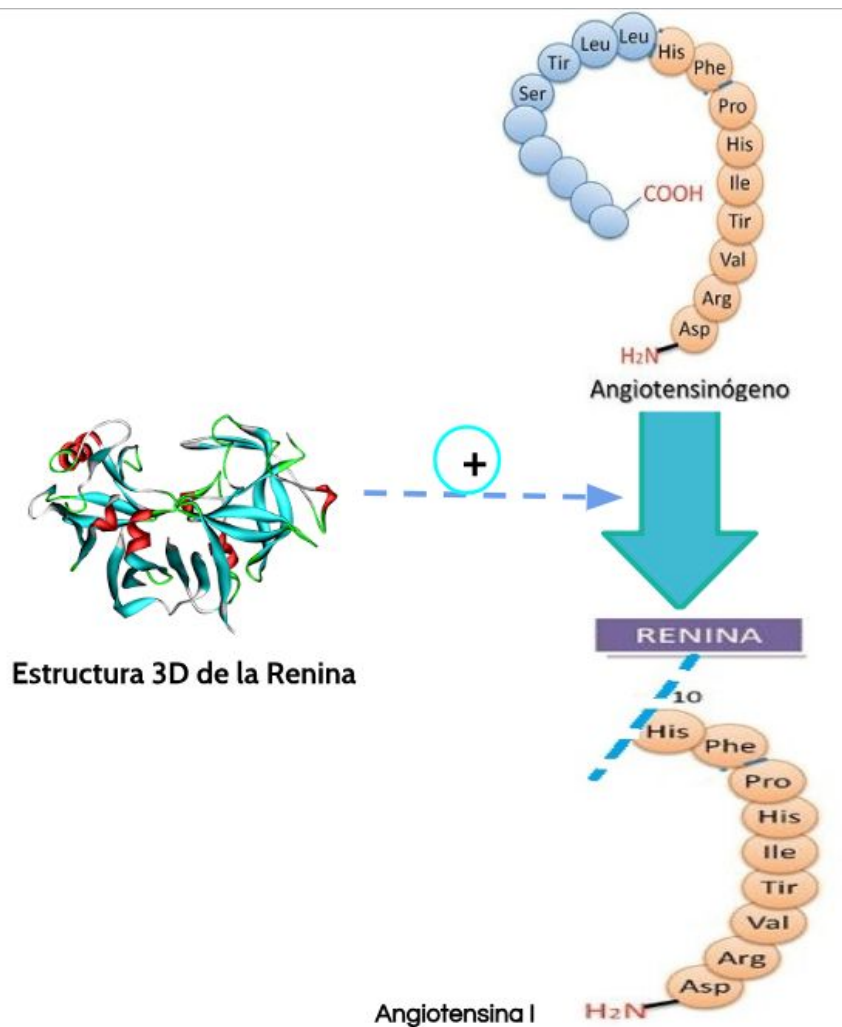


Figura 9. Esquema de la formación de Ang I a partir del AGT (Aranda, 2019)

→ ANGIOTENSINA I

Se ha estimado que más del 85% de la angiotensina I se forma dentro de los tejidos, más que en el plasma. Una vez obtenida la Ang I a partir del AGT por la acción de la renina, es convertida proteolíticamente en angiotensina II (Ang II) por la ECA, principalmente a nivel pulmonar (de la Serna, 2008).

→ ECA

Es un componente fundamental del SRAA, que media numerosos efectos sistémicos y locales en el sistema cardiovascular. Es producida en el endotelio de los tejidos somáticos como una proteína transmembrana que tiene dos dominios activos, sobre los cuales actúan los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA). La ECA también es producida en los testículos por un promotor alternativo, que genera una forma específica con un solo sitio activo (Díez; Lahera, 2001).

Figura 10: Tipos de ECA (Díez; Lahera, 2001)

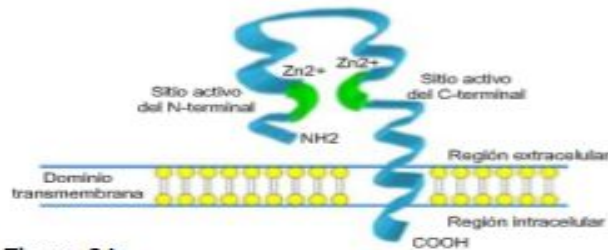


Figura 9A:
ECA somática.

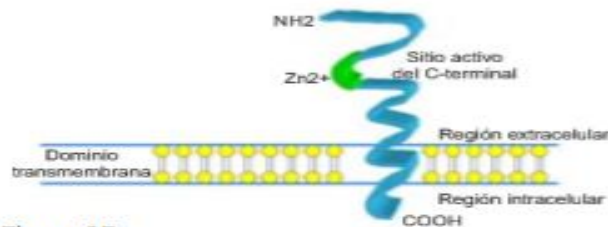


Figura 9B:
ECA testicular.



Figura 9C:
ECA soluble.
(Plasmática)

La ECA es estructuralmente una metalopeptidasa de zinc y funcionalmente una ectoenzima unida a membrana que representa el paso enzimático final en la producción de Ang II a partir de Ang I. Existen 3 isoformas (figura 10) principales de la ECA:

1). ECA somática: es una glucoproteína de 170 KDa que se encuentra en varios tejidos (vasos sanguíneos, riñones, corazón y cerebro principalmente). Es una ectoenzima bilobulada unida a la membrana celular y que tiene una región homodimérica extracelular, la cual a su vez tiene 2 dominios homólogos con un sitio catalítico activo cada uno (Sitio activo N-terminal y sitio activo C terminal). El sitio C terminal es el responsable del 75% de la actividad de la ECA y el principal responsable de la conversión de la Ang I a Ang II (Figura 9A).

2). ECA testicular o germinal: es una glucoproteína de 90 KDa que se encuentra exclusivamente en las células germinales de los testículos, se diferencia a la ECA somática en que sólo tiene un amino terminal en la región extracelular y por lo tanto tiene un sitio catalíticamente activo (Figura 9B).

3). ECA plasmática o soluble: se piensa que ésta deriva de la segmentación proteolítica de la región C-terminal de la ECA somática desde la membrana celular y carece del dominio transmembrana en la porción intracelular; por lo tanto, la ECA soluble corresponde a la región extracelular de la ECA somática y contiene 2 sitios activos (Figura 9C) (Santeliz; Romano, 2008).

→ ECA II

Llamada también ECA-relacionada a carboxipeptidasa, esta es una metaloproteasa de zinc expresada predominantemente en el endotelio, corazón, riñón y testículo. La ECA 2 es la responsable de convertir a la Ang I y a la Ang II en angiotensina 1-9 y

angiotensina 1-7 respectivamente. Está conformada por 805 aa y pesa 92 463 Da. Se une a un ion Zn^{+2} y Cl^- por subunidad (Santeliz; Romano, 2008).

Tanto la ECA como la ECA 2 producen la hidrólisis de la angiotensina I pero sus actividades son distintas. La ECA es una dipeptidasa, mientras que la ECA 2 remueve un solo C-terminal (un residuo de leucina) para generar angiotensina 1-9. Aunque la angiotensina 1-7 ha demostrado poseer efectos fisiológicos como diuresis y vasodilatación, potenciando las acciones de la bradiquinina, tiene también efectos anti hipertróficos, antiinflamatorios y reduce la expresión del Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI 1).

→ ANGIOTENSINA II

La Ang II es un péptido excitador del simpático con efectos en diferentes focos que incluyen el hipotálamo y el bulbo, la médula espinal, los ganglios simpáticos, y las terminaciones nerviosas. Además, la Ang II inhibe la función barorrefleja. A nivel central genera efectos sobre el volumen minuto (VM) y la presión arterial (Ponce; Ponce, 2012).

La Ang II interactúa con receptores de membranas del tipo AT_1 y AT_2 (los primeros más abundantes, sobre los que ejerce sus efectos agonistas), ubicados en múltiples tejidos del organismo: el cardiovascular, el sistema nervioso central y periférico, glándulas suprarrenales y con una abundante población en el sistema renal (Barber; Barber, 2003).

La angiotensina II es más conocida por su potente poder vasoactivo, sin embargo, esta posee diversas funciones en el organismo que contribuyen a la regulación de la presión arterial media. La diversidad de sus acciones relacionadas con el control de esa variable, donde la Ang II tiene un amplio campo de acción en el organismo, cuya resultante es el aumento de la presión en el circuito arterial (Barber; Barber, 2003).

2.4.3 RECEPTORES DEL SRAA

◆ RECEPTOR DE ANGIOTENSINA TIPO I

El receptor AT_1 de la angiotensina pertenece a la superfamilia de las siete proteínas G de recubrimiento transmembrana. Tiene una masa molecular de 41 KDa y es codificado por un gen en el cromosoma 3. Se localiza primariamente en las suprarrenales, el músculo liso vascular, el riñón y en el corazón. En el cerebro se localiza en áreas específicas implicadas con la acción de la Ang II, la liberación de vasopresina y el control neurogénico de la presión arterial (Barber; Barber, 2003).

La estimulación del receptor AT_1 produce la activación de la fosfolipasa C y la movilización de calcio en cuestión de segundos (aumenta el calcio intracelular fomentando la contracción muscular), induce la activación de proteína cinasa C y cinasa MAP en cuestión de minutos y además produce la estimulación de la transcripción génica y la actividad de la oxidasa de NADH/NADPH con lo cual se encamina la formación de ion superóxido y peróxido de hidrógeno en cuestión de horas. (Figura 11).

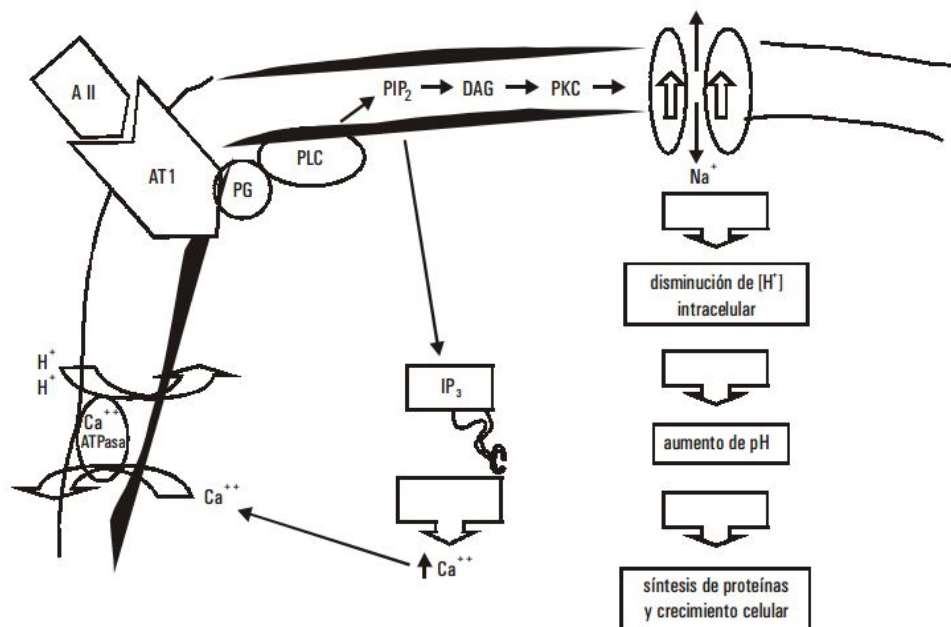


Figura 11. Vía de estimulación de AT_1 a partir de Ang II (Barber; Barber, 2003).

Mecanismo de acción de la angiotensina II, actuando sobre receptores de membrana específicos AT_1 para ésta. La interacción de este péptido vasoactivo sobre estos receptores desencadena la activación de la vía del fosfatidilinositol, la cual se bifurca después de la hidrólisis del fosfatidil inositol difosfato (PIP₂), un lípido existente en la membrana, en la formación a partir de este, de 2 segundos mensajeros, el diacilglicerol (DAG) y el fosfo inositol trifosfato (IP₃), cada uno de los cuales tiene mecanismos de acción diferentes en la célula, que ocasiona los incrementos del pH y de Ca^{+2} intracelulares, respectivamente (Barber; Barber, 2003).

Los AT_1 están relacionados con crecimiento, inflamación y vasoconstricción. Uno de los efectos más importantes de la estimulación de los AT_1 en el aparato cardiovascular es la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno. La producción excesiva de las especies reactivas de oxígeno que supera las defensas antioxidantes celulares se designa como estrés oxidativo y se lo ha implicado en muchas alteraciones fisiopatológicas en el aparato cardiovascular, entre ellas la hipertensión arterial (Barber; Barber, 2003).

◆ RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

El AT_2 al igual que el AT_1 tiene una masa molecular de 41 kDa. El gen del AT_2 ha sido mapeado en el cromosoma X y se compone de 3 exones y la secuencia codificadora se encuentra en el tercer exón. A diferencia del AT_1 , distribuido en una amplia variedad de tejidos, el AT_2 se encuentra expresado primordialmente en tejidos fetales, por lo que tiene una distribución amplia en el feto y ésta disminuye con la edad (patrón transitorio de expresión), permaneciendo expresado en el adulto en tejidos como la aorta y arterias coronarias y con una densidad mucho menor en la médula suprarrenal, cerebro y tejidos reproductores (Barber; Barber, 2003).

Se ha observado que el AT₂ se expresa o aumenta su regulación después de una lesión vascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía dilatada (Barber; Barber, 2003).

El receptor AT₂ compensa el efecto del AT₁ desempeñando una función importante en el desarrollo, diferenciación celular y la reparación de tejidos. Mientras que la Ang II fomenta la fosforilación de varias proteínas mediante el receptor AT₁, la desfosforilación ocurre por el receptor AT₂. Los efectos más visibles de la estimulación del receptor AT₂ son vasodilatación, antiproliferación (al disminuir la migración de células endoteliales) y modulación en la formación de matrices, la diferencia de los efectos entre el receptor AT₁ y AT₂ se pueden observar en el cuadro 1 (Barber; Barber, 2003).

Cuadro 1. Efectos de estimulación de los receptores de Ang II.

Sitio	AT 1	AT 2
Arterias	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstricción • Hipertrofia • Induce apoptosis • ↑ Expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fomentando la angiogénesis y remodelación vascular • (efecto inflamatorio vascular y endotelial) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación • Promueve la apoptosis del músculo liso vascular • Fomenta en forma indirecta la producción de ON por estimulación de la ENOs • Bloquea la acción de radicales libres • Disminuye la expresión de los AT1
Corazón	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Contractilidad • ↑ Hipertrofia (prolif. de miocitos y colágena) • Induce apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Antihipertrofia • Disminuye la apoptosis de miocitos • Disminuye la expresión de los AT1
S.N.	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Act. simpática • ↑ H. antiidiurética (Sed) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroprotección (apertura de los canales rectificadores retrasados de K y cierre de los canales de Ca) • Reparación nerviosa • Promueve la diferenciación celular
Endotelio	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Síntesis de radicales libres • Induce apoptosis • Disminuye síntesis de ON • ↑ La expresión del PAI-1(efecto procoagulante) • Activa a la Cox-2 • ↑ Expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fomentando la angiogénesis y remodelación vascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Fomenta en forma indirecta la producción de ON por estimulación de la ENOs • Regula la apoptosis • Bloquea la acción de radicales libres • Antiaterogénico • Promueve la diferenciación celular • Antiproliferativo • Reparación de tejido • Disminuye la expresión de los AT1
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> • Retención Na • Inhibición renina 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación aferente
Suprarrenales	<ul style="list-style-type: none"> • Libera catecolaminas • Libera aldosterona 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Libera Ca⁺⁺ 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la proliferación y crecimiento celular, regula la apoptosis, libera estrógenos y bradicinina

Al estimarse el AT₂ en el músculo liso vascular (MLV) o en la célula endotelial (CE) bloquea el intercambio de sodio por hidrogeniones (Na-H) en la pared celular,

resultando en una elevación de iones H^+ en el interior de la célula (\uparrow el PH), lo cual activa los cininógenos, con el consiguiente aumento de la síntesis de bradicininas; posteriormente las bradicininas se unen al receptor BR_2 (tanto en la CE como en la célula del MLV) estimulando la actividad de la eNOS incrementando la concentración de óxido nítrico (NO). De esta forma se fomenta la relajación vascular al estimular a la guanocin monofosfato cíclico (GMPc) (Barber; Barber, 2003).

La Ang II se puede unir a los receptores AT_1 y AT_2 ; se une al receptor AT_2 con afinidad similar a la del receptor AT_1 y la acción funcional dependerá por lo tanto de qué receptor se encuentre con más expresión en el organismo. Como ya se ha mencionado anteriormente, los receptores que predominan en el organismo por pertenecer a la superfamilia de siete dominios de membrana de receptores acoplados a la proteína G son los AT_1 (Figura 12).

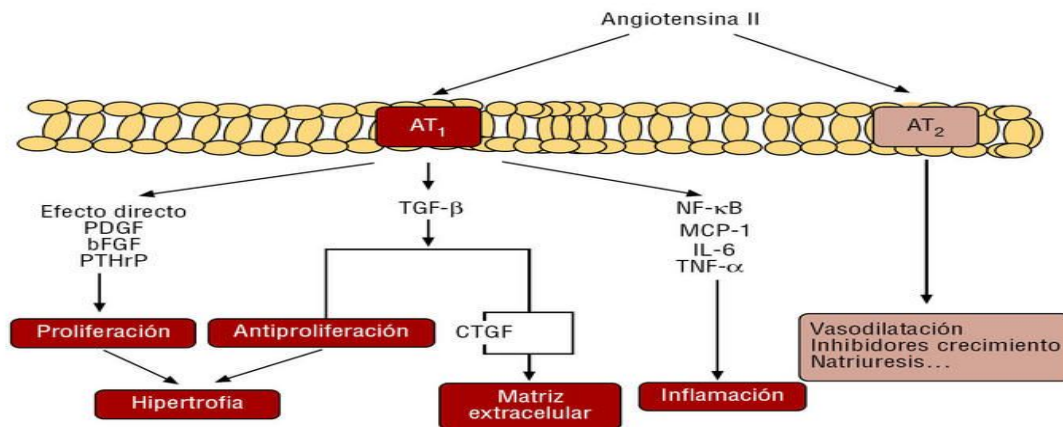


Figura 12. Tipos de receptores de Angiotensina II (Tuñón; Ruíz-Ortega; Tarín, 2007).

2.5 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La definición de la hipertensión arterial (HTA) como PA anormalmente elevada es arbitraria. No obstante, dado que desde el punto de vista práctico es preciso disponer de valores de referencia para evaluar y tratar a los pacientes, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la Sociedad Internacional de Hipertensión y el Comité Nacional Conjunto Estadounidense para la Prevención, la Detección, la

Evaluación y el Tratamiento de la Presión Arterial Elevada (CNC) han establecido que la HTA se diagnostica cuando en varias ocasiones consecutivas la PAD es superior o igual a **90 mm Hg** o cuando la PAS es superior o igual a **140 mm Hg** (Díez; Lahera, 2001).

El tener en una ocasión los valores elevados no hace el diagnóstico, es necesario que las cifras estén por arriba de lo normal en dos o tres ocasiones, siempre después de un período de reposo en el consultorio, ya que por momentos se puede elevar en forma aislada y bajo ciertas circunstancias (ansiedad, estrés, dolor, entre otros). Esto es cierto si los valores no están muy por arriba de lo normal. Pero si en una sola determinación los valores son muy altos, se puede diagnosticar hipertensión arterial (Santín, 1999).

Hoy en día, en la mayoría de los casos (90 - 95 %), las causas de hipertensión arterial y por tanto su prevención y tratamiento, todavía se desconocen. A esta mayoría de pacientes es a los que se les aplica el término de *hipertensión 'esencial'*, en contraposición a aquellos con una *hipertensión secundaria*, en los que sí se identifica una causa de la elevación de la presión arterial (Macías; Lázaro; Alcalá, 2003).

Los pacientes con hipertensión esencial, primaria o idiopática son pacientes cuya hipertensión no presenta una causa evidente, aceptándose como una enfermedad de origen poligénico y multifuncional. La hipertensión arterial secundaria, es mucho menos frecuente, el origen es diverso y sólo identificable con estudios especializados; así todas las formas secundarias de hipertensión se relacionan con trastornos en la función renal o en la secreción de hormonas (Macías; Lázaro; Alcalá, 2003).

Según los valores de presión arterial que presente el paciente hipertenso, la hipertensión arterial puede clasificarse en diferentes estadios que se describen en el cuadro 2.

Cuadro 2. Estadios de la HTA (Santín, 1999).

Hipertensión	P.A.S. (en mmHg.)	P.A.D. (en mmHg.)
Estadio 1 (leve)	140 - 159	90 - 99
Estadio 2 (moderada)	160 - 179	100 - 109
Estadio 3 (severa)	180 - 209	110 - 119

- **Estadio 1 ó hipertensión leve o ligera:** Los valores de presión arterial sistólica están comprendidos entre 140 y 159 mm Hg. y/o los valores de la presión arterial diastólica están entre 90 y 99 mm Hg. Es un tipo de hipertensión fácilmente corregible con un tratamiento no farmacológico (medidas higienicodietéticas y variación de algunos hábitos de vida).
- **Estadio 2 ó hipertensión moderada:** Los pacientes que pertenezcan a este estadio han de presentar unos valores de presión arterial sistólica comprendidos entre 160 y 179 mm Hg. y/o unos valores de presión arterial diastólica comprendidos entre 100 y 109 mm Hg. También este tipo de hipertensión puede corregirse simplemente con medidas higiénico-dietéticas.
- **Estadio 3 ó hipertensión grave o severa:** Se encuentran en este grupo todos aquellos pacientes cuyos valores de presión arterial sistólica sean igual o superiores a 180 mm Hg y/o los de la presión arterial diastólica sean igual o superiores a 110 mm Hg. Este tipo de hipertensión suele necesitar ya de tratamiento farmacológico (Santín, 1999).

2.5.1 INFLAMACIÓN EN LA HTA

Se ha observado una relación compleja entre inflamación e hipertensión arterial; niveles elevados de presión arterial se asocian con un incremento de los niveles

plasmáticos de algunos marcadores de inflamación y a su vez, una elevación de los marcadores de inflamación parece predecir el riesgo de desarrollar hipertensión (Vega, 2008).

2.5.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación, es la reacción de defensa que se manifiesta ante cualquier agresión, actúa como un mecanismo homeostático y tiene como finalidad adaptar al organismo a circunstancias anormales, se le conoce como respuesta inflamatoria (RI), es útil para destruir, atenuar o mantener localizado al agente lesivo y simultáneamente inicia una serie de acontecimientos que pueden determinar la cura o reconstrucción del tejido lesionado; por esta razón se afirma que la inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector y de no existir este proceso, las infecciones se propagan de manera incontrolada, las heridas no se curarían nunca y los órganos lesionados podrían presentar lesiones supurativas de forma permanente (Vega, 2008; León; Borges; de Armas, 2016).

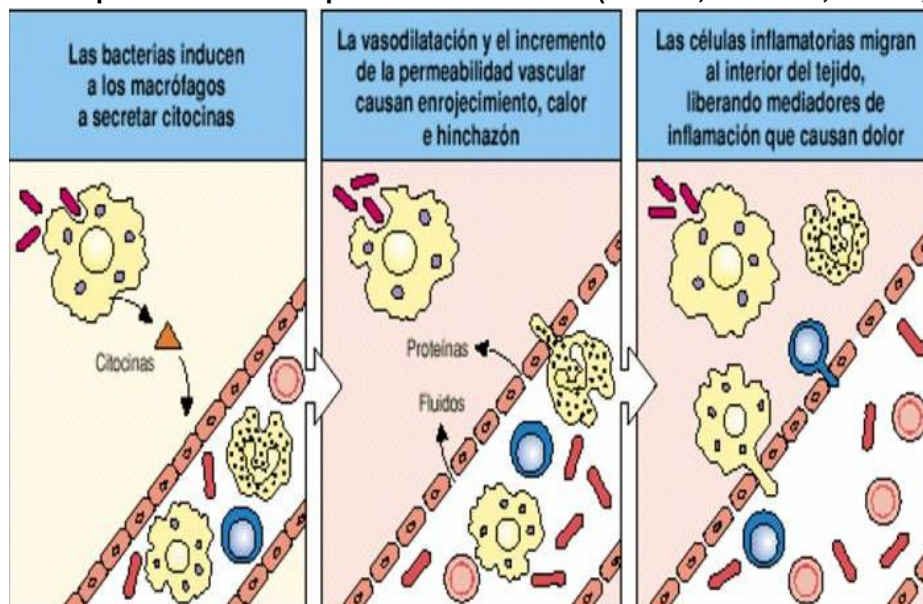
La inflamación presenta dos fases bien diferenciadas: aguda y crónica. La inflamación aguda tiene una evolución relativamente breve; sus características fundamentales son la exudación de líquido y de proteínas plasmáticas (edema) y la migración de leucocitos (principalmente neutrófilos). La inflamación crónica tiene una duración mayor y se caracteriza por la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular (León; Borges; de Armas, 2016).

Clásicamente la inflamación se ha considerado integrada por los cuatro signos de Celso: **Calor, Rubor, Tumor y Dolor**. Como veremos posteriormente, el calor y rubor se deben a las alteraciones vasculares que determinan una acumulación sanguínea en el foco. El tumor se produce por el edema y acúmulo de células inmunes, mientras que el dolor es producido por la actuación de determinados mediadores sobre las terminaciones nerviosas del dolor (Bordes; Martínez; García, 2010).

De forma esquemática podemos dividir la inflamación en cinco etapas:

1. Liberación de mediadores. Son moléculas, la mayor parte de ellas, de estructura elemental que son liberadas o sintetizadas por el mastocito bajo la actuación de determinados estímulos.
2. Efecto de los mediadores. Una vez liberadas, estas moléculas producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio.
3. Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio. Proceden en su mayor parte de la sangre, pero también de las zonas circundantes al foco.
4. Regulación del proceso inflamatorio. Como la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio también integra una serie de mecanismos inhibidores tendientes a finalizar o equilibrar el proceso.
5. Reparación. Fase constituida por fenómenos que van a determinar la reparación total o parcial de los tejidos dañados por el agente agresor o por la propia respuesta inflamatoria (figura 13) (Bordes; Martínez; García, 2010).

Figura 13. Esquemización del proceso inflamatorio (Bordes; Martínez; García, 2010)



2.5.1.2 INFLAMACIÓN DURANTE LA HTA.

Los cambios en las proteínas plasmáticas, lípidos, hormonas, citocinas y componentes celulares de la sangre son muy diferentes en un proceso inflamatorio agudo o crónico. En el agudo, el incremento en los niveles de citocinas y proteínas de la fase aguda es instantáneo, alcanzando concentraciones muy elevadas en tan sólo unas horas, aunque se normalizan entre 10-14 días después del inicio del proceso. Sin embargo, en la inflamación crónica los niveles que se alcanzan no son muy altos pero se mantienen durante meses e incluso años (León; Borges; de Armas, 2016).

Los niveles plasmáticos de moléculas inflamatorias circulantes como la proteína C reactiva y la Interleucina 6 (IL-6) han mostrado ser factores predictores de enfermedad cardiovascular y los fármacos que modifican sus niveles disminuyen el riesgo de infarto cerebral y de miocardio (León; Borges; de Armas, 2016).

La HTA es uno de los factores determinantes de la disfunción endotelial y el daño vascular, lo que favorece la activación de las células endoteliales, el reclutamiento de células inflamatorias en la pared arterial y la activación de factores locales vasculares. Se ha demostrado una respuesta inflamatoria en arterias de modelos animales de HTA. Este fenómeno se caracteriza por la expresión de citocinas (IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral, TNF), quimiocinas (proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular -1 (VCAM-1), y se ha relacionado con la activación del sistema del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células β activadas (sistema NF- $\kappa\beta$). Los mecanismos que conducen a esta respuesta inflamatoria involucran al estrés mecánico de la pared arterial y a los efectos pro-inflamatorios de factores humorales como la angiotensina II (León; Borges; de Armas, 2016).

La angiotensina II, además de regular el tono vascular, podría ejercer efectos pro-inflamatorios sobre la pared vascular. La angiotensina II induce la activación de NF- κ B desencadenando la producción de citocinas inflamatorias, promoviendo la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) seguida de la liberación de especies reactivas de oxígeno y reduce la vasodilatación dependiente del endotelio al disminuir la producción de NO (León; Borges; de Armas, 2016).

El incremento de PAS, la caída de la PAD y el incremento resultante en la presión de pulso se consideran una manifestación de la rigidez arterial. Los cambios estructurales en estas arterias rígidas incluyen fracturas en la elastina, proliferación del colágeno y depósito de calcio. Sin embargo, se ha planteado la posibilidad de que la rigidez arterial precede en la aparición de HTA. Curiosamente, la velocidad de la onda de pulso (una medida de la distensión de los vasos) se ha asociado con niveles circulantes de moléculas inflamatorias (IL-6, TNF- α), sugiriendo que la inflamación podría contribuir a la rigidez arterial (Vega, 2008).

Los niveles plasmáticos de algunas ***citocinas*** como TNF- α e IL-6, así como de algunas otras biomoléculas están aumentados en pacientes con HTA esencial sin enfermedad cardiovascular. La misma asociación ha sido observada en pacientes con prehipertensión (Fragoso; Sierra, 2013).

Las citocinas son proteínas que regulan la respuesta inmune y participan en las comunicaciones intercelulares formando una compleja red con sistemas de retroalimentación positivos y negativos que permiten aumentar la respuesta o disminuirla. El microambiente de las citocinas puede convertirse en pro-inflamatorio y propagar la inflamación de bajo grado, lo que contribuiría al daño vascular y a la afectación de órgano diana de la HTA. Por tanto, la producción de citocinas es uno de los mecanismos por los que la inflamación contribuye a la HTA (Fragoso; Sierra, 2013).

De las citocinas más importantes durante el proceso inflamatorio, se encuentra la IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 y el TNF- α (figura 14); el sistema cardiovascular es una diana para la acción de las citocinas mediadoras de la inflamación, además de ser un importante productor de estas. Las citocinas liberadas en la respuesta inflamatoria (fundamentalmente IL-6 y TNF- α) estimulan la producción de los reactantes de la fase aguda (marcadores de inflamación activa) como el fibrinógeno, la proteína C reactiva, la proteína sérica A-amiloide, el ácido siálico y la ceruloplasmina. Este incremento puede ser de hasta 1000 veces en respuesta rápida a la infección y otras situaciones de estrés metabólico como traumatismos, isquemia y quemaduras (Fragoso: Sierra, 2013).

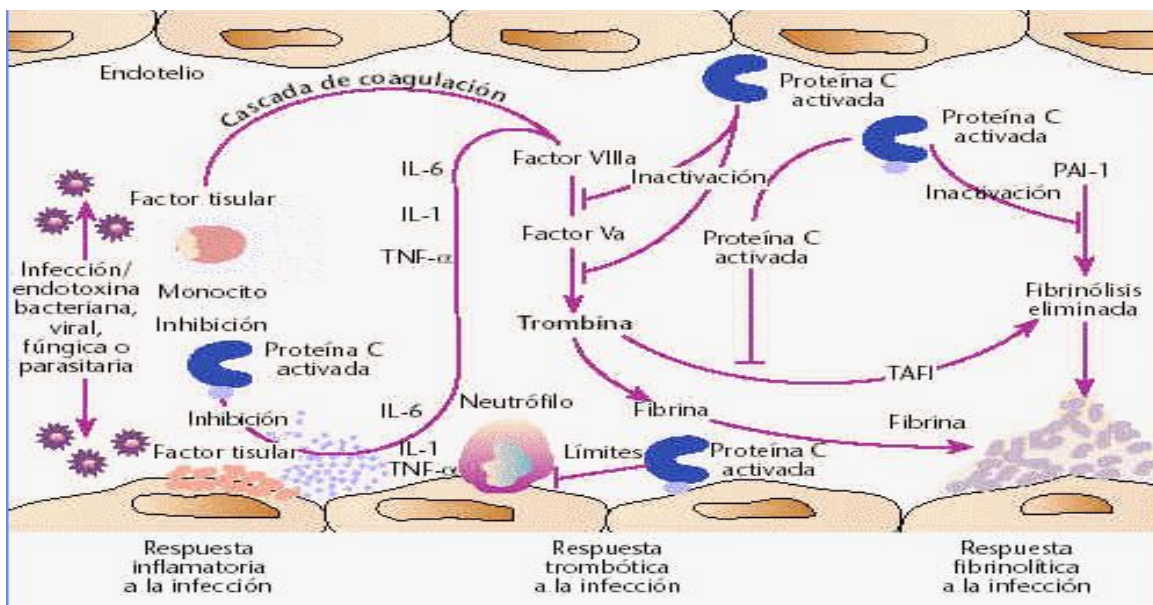


Figura 14. Citocinas involucradas en el proceso inflamatorio (Fragoso; Sierra, 2013).

Las citocinas son componentes fundamentales de la regulación de los linfocitos T y sus productos, siendo unas pro-inflamatorias (ej: IL 6, TNF- α) y otras antiinflamatorias (IL 10). Un ambiente rico en citocinas pro-inflamatorias promoverá la acumulación de células inmunes que producirán más citocinas inflamatorias y exacerbarán la cascada inflamatoria, lo que, en determinadas circunstancias, podría contribuir a los mecanismos que llevan a la HTA y al daño sobre órgano diana (Fragoso; Sierra, 2013).

2.5.2 PREVALENCIA

La prevalencia de la hipertensión en una población varía en función de determinados factores: franja de edad de la población considerada, sexo, situación socioeconómica, etnia y hábitat, metodología utilizada en la medida de la presión arterial, número de lecturas realizadas y límite elegido para diferenciar la normotensión de la hipertensión. La hipertensión afecta a entre el 20% y el 40% de los adultos en Latinoamérica y el Caribe, lo que representa alrededor de unas 250 millones de personas.

En México el estimado poblacional para 2017 por el Consejo Nacional de Población (CONAPO) es de 128 millones de habitantes, de los cuales 76.4 millones tendrán 20 años o más y una prevalencia de 31% de padecer HTA; el estimado global de población hipertensa para 2017 es de 22.8 millones y se estima una cifra similar de población prehipertensa (Figura 15) (Rosas-Peralta; Borrayo, 2018).



Figura 15. HTA en la población mexicana (Secretaría de Salud, 2016).

La hipertensión arterial representa en la actualidad un notable problema de salud pública en los países industrializados, no sólo por su trascendencia sanitaria sino también por su importancia desde el punto de vista social. La HTA es uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal, que son importantes causas de mortalidad en México (Secretaría de Salud, 2016).

Es importante tener en cuenta, además que la hipertensión puede no ser detectada durante varios años y que su primera manifestación puede ser la muerte por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, con las consecuencias sociosanitarias que ambas conllevan. Así pues, hemos de asumir que un buen control de la HTA podría evitar la mayor parte de las enfermedades cardiovasculares y que los 2 pilares fundamentales de dicho control son, sin duda, una detección adecuada y el óptimo cumplimiento del tratamiento pautado tanto higiénico-dietético como farmacológico (Secretaría de Salud, 2016).

2.5.2.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

La mayoría de los hipertensos son asintomáticos, aunque muy pocas veces pueden presentar cefaleas, disnea, mareos, dolor torácico, palpitaciones o hemorragias nasales. Como tal, estos síntomas no se pueden dejar pasar, sin embargo, tampoco se pueden considerar como indicativos de pre-hipertensión (Ibañez-Torales, s/a).

□ DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar a una persona como hipertensa se requiere de al menos dos valoraciones en diferentes ocasiones espaciadas entre sí por un tiempo prudencial de al menos un mes. Para realizar la medición de la PA se pueden utilizar dispositivos electrónicos, de mercurio y aneroides. Según la Organización mundial de la Salud (OMS) es mejor utilizar un aparato de uso manual (OMS, 2010).

Para detectar la HTA, es preciso medir la PA dos veces al día, preferiblemente por la mañana y por la tarde, se toman dos mediciones consecutivas con un intervalo de uno a dos minutos entre cada toma y la persona debe estar sentada durante la toma. Las tomas del primer día se descartan y para confirmar el diagnóstico se consideran las siguientes hasta los próximos 7 días (OMS, 2010).

2.5.3 TRATAMIENTOS PARA LA HIPERTENSIÓN

El objetivo en la reducción de la presión arterial es la obtención de cifras menores a 140/90 mm Hg, con un posible objetivo intermedio de PAS menor a 160 mmHg, sobre todo. Existen dos tipos de tratamientos que se les pueden recomendar a los pacientes: un tratamiento no farmacológico o el tratamiento farmacológico (Ibañez-Torales, s/a).

2.5.3.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Es el indicado para la mayor parte de las personas en una primera etapa y se refiere a modificaciones en el estilo de vida (NHBPEPPC, 2003). Todas las personas hipertensas deben recibir indicaciones de un médico sobre el tratamiento no-farmacológico por los siguientes motivos:

- ❖ Son efectivos para reducir las cifras de presión arterial en el paciente individual.
- ❖ Contribuyen a reducir la necesidad de usar medicamentos y maximizan la efectividad de estos.
- ❖ Inciden favorablemente sobre otros factores de riesgo.
- ❖ Tienen una excelente relación riesgo/beneficio.

Se ha comprobado la eficacia de las siguientes medidas en reducir la presión arterial (Ibañez-Torales, s/a):

- Reducción de peso: hay una clara relación entre hipertensión y obesidad. Una reducción de peso en pacientes con sobrepeso no sólo reduce las cifras de presión arterial, sino que incide igualmente en otros factores de riesgo asociados

como dislipidemia y diabetes, que son los de mayor prevalencia en las personas mayores.

- Evitar la ingesta excesiva de alcohol: la ingesta de más de 30 mL (1 onza) de etanol se asocia a resistencia al tratamiento antihipertensivo, así como a infarto cerebral.
- Evitar la ingesta excesiva de sal: una reducción en la ingesta de sodio, de tal manera que no se sobrepasen los 100 mmol/día, disminuirá significativamente los niveles de presión arterial, especialmente la sistólica, debido a la sensibilidad sódica que se observa en personas mayores.
- Realizar actividad física: la actividad física moderada puede reducir la presión arterial. En adultos mayores, se recomiendan ejercicios en los cuales no se dé una exagerada demanda energética y no se provoque marcado trauma articular.
- Cambios en la alimentación: Se **recomienda** la adopción de la denominada dieta DASH. Es un plan de comidas que consiste en una dieta rica en frutas y vegetales (9 a 12 porciones por día), productos lácteos bajos en grasas (2 a 3 porciones por día), reducida en grasa saturada ($\leq 7\%$ del total de las calorías) y en grasa total ($\leq 25\%$ del total de las calorías). Además, es rica en potasio y calcio. Esta dieta fue propuesta por el JNC-VII (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure por sus siglas en inglés) (NHPBPEPCC, 2003), gracias a un estudio realizado (Ibañez-Torales, s/a).

2.5.3.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Debe ser considerado en todas las personas en las cuales no se logran las reducciones deseadas en las cifras de presión arterial, con las modificaciones del estilo de vida.

Este tratamiento debe de ser individualizado por la gran heterogeneidad de la población hipertensa, se debe iniciar con la dosis mínima del fármaco y de ahí puede ir aumentando paulatinamente, se recomienda que el tratamiento sea sencillo y fácil de seguir, empleando el menor número de fármacos y de tomas diarias, así como que posea el menor número de interacciones y efectos adversos (Bragulat, 2001).

La utilización de las diversas familias de fármacos antihipertensivos propuesta por la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión debe basarse en varios parámetros, tales como el coste, presencia de enfermedades asociadas (Cuadro 3.), efectividad, efectos secundarios, tolerancia o impacto sobre la calidad de vida (Bragulat, 2001).

Cuadro 3. Principales indicaciones y contraindicaciones de las seis clases de fármacos antihipertensivos considerados como de primera línea (Bragulat, 2001).

CLASE DE FÁRMACO	INDICACIONES ESTABLECIDAS	POSIBLES INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES ESTABLECIDAS	POSIBLES CONTRAINDICACIONES
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Pacientes ancianos	Diabetes	Gota	Dislipemia Varones sexualmente activos Dislipemia
Bloqueadores beta	HTA sistólica Angina de esfuerzo Postinfarto Taquiarritmias	Insuficiencia cardíaca Embarazo	Asma y EPOC Bloqueo AV de segundo o tercer grado	Dislipemia
IECA	Insuficiencia cardíaca Disfunción ventricular izquierda Postinfarto Nefropatía diabética		Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	
Antagonistas del calcio	Angina Pacientes ancianos HTA sistólica	Enfermedad vascular periférica	Bloqueo AV de segundo o tercer grados*	Insuficiencia cardíaca congestiva*
Bloqueadores alfa	Hipertrofia de próstata	Intolerancia a la glucosa Dislipemia		Hipotensión ortostática
ARA II	Tos con IECA	Insuficiencia cardíaca	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	

Existen 6 clases principales de fármacos para el tratamiento de la HTA: diuréticos, bloqueantes alfa-adrenérgicos o alfabloqueantes, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de la angiotensina II (ARA II) (Bragulat, 2001).

- **DIURÉTICOS (D).**

Los diuréticos son los fármacos antihipertensivos más antiguos y siguen siendo uno de los grupos de mayor utilidad. Son eficaces, económicos y generalmente bien tolerados a dosis bajas. Son efectivos en la disminución tanto de la presión sistólica como la diastólica (Bragulat, 2001). Los fármacos diuréticos se clasifican en:

- ❖ *Diuréticos tiazídicos* (**Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida, Xipamida**): inhiben la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo distal.
- ❖ *Diuréticos de asa* (**Furosemida, Torasemida**): inhiben el transporte de sodio, potasio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle. Son los más potentes.
- ❖ *Diuréticos ahorradores de potasio* (**Amiloride, Triamterene y Espironolactona**): Amiloride y Triamterene: modifican la reabsorción de sodio en túbulo distal y túbulos colectores, mientras que espironolactona actúa inhibiendo el intercambio sodio/potasio inducido por la aldosterona en el túbulo distal.
- ❖ *Diuréticos osmóticos*: Provocan disminución de la reabsorción de agua, y por ello la disminución de reabsorción de sodio.

Los diuréticos producen asimismo un efecto vasodilatador, cuyo mecanismo no es bien conocido, aunque se le considera responsable del mantenimiento del efecto hipotensor a largo plazo (Bragulat, 2001)

- **BETABLOQUEADORES (βB).**

Son fármacos que han sido ampliamente utilizados en la práctica médica como antiarrítmicos y antianginosos, comprobándose posteriormente su efecto antihipertensivo. Los bloqueadores beta reducen la PA en pacientes hipertensos, aunque su mecanismo de acción no está claro, se ha implicado la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, y efectos sobre el sistema nervioso central (Bragulat, 2001).

El tratamiento con betabloqueantes debe comenzarse con dosis mínimas que se aumentarán lentamente durante varias semanas, con un control clínico estricto para detectar casos de empeoramiento (Bragulat, 2001). Los fármacos betabloqueantes pueden clasificarse en:

- A. *Cardioselectivos*: Atenolol, Acebutolol (ASI), Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol.
- B. *No Cardioselectivos*: Carteolol, Nadolol, Oxprenolol, Propranolol, Sotalol.
- C. *Bloqueantes alfa y beta*: Carvedilol, Labetalol.

- **BLOQUEANTES / ANTAGONISTAS DE CALCIO (BC).**

Cuadro 4. Antagonistas de calcio (Bragulat, 2001).

Dihidropiridinas Amlodipino Barnidipino Felodipino Isradipino Lacidipino Lercanidipino Nicardipino Nifedipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino
Fenilalquilaminas Verapamilo
Benzotiazepinas Diltiazem

Al igual que los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio son fármacos inicialmente empleados para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, que posteriormente ampliaron su campo de acción al de la HTA, gracias a sus propiedades hipotensoras, existen tres grupos principales de antagonistas del calcio (cuadro 4): las fenilalquilaminas (verapamilo), las benzodiazepinas (diltiazem) y las dihidropiridinas (nifedipino) (Bragulat, 2001).

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales del calcio dependientes del potencial de membrana y en el consecuente bloqueo de la entrada de calcio al interior de la célula. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolares condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de PA. Producen vasodilatación

coronaria. Asimismo, tienen un efecto cronotrópico e inotrópico negativos *in vitro* (Tamargo; Caballero; Gómez, 2006).

- **INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA).**

Cuadro 5. Principales fármacos IECA (Bragulat, 2001)

IECA Benazepril Captopril Cilazapril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Quinapril Ramipril Spirapril Trandolapril Zofenopril
--

El mecanismo de acción de los IECA (Cuadro 5) es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I. Si su efecto hipotensor es debido fundamentalmente a su acción sobre la angiotensina II circulante o sobre la generada a nivel tisular es todavía una incógnita (Bragulat, 2001).

Los IECA son actualmente considerados fármacos de primer orden en el tratamiento de la HTA y han demostrado su capacidad de prevenir episodios cardiovasculares en pacientes hipertensos no complicados.

Una de las mayores ventajas que poseen los IECA es que pueden administrarse de manera segura en la mayoría de las situaciones en las que la HTA va acompañada de otras enfermedades asociadas (Bragulat, 2001).

Los IECA pueden clasificarse en función del ligando presente que le confiere propiedades farmacocinéticas diferentes: los que poseen grupo sulfhidrilo (captopril) poseen una vida media corta ya que se oxidan con facilidad, y presentan reacciones adversas que les son propias y no ocurren en los otros grupos en los que el grupo sulfhidrilo fue sustituido por un grupo carboxilo (enalapril) o por un grupo fosforilo (fosinopril), por lo que se pueden clasificar en (Bragulat, 2001):

- ❖ **Grupo sulfhidrilo:** Captopril.
- ❖ **Grupo carboxilo:** Enalapril. Lisinopril, Quinapril.
- ❖ **Grupo fosforilo:** Fosinopril, Perindopril.

- **BLOQUEANTES ALFA**

El único bloqueador alfa que es útil en el tratamiento de la HTA es actualmente la doxazosina, que actúa bloqueando específicamente los receptores alfa 1-postsinápticos (Figura 16). Tiene la ventaja de producir un descenso del cLDL y de los triglicéridos y un aumento del cHDL, así como de mejorar la resistencia a la insulina y la sintomatología debida a la hiperplasia benigna de próstata (Daskalopoulou y col., 2015).

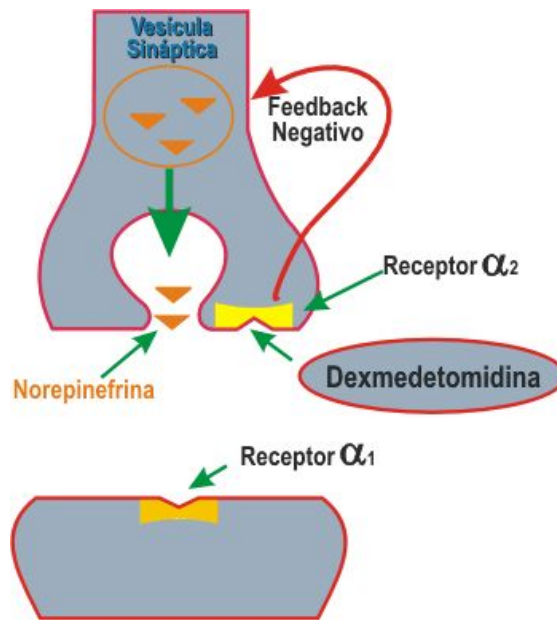


Figura 16. Mecanismo de acción de los bloqueadores alfa (Gerez, 2015).

La principal desventaja de la utilización de la doxazosina es la aparición del «síndrome de la primera dosis» consistente en un descenso brusco de la PA con hipotensión ortostática y en algunos casos síncope, al inicio del tratamiento o después de aumentos bruscos de la dosis. Este efecto aparece especialmente en ancianos y en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica y puede ser peligroso en pacientes con enfermedad isquémica cerebral y coronaria y puede minimizarse iniciando la terapia a dosis muy bajas en el momento de acostarse y empleando la dosis con extrema prudencia (Bragulat, 2001).

- **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (ARA II)**

Son fármacos que producen, al igual que los IECA, un bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante el antagonismo específico del receptor AT₁ de la angiotensina II. Al primer antagonista del receptor AT₁ descubierto, el losartán, le han seguido la aparición de otras moléculas como valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y eprosartán (Bragulat, 2001).

En pacientes hipertensos, los ARA II disminuyen las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. Su efecto antihipertensivo depende de los valores tensionales previos al tratamiento; es tanto más marcado cuanto mayor sean éstos (Tamargo; Caballero; Gómez, 2006).

2.5.3.3 TRATAMIENTO COMBINADO

A través del seguimiento del uso de un medicamento para HTA, se puede observar si éste no es efectivo para normalizar la PA, siendo así, se puede optar por alguna de las siguientes conductas:

- 01.** Aumentar la dosis hasta la máxima recomendada.
- 02.** Sustituirlo por otro con diferente mecanismo de acción.
- 03.** *Adicionar una segunda droga, y usar ambas en dosis medias.*

Actualmente se prefiere la última opción, ya que disminuye la frecuencia de efectos colaterales y se obtienen efectos aditivos hipotensores. En las Recomendaciones Canadienses del Programa de Educación de la Hipertensión (Daskalopoulou y col., 2015) se sugieren las combinaciones de fármacos que se observan en el cuadro 6.

Cuadro 6. Combinaciones dobles útiles (Daskalopoulou y col., 2015).

Para efecto hipotensor aditivo combine un agente de columna 1 con cualesquiera de columna 2	
Columna 1	Columna 2
<ul style="list-style-type: none"> • Diuretico tiazídico • BC de acción prolongada* 	<ul style="list-style-type: none"> • BB • IECA • ARA
*Precaución cuando se utiliza un BC no dihidropiridínico de acción prolongada con un BB	

La Sociedad Europea de Hipertensión (ESH, 2003) propone las combinaciones que se pueden observar en la figura 17.

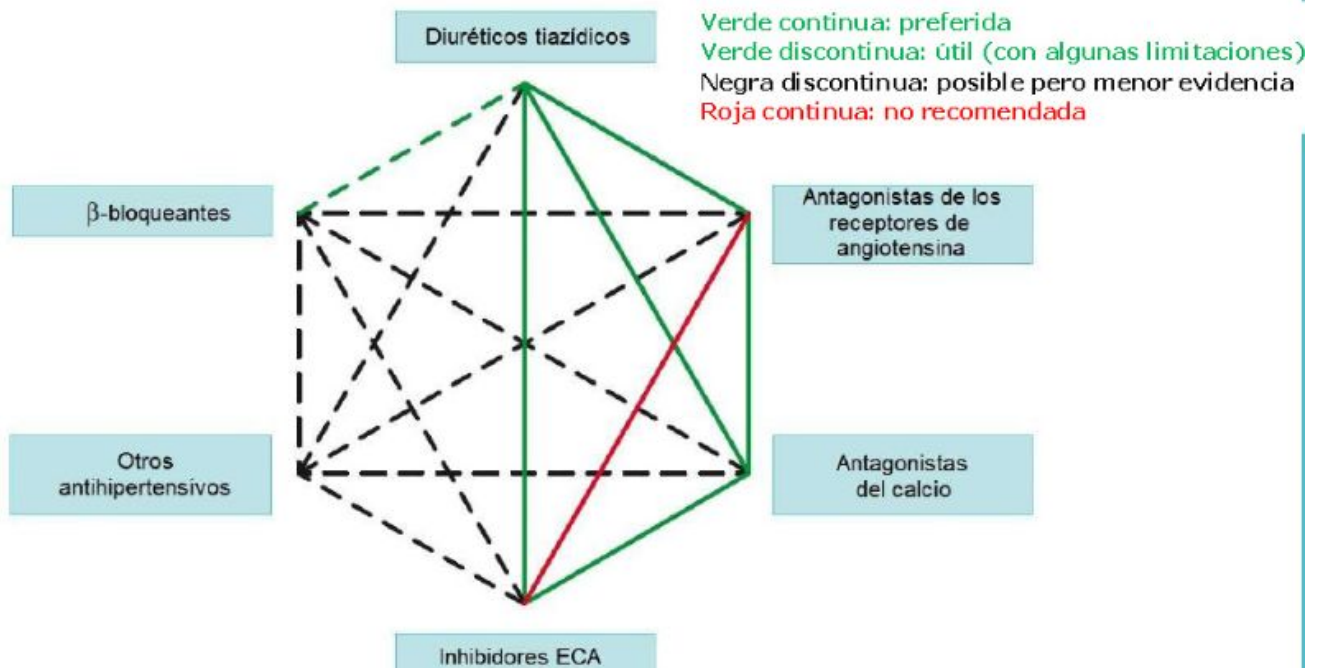


Figura 17. Combinaciones posibles de antihipertensivos (Mancía, 2013).

En el caso de no realizar combinaciones de fármacos hipotensores, se puede hacer una sustitución del medicamento, en este caso también se generan algunas recomendaciones antes de comenzar el nuevo tratamiento:

- ❑ Si se sustituye un diurético por IECA debe dejarse un intervalo sin medicación de 72 horas.
- ❑ Si se sustituye un betabloqueante debe reducirse lentamente su dosis, para eliminarlo en 7 a 10 días.
- ❑ Si se cambia una Droga de Acción Central (DAC) no es conveniente hacerlo por betabloqueante (Echeverría; Riondet, 2010).

3. HIPÓTESIS

Se ha visto que el uso de terapias antihipertensivas, ayuda a modificar la respuesta vascular, por lo tanto el uso de un tratamiento farmacológico individual y combinado modificará la reactividad vascular a Angiotensina II y Noradrenalina y la expresión de los factores pro-inflamatorios IL-6 y TNF- α en las ratas SHR.

4. OBJETIVO

Determinar el efecto del tratamiento farmacológico combinado sobre la reactividad vascular a Angiotensina II y Noradrenalina, así como la expresión de factores pro-inflamatorios, mediante técnicas funcionales y moleculares, para identificar posibles biomarcadores de seguimiento en la Hipertensión Arterial.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES.

- Medir de la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca a través del modelo *Tail-Cuff* en la rata espontáneamente hipertensa (SHR) antes y después de los tratamientos farmacológicos.
- Realizar curvas concentración-respuesta a Ang II y NA en las ratas SHR antes y después de los tratamientos farmacológicos.
- Determinar la expresión de ARNm de IL-6 y TNF- α mediante PCR en tiempo real en la aorta de rata SHR.
- Realizar la búsqueda bibliográfica correspondiente a los temas y técnicas usadas durante el proyecto.

5. MATERIAL Y METODOLOGÍA.

5.1 ANIMALES

Se utilizaron 36 ratas macho SHR y 6 ratas Wistar Kyoto (WKY) de aproximadamente 6-10 meses de edad (ambos grupos), con un peso entre 200-300 g y alimentadas con una dieta balanceada de la marca Rat Chow y agua *ad libitum*. Los animales se alojaron en cajas de acrílico (32x47x20cm) en el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán bajo las condiciones adecuadas.

Las ratas SHR fueron organizadas en 6 grupos diferentes de 6 ratas, mientras que las WK formaron un solo grupo (Tabla 1). Un grupo de WKY y otro de SHR no se les administró nada, mientras que a los otros cinco se les administró: lisinopril, valsartán, nebivolol, combinado 1 (Nebivolol/Valsartán) y combinado 2 (Nebivolol/Lisinopril) en las dosis indicadas en la tabla 1.

Tabla 1. Tratamiento y dosis para los distintos lotes utilizados.

Animales	Tratamiento	Dosis
6 ratas WKY	Sin Tx	X
6 ratas SHR	Sin Tx	X
6 ratas SHR	Valsartán	8 mg/Kg
6 ratas SHR	Lisinopril	1 mg/Kg
6 ratas SHR	Nebivolol	0.036 mg/Kg
6 ratas SHR	Combinado 1 (Nebivolol/Valsartán)	0.074/1.142 mg/Kg
6 ratas SHR	Combinado 2 (Nebivolol/Lisinopril)	0.0552/0.6046 mg/Kg

Los tratamientos se administraron diariamente durante 5 días por vía I.M. en un

volumen de vehículo de 0.1 mL. Posteriormente se realizó la medición de la PA final de cada tratamiento.

5.2 MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

Se determinaron los valores de PAS y PAD de las ratas SHR así como de las normotensas (WK), de manera no invasiva, a través de la técnica **Tail-Cuff** por triplicado al inicio y al final de cada tratamiento (cuadro 7). Gracias a este método se pueden realizar mediciones repetidas de la PA durante todo el tratamiento. Finalmente se realizó la eutanasia de los animales para obtener la aorta torácica con ayuda de pinzas y tijeras quirúrgicas, siendo cuidadosos de no dañar el tejido; una vez extraída la aorta se colocaron en solución de Krebs, en donde se retiró el tejido conectivo adyacente y se generaron cortes transversales de 3-5 mm para proseguir con las evaluaciones de la reactividad vascular.

Cuadro 7. Descripción de toma de presión por técnica *Tail-cuff*.

Técnica *Tail- cuff* o Técnica indirecta.

Esta técnica permite mediciones repetidas en varios animales, se pueden realizar mediciones fiables si las condiciones durante la medición son estrictamente controladas. Todos los sistemas indirectos requieren el uso de un *brazalete o manguito* de presión para ocluir el flujo sanguíneo en un apéndice, en el caso de la rata la cola es el apéndice más conveniente para ocluir el flujo sanguíneo arterial. Se coloca el manguito inflable en la porción proximal de la cola y la presión en el manguito neumático que está conectado a un sistema computarizado, se eleva por encima de la presión sistólica y luego se libera lentamente. Cabe señalar que es absolutamente esencial un sistema de calentamiento que favorezca la vasodilatación periférica de las ratas, antes de realizar la medición.

5.3 PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN DE KREBS.

La solución de Krebs es aquella que se utiliza para mantener al tejido vivo, después de ser extraído, esta solución es utilizada en la determinación de la reactividad vascular (5.4) para que el tejido mantenga sus propiedades como si se encontrará dentro del

organismo. Esta solución se prepara con base en la cantidad (litros) que se requiera, durante la experimentación, en cada determinación se prepararon 2 L de esta solución siguiendo las cantidades indicadas en la tabla 2.

Tabla 2. Reactivos y cantidad para la preparación de la solución de Krebs.

REACTIVOS	CANTIDAD PARA 2 L DE SOL. (g)
NaCl	13.8
Dextrosa	4.2
NaHCO ₃	4.2
KCl	0.7
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0.58
KH ₂ PO ₄	0.32
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.74
Ca-Na-EDTA	0.02

La preparación se basó en utilizar la cantidad indicada en la tabla 2 de cada reactivo, que se disolvía en un poco de agua destilada con ayuda de un agitador magnético y posteriormente se añadía a un matraz bola volumétrico de 2 L. Cada reactivo se añadió en el orden presentado en la tabla 2, colocando hasta el final CaCl₂·2H₂O/Ca-Na-EDTA juntos. Una vez colocados todos los reactivos en el matraz volumétrico, se añadió agua destilada hasta la marca de los dos litros, manteniéndose en agitación.

5.4 OBTENCIÓN DEL TEJIDO

Las ratas utilizadas en este proyecto fueron sacrificadas utilizando éter y una cámara de vidrio cerrada. Una vez realizada la eutanasia se colocó el cadáver sobre una

superficie previamente esterilizada con etanol al 70%, utilizando tijeras y pinzas se abrió la caja torácica retirando las costillas y así facilitando la extracción del tejido. La aorta fue retirada con ayuda de pinzas y tijeras de disección más finas para no lastimar el tejido, ésta se colocó en una caja petri con solución de Krebs para evitar su muerte.

Una vez colocada la aorta en la caja petri se le colocó una manguera con carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂) y se retiró el exceso de tejido conectivo con ayuda de unas tijeras de disección finas, una vez retirado todo el tejido conectivo, se cortó el anillo aórtico en 3 pedazos de aproximadamente 3-5 mm. El anillo aórtico sobrante se colocó en un tubo Eppendorf con solución de ARN later y se refrigeró. Los cadáveres se envolvieron en papel y se colocaron en bolsas de plástico, depositándolos en un congelador para su posterior incineración.

5.5 DETERMINACIÓN DE LA REACTIVIDAD VASCULAR.

Los anillos aórticos de 3-5 mm se colocaron en cámaras para órgano aislado (10 mL) con solución fisiológica de Krebs (tabla 2). La solución en las cámaras se mantuvo entre 36-37° C y se burbujeó con gas carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂). Para registrar la tensión, los anillos aórticos fueron fijados con dos ganchos de acero inoxidable que se introdujeron en la luz de cada anillo aórtico. Uno de los ganchos se amarró con un hilo fijándose al fondo de la cámara y el otro se amarró a un transductor de fuerza conectado a una unidad de adquisición de datos de la marca BIOPAC. Bajo una tensión inicial de 3 g de fuerza y lavados cada 15 minutos durante una hora con la solución Krebs, cada anillo aórtico se contrajo con Ang II y con NA en una concentración máxima de [10⁻⁵ para ambos] y una concentración mínima de [10⁻⁸ y 10⁻¹⁰ respectivamente]. Los péptidos fueron añadidos de manera creciente hasta obtener la respuesta máxima, esta metodología se resume en el diagrama 1.

5.6 METODOLOGÍA PARA RT-PCR.

5.6.1 Selección de primers.

Los oligos seleccionados para este protocolo se obtuvieron a partir del kit utilizado.

Tabla 3. Secuencia y tamaño de producto de los primers de IL-6 y TNF- α .

OLIGO	FORWARD (5'-3')	REVERSE (3'-5')
IL-6	GAAATACAAAGAAATGATGGATGCT	TTCAAGATGAGTTGGATGGTC T
TNF- α	CACCACGCTCTTCTGTCTACT	AGTGATCTGAGTGTGAGGGTC

5.6.2. Extracción de ARN.

El ARN se obtuvo a partir del método de trizol, en éste, se homogeneiza el tejido añadiendo 1 mL de Trizol (TRI-Reagent) durante 5 minutos a temperatura ambiente en un tubo Eppendorf, el homogeneizado se resuspendió utilizando la punta de una pipeta. Se incubó durante 5 min de 15 a 30° C.

Se agregaron 200 μ L de cloroformo por cada mL de Trizol usado, se agitó el tubo durante 15 segundos e incubó por 6 min de 15 a 30°C. Se centrifugó a 10 000 rpm durante 15 min a 4°C. Posteriormente se extrajo la fase inorgánica y se agregó a un tubo eppendorf nuevo que tenía 0.5 mL de alcohol isopropílico.

Se mezcló y dejó precipitar por 10 minutos a temperatura ambiente para posteriormente centrifugar a 14 000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Se removió el sobrenadante y se agregó 2 mL de etanol al 70%/ Agua tratada con DEPC. Se mezcló bien y centrifugó a 14 000 rpm durante 10 min a 4°C.

Finalmente se extrajo el sobrenadante e invirtió el tubo sobre una toalla de papel

(durante algunos minutos) para retirar el exceso de etanol, se dejó secar la pastilla durante unos minutos y se disolvió en 10 μ L de solución ARN Secure por incubación a 60 °C por 10 minutos, se tomó una alícuota para determinar la absorbancia a 260 y 280 nm.

5.6.4 Reacción de la transcriptasa reversa y PCR

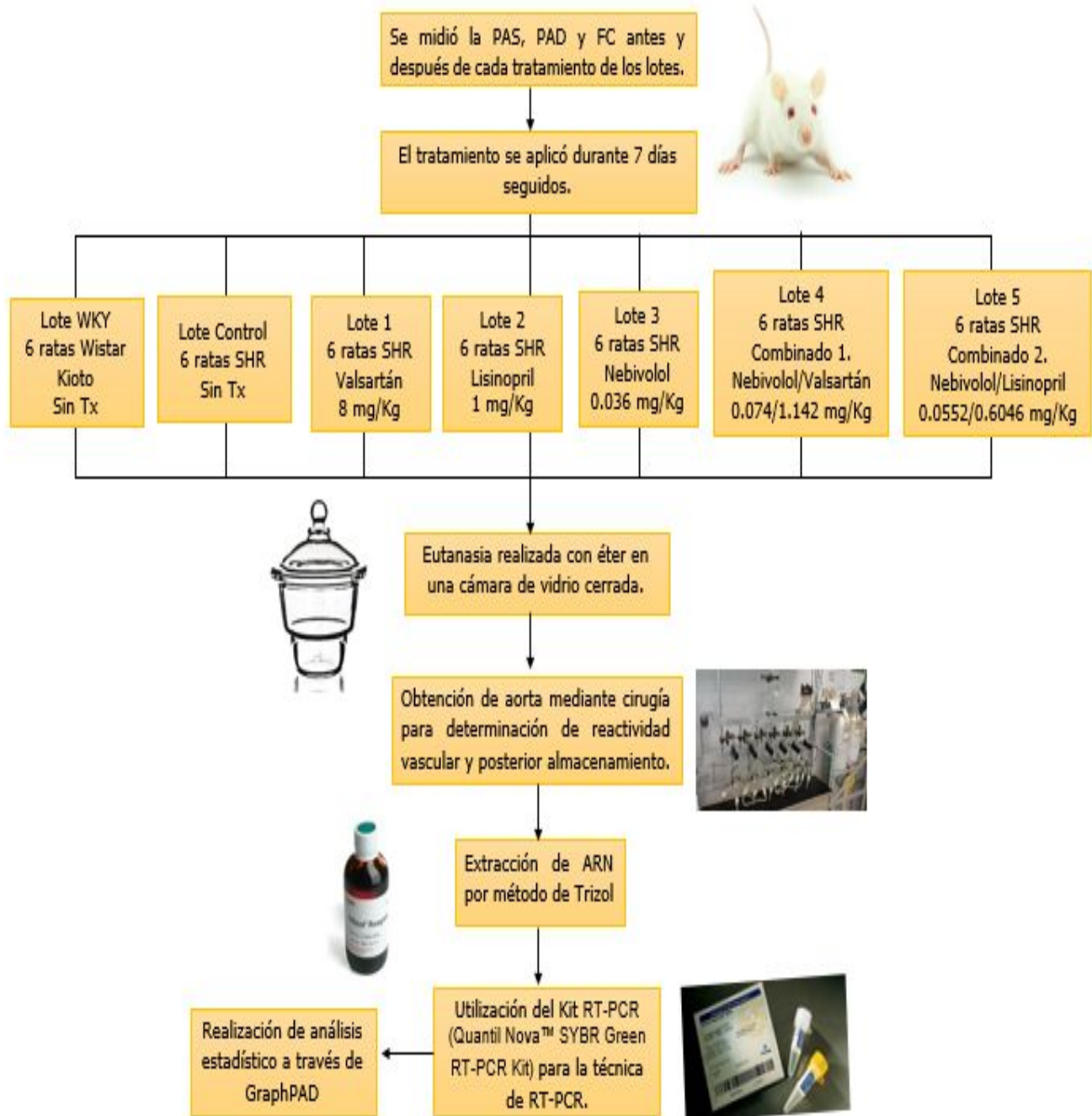
La síntesis de ADN de cadena complementaria se llevó a cabo con un kit de RT-PCR (Quantil Nova™ SYBR Green RT-PCR Kit), la reacción se obtuvo añadiendo 20 μ L del mix de reacción de la siguiente forma: retrotranscripción, 50°C por 10 min; incubación, 95°C por 2 min; desnaturalización, 95°C por 5 seg¹, alineación, 60°C por 10 seg¹. Según la metodología sugerida por el fabricante.

Las temperaturas fueron variables para la alineación de cada uno de los primers, quedando de la siguiente manera: TNF- α 62°C e IL-6 56°C.

5.7 Análisis Estadístico

Para ello se tomaron diferencias estadísticas significativas con una $p < 0.05$ mediante la prueba de ANOVA. El software utilizado para la elaboración de la estadística y las gráficas fueron Excel 2013 y GraphPad Prism 8.1.2.

5.8 DISEÑO EXPERIMENTAL



6. RESULTADOS.

6.1 RESULTADOS DE TOMA DE PRESIÓN INICIALES Y FINALES.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos durante la toma de presión inicial y final de cada uno de los lotes.

Tabla 4. Promedios de PAS, PAD y FC de los lotes utilizados antes de los tratamientos farmacológicos.

LOTE	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (lat/min)
WK	120.6 *	87.78 *	334.87 *
SHR	163.13	116.61	413.12
Valsartán	162	101.52	358.76
Lisinopril	162.38	113.71	395.24
Nebivolol	155.04	86.87 *	330.24 *
Vals-Neb	148.83	104.75	376.49
Lis-Neb	130.04 *	108.79	375.01

n= 6 ANOVA de 1 vía, prueba de Tukey *P<0.05 vs SHR

En la tabla 4 se presentan los valores promedio de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca medidos en los grupos Wistar Kyoto, SHR y lotes tratados. Los resultados de las presiones son antes de los Tx farmacológicos, se observa que la PA en la ratas WKY es menor en forma significativa en comparación con los lotes de ratas SHR.

Tabla 5. Promedios de PAS, PAD y FC de los lotes utilizados después de los tratamientos farmacológico.

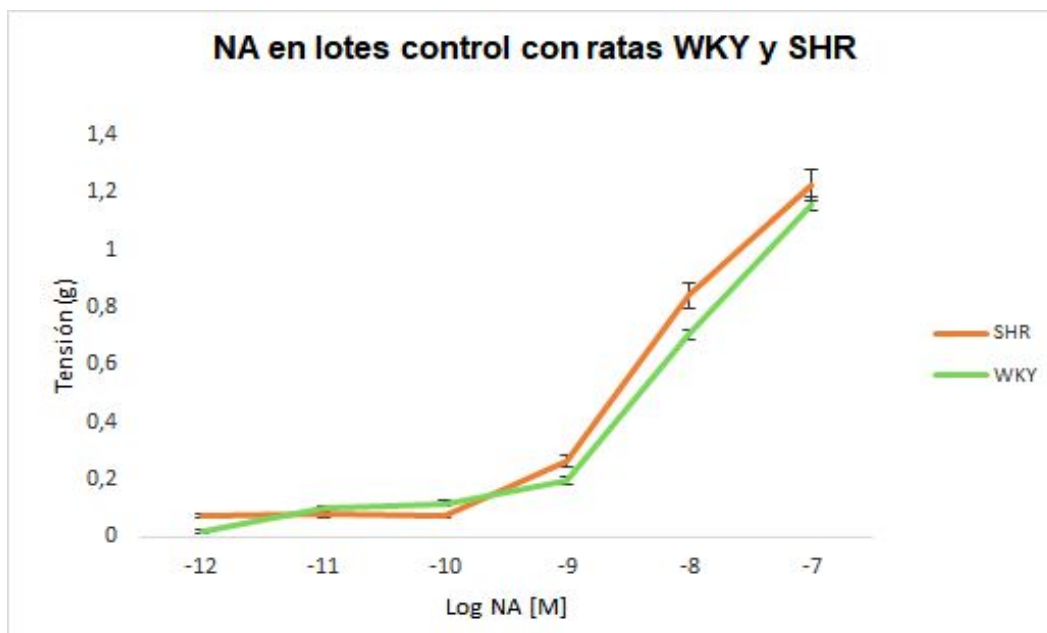
LOTE	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (lat/min)
WK	120.6 *	87.78 *	334.87 *
SHR	163.13	116.61	413.12
Valsartán	120.70 *	82.92 *	334.16 *
Lisinopril	120.01 *	83.01 *	368.66
Nebivolol	126.89	84.31 *	316.11 *
Vals-Neb	119.85 *	88.88 *	356.33
Lis-Neb	118.55 *	81.45 *	357.92

N=6 ANOVA de 1 vía, prueba de Tukey *P<0.05 vs SHR

En la tabla 5 se presentan los valores de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca medidos en los grupos Wistar Kyoto, SHR y lotes tratados. Los resultados de las presiones son después de los Tx farmacológicos, se observa que en la ratas WKY así como en las ratas que fueron administradas con algún Tx farmacológico la PA disminuyó significativamente, comparada con el lote control SHR.

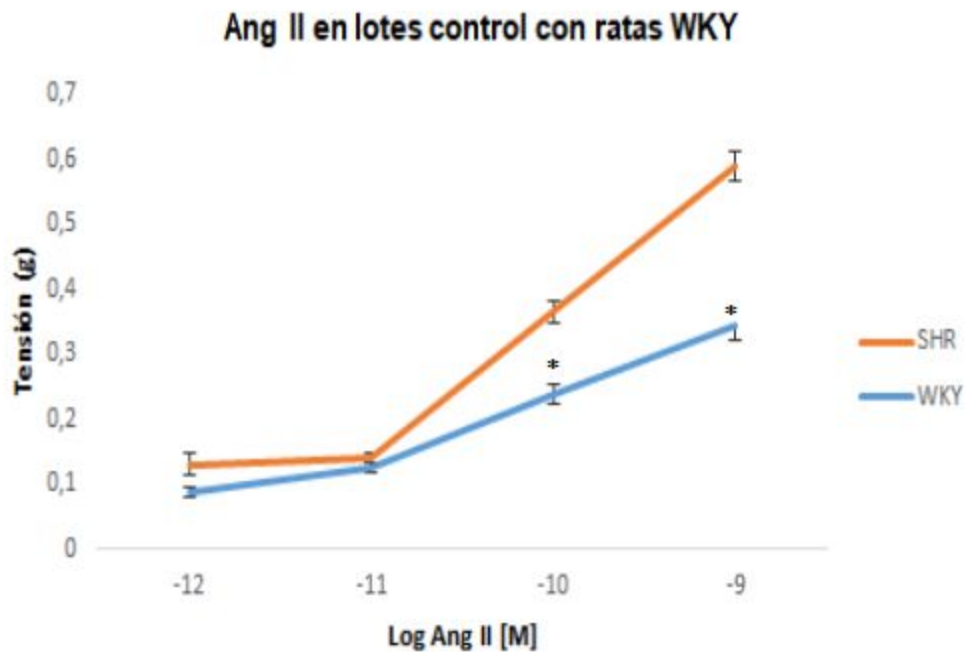
Los lotes WKY y SHR al ser lotes control no se les administró ningún fármaco antihipertensivo, es por ese motivo que los resultados no varían.

6.2 RESULTADOS DE REACTIVIDAD VASCULAR.



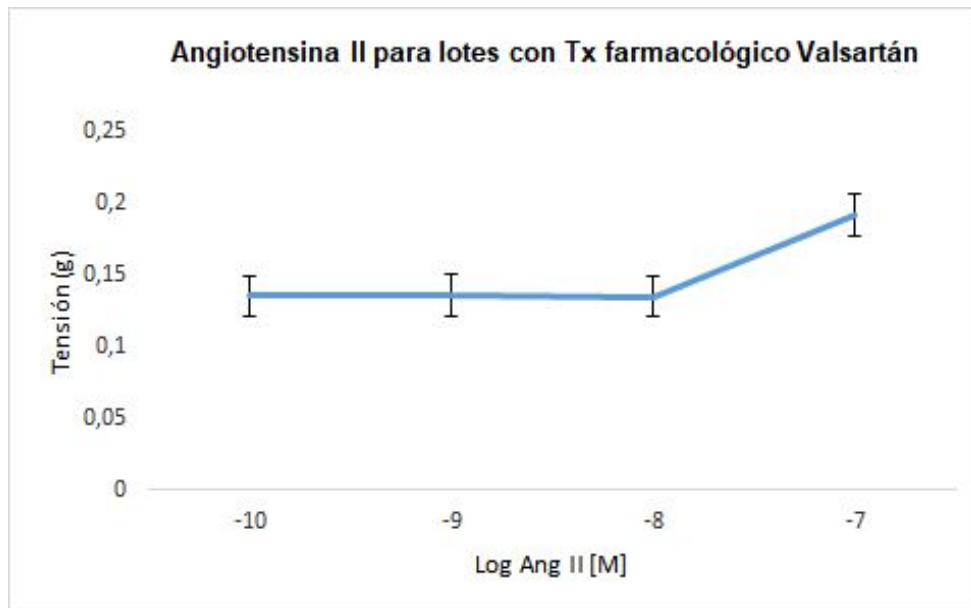
Gráfica 1. Curva NA para lotes control WKY y SHR n= 6 ANOVA de 2 vías, prueba de Tukey *P<0.05 vs SHR (P<0.16)

En la gráfica 1 se muestra la reactividad vascular a Noradrenalina en la rata SHR y WKY sin tratamiento farmacológico, además se observa que la reactividad vascular entre ambos grupos no presenta diferencia significativa con curvas muy parecidas.

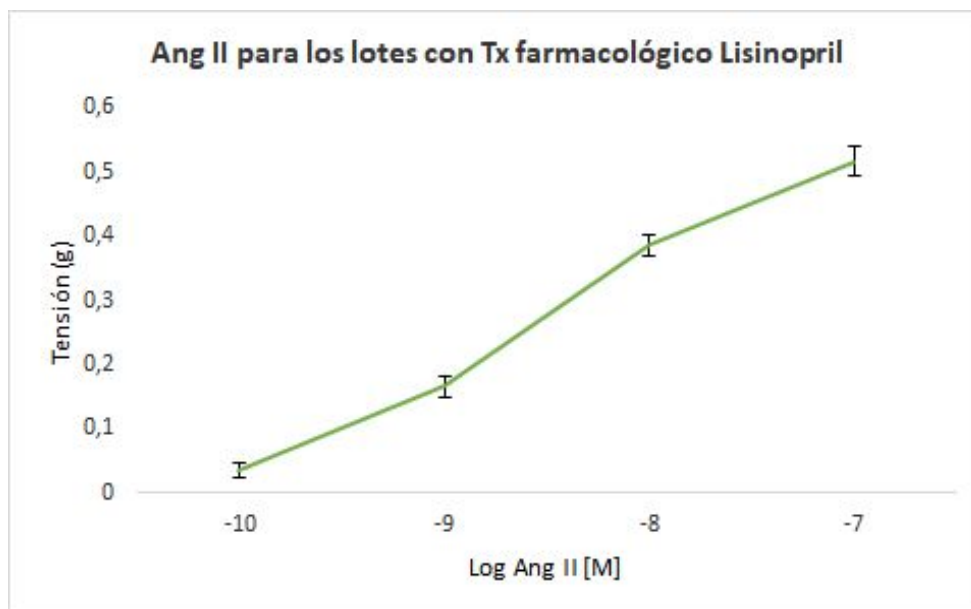


Gráfica 2. Curva Ang II para lotes control WKY y SHR n= 6 ANOVA de 2 vías, prueba de Tukey. *P<0.05 vs SHR (P<0.02)

En la gráfica 2 se muestra la reactividad vascular a Angiotensina II en la rata SHR y WKY sin tratamiento farmacológico, además se observa que la reactividad vascular en las ratas WKY es menor de manera significativa.

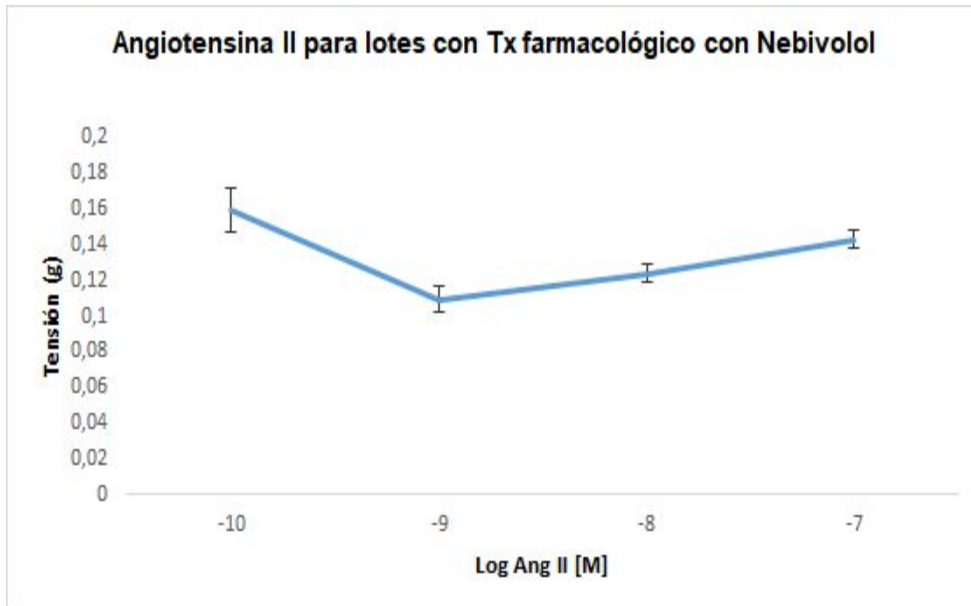


Gráfica 3. Curva Ang II para lote 1. tratado con Valsartán (8 mg/Kg) en ratas SHR.
 En la gráfica 3 se muestra la reactividad vascular a Angiotensina II en la rata SHR tratada con Valsartán.



Gráfica 4. Curva Ang II para lote 2. tratado con Lisinopril (1 mg/Kg) en ratas SHR.
 En la gráfica 4 se muestra la reactividad vascular a Angiotensina II en la rata SHR

tratada con Lisinopril.

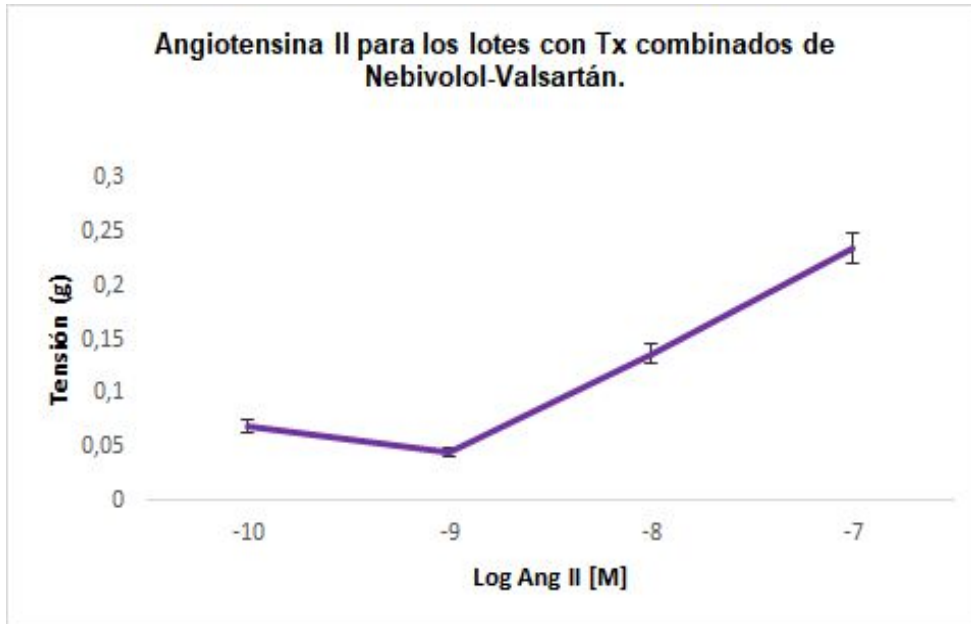


Gráfica 5. Curva Ang II para lote 3. tratado con Nebivolol (0.036 mg/Kg) en ratas SHR. En la gráfica 5 se muestra la reactividad vascular a Angiotensina II en la rata SHR tratada con Nebivolol.

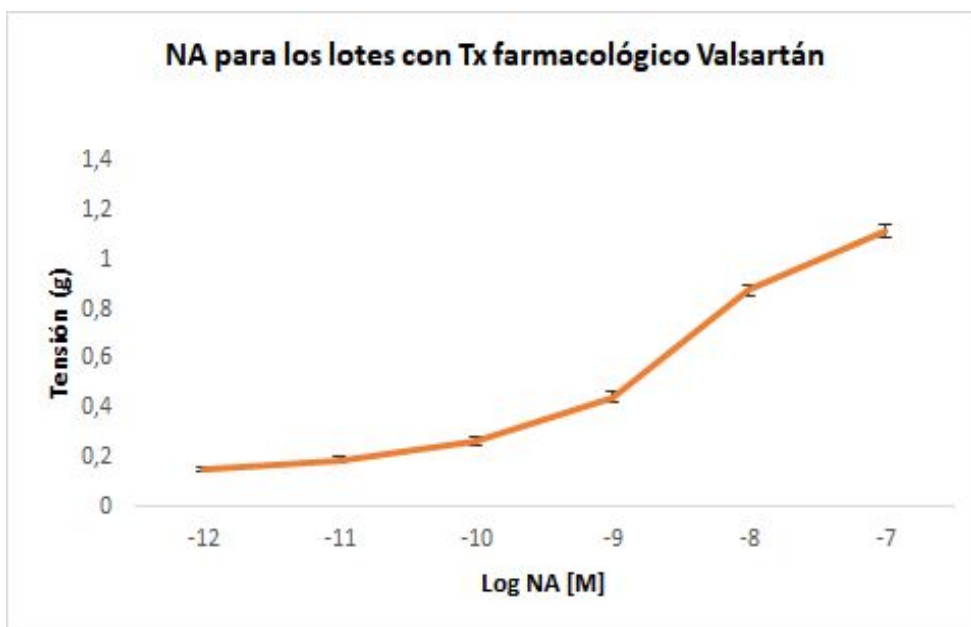


Gráfica 6. Curva Ang II para lote 4. tratado con Nebivolol-Lisinopril (0.0552/0.6046 mg/Kg) en ratas SHR. En la gráfica 6 se muestra la reactividad vascular a Angiotensina II en la rata SHR tratada con tratamiento combinado de

Nebivolol-Lisinopril.

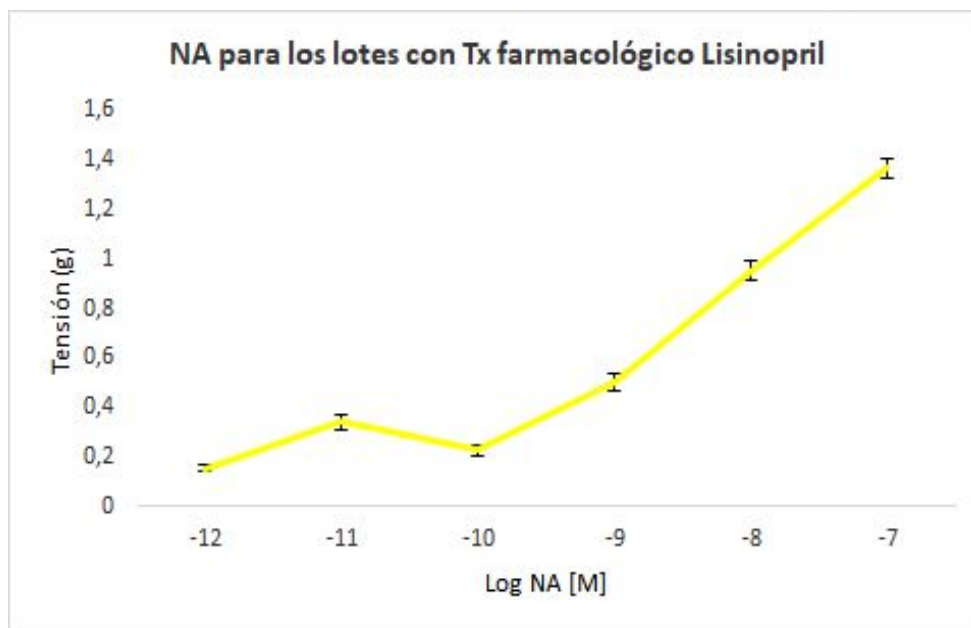


Gráfica 7. Curva Ang II para lote 5. tratado con Nebivolol-Valsartán (0.074/1.142 mg/Kg) en ratas SHR. En la gráfica 7 se muestra la reactividad vascular a Angiotensina II en la rata SHR tratada con tratamiento combinado de Nebivolol-Valsartán.



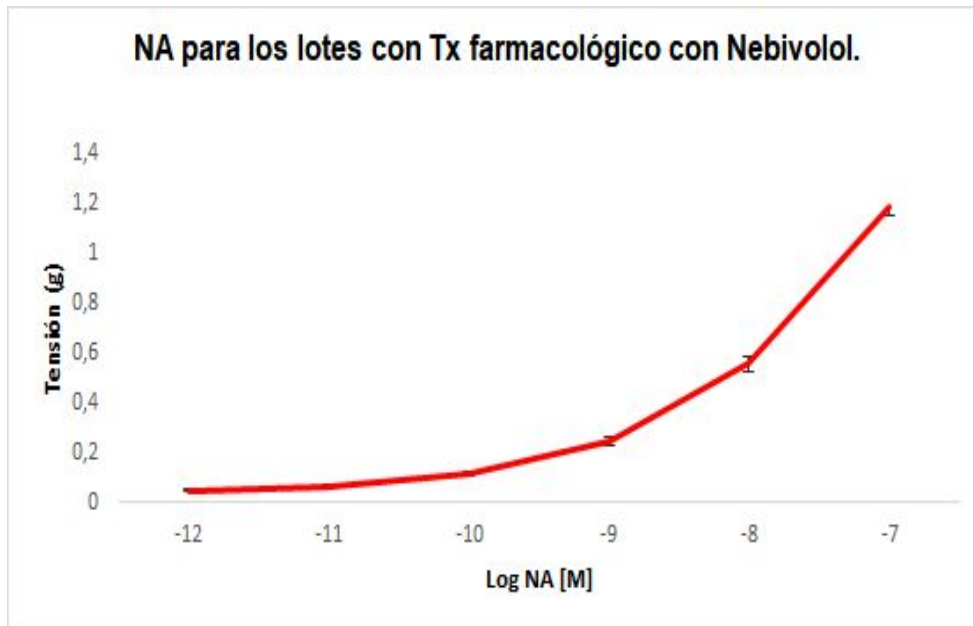
Gráfica 8. Curva NA para lote 1. tratado con Valsartán (8 mg/Kg) en ratas SHR.

En la gráfica 8 se muestra la reactividad vascular de Noradrenalina en la rata SHR tratada con tratamiento de Valsartán.

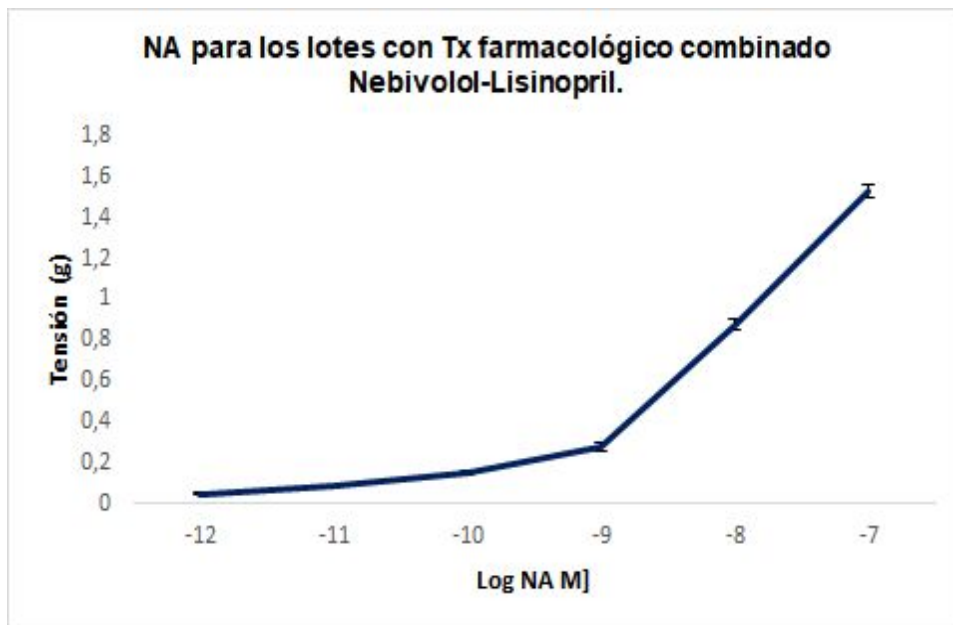


Gráfica 9. Curva NA para lote 2. tratado con Lisinopril (1 mg/Kg) en ratas SHR.

En la gráfica 9 se muestra la reactividad vascular de Noradrenalina en la rata SHR tratada con tratamiento de Lisinopril.

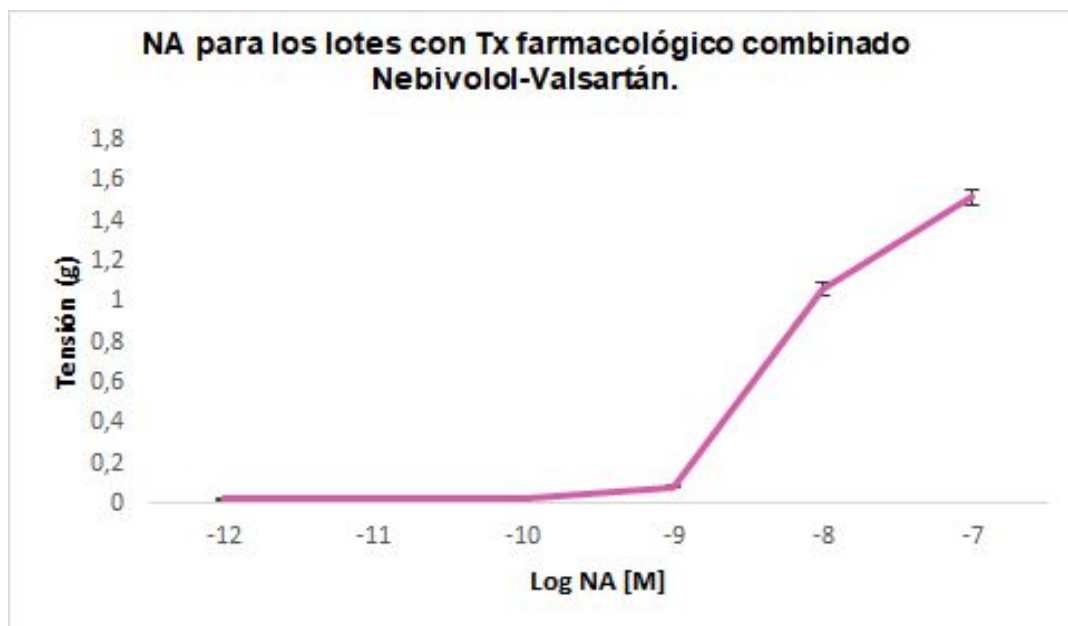


Gráfica 10. Curva NA para lote 3. tratado con Nebivolol (0.036 mg/Kg) en ratas SHR. En la gráfica 10 se muestra la reactividad vascular de Noradrenalina en la rata SHR tratada con tratamiento de Nebivolol,

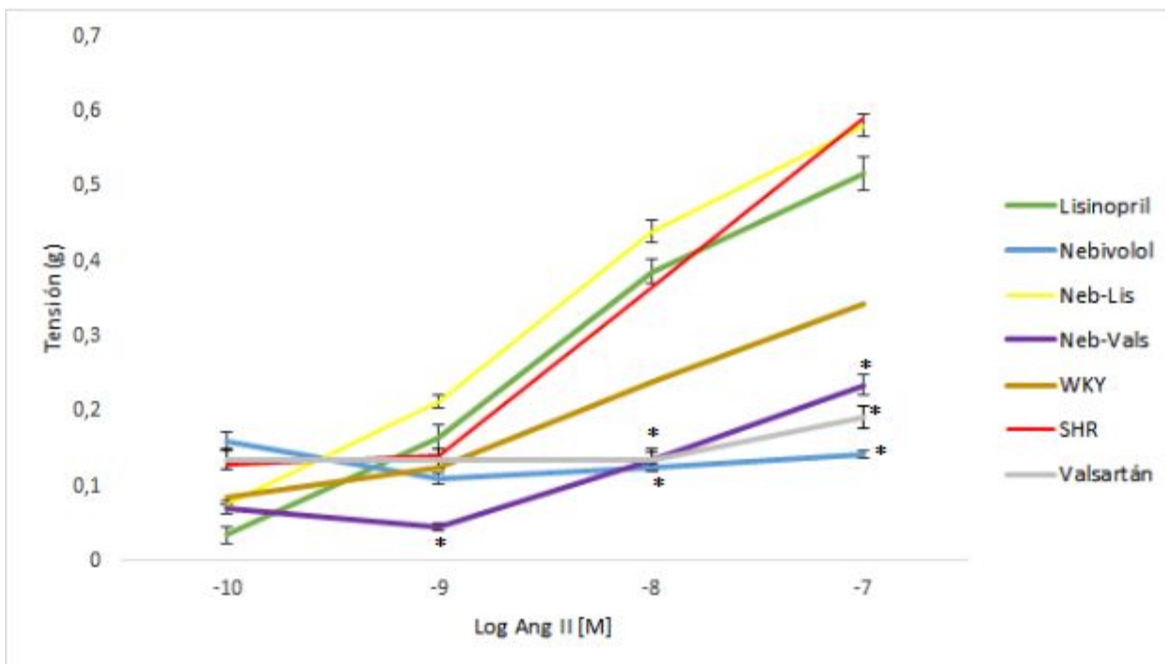


Gráfica 11. Curva NA para lote 4. tratado con Nebivolol-Lisinopril (0.0552/0.6046

mg/Kg) en ratas SHR. En la gráfica 11 se muestra la reactividad vascular de Noradrenalina en la rata SHR tratada con tratamiento combinado Nebivolol-Lisinopril.

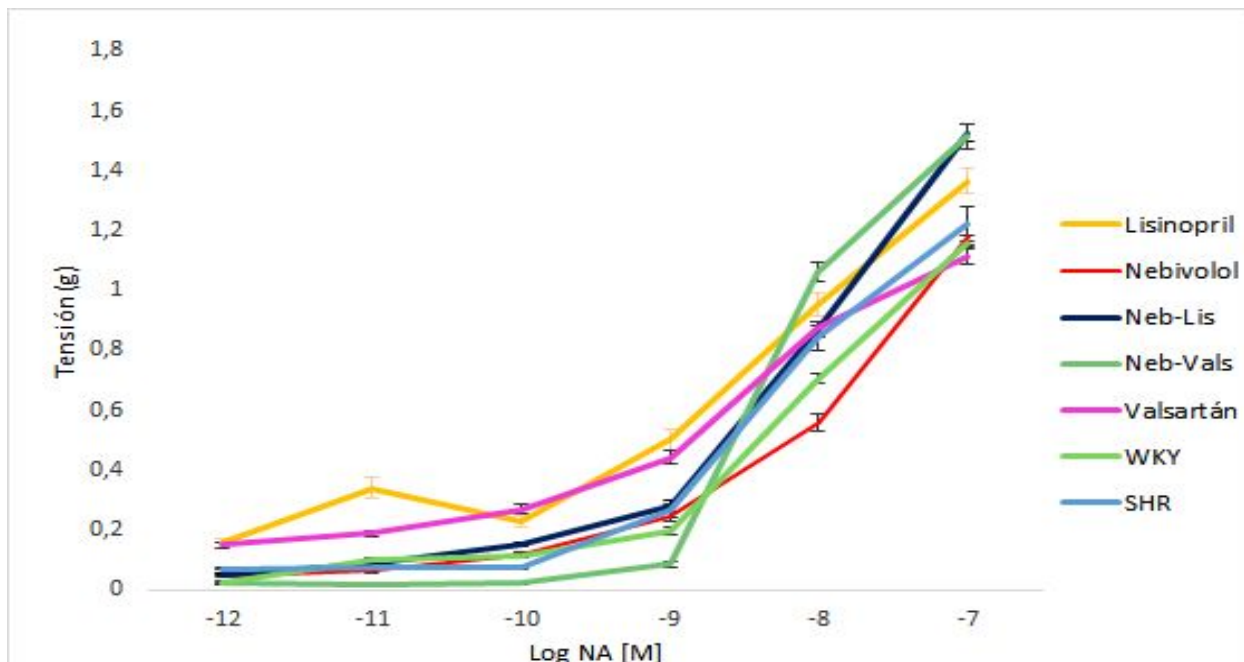


Gráfica 12. Curva NA para lote 4. tratado con Nebivolol-Valsartán (0.074/1.142 mg/Kg) en ratas SHR. En la gráfica 12 se muestra la reactividad vascular de Noradrenalina en la rata SHR tratada con tratamiento combinado Nebivolol-valsartán.



Gráfica 13. Curva Ang II comparación de lotes tratados con y sin diferentes Tx farmacológicos en ratas SHR y control WKY n= 6 ANOVA de 2 vías, prueba de Tukey *P<0.05 vs SHR

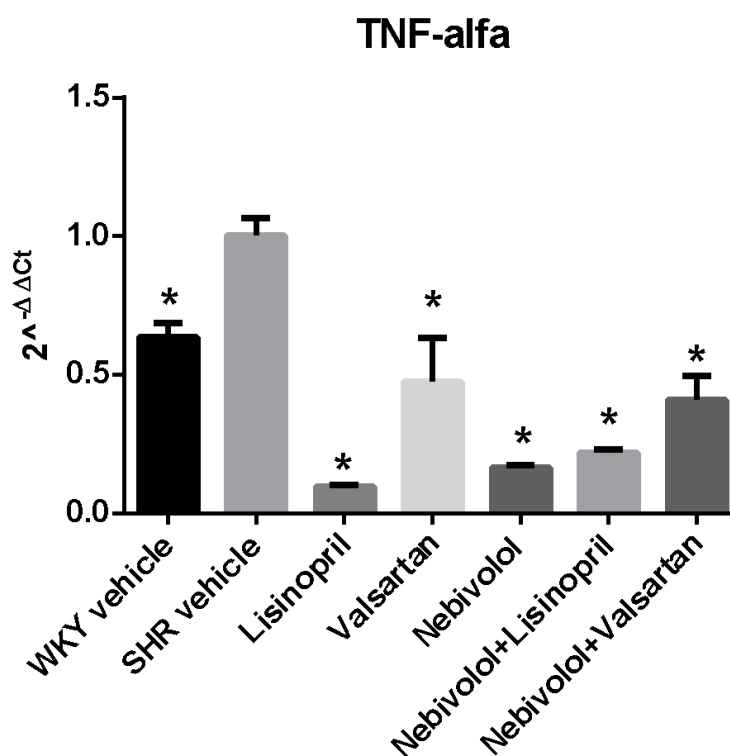
En la gráfica 13 se muestra la comparación de la reactividad vascular de Angiotensina II en ratas SHR y WKY con y sin tratamiento farmacológico. Es posible observar que la reactividad vascular de las ratas con Tx farmacológico (Neb-Vals, Valsartán y Nebivolol) es menor en comparación con el lote control WKY, a diferencia de las ratas con Tx farmacológico (Neb-Lis y Lisinopril). Con esta gráfica también es posible determinar cuáles fueron los mejores Tx antihipertensivos, los cuales poseen una diferencia significativa comparada con el lote SHR.



Gráfica 14. Curva NA comparación de lotes tratados con y sin diferentes Tx farmacológicos en ratas SHR y control WKY n= 6 ANOVA de 2 vías, prueba de Tukey. * P<0.05 vs SHR (0.14)

En la gráfica 14 se muestra la comparación de la reactividad vascular de Noradrenalina en ratas SHR y WKY con y sin tratamiento farmacológico, se puede observar que la reactividad vascular entre todos los Tx farmacológicos así como los lotes control SHR y WKY no tienen diferencia significativa, sin embargo es posible observar que el Tx en monoterapia con Valsartán se encuentra por debajo de la reactividad del lote control WKY.

6.3 RESULTADOS MEDIANTE PCR

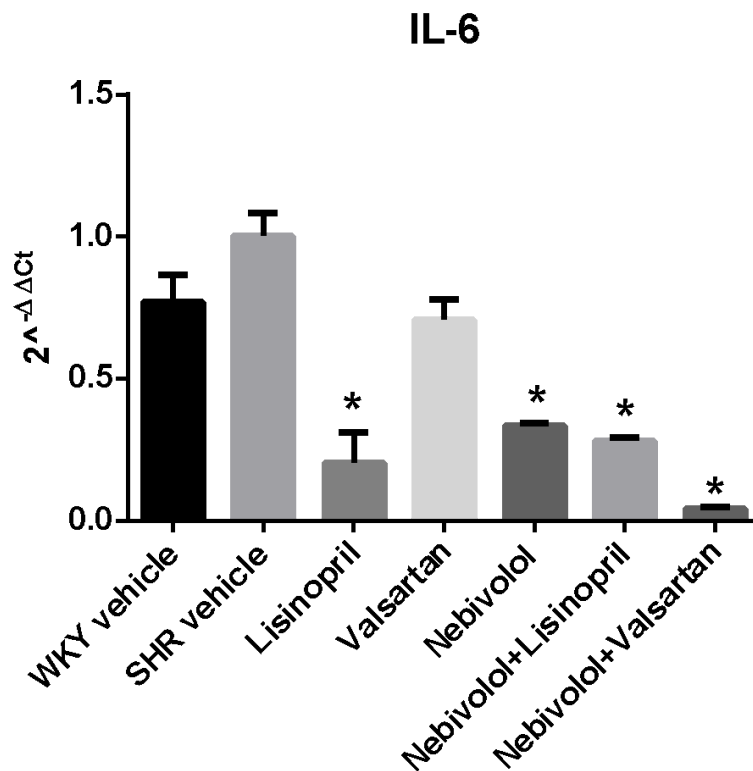


Gráfica 15. Resultados obtenidos sobre la expresión de TNF- α mediante PCR.

n= 6

ANOVA de 1 via, prueba de Tukey, *P<0.05 vs SHR

En la gráfica 15 se muestran los resultados obtenidos durante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la biomolécula TNF- α . En ella es posible observar que esta citocina se expresa mayormente en las ratas del lote control SHR, así mismo es posible observar que TNF- α se expresa en menor medida en los lotes tratados con Tx farmacológico Lisinopril, Nebivolol y el combinado Neb+Lis comparado con los demás tratamientos farmacológicos. Sin embargo, en todos los lotes con tratamiento se expresa en menor medida la citocina comparada con el lote control WKY.



Gráfica 16. Resultados obtenidos sobre la expresión de Il-6 mediante PCR.

n= 6

ANOVA de 1 vía, prueba de Tukey *P<0.05 vs SHR

En la gráfica 16 se muestran los resultados obtenidos durante la PCR para la biomolécula IL-6. En ella es posible observar que esta citocina se expresa mayormente en las ratas del lote control SHR, así mismo es posible observar que IL-6 se expresa en menor medida en los lotes tratados con Tx farmacológico Lisinopril y el combinado Neb+Vals comparado con los demás tratamientos farmacológicos. Sin embargo, en todos los lotes con tratamiento se expresa en menor medida la citocina comparada con el lote control WKY.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se determinaron los valores de PAS, PAD y FC de las ratas SHR y WKY. La hipertensión, también conocida como tensión arterial alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. Cuanto más alta es la tensión arterial, mayor es el riesgo de daño al corazón y a los vasos sanguíneos de órganos principales como el cerebro y los riñones. La hipertensión es la causa prevenible más importante de enfermedades cardiovasculares y ACV del mundo (OMS, 2010).

Debido a la importancia que tiene esta enfermedad a nivel mundial se crearon dos cepas endogámicas, las cuales son las más utilizadas como modelo animal en el estudio de la hipertensión esencial, la cepa de ratas espontáneamente hipertensas o SHR (del inglés Spontaneously Hypertensive Rat), junto con su control normotenso, la rata Wistar Kyoto (WKY) (Rivera; Hernández, 2013).

La cepa de ratas SHR se obtuvo tras años de investigación en Octubre de 1969, esta cepa fue obtenida a través de la selección de una rata macho y una hembra que obtuvieron presiones mayores a 145-175 mm Hg/130-140 mm Hg (Rivera; Hernández, 2013). Su control había sido mantenido por exogamia y la creencia de que una cepa endogámica de ratas normotensas serían un control más adecuado para las SHR obligó al desarrollo de la cepa Wistar Kyoto (WKY), misma que se consiguió en 1971 en Japón (Louis; Howes, 1990).

El uso de la cepa de ratas espontáneamente hipertensas SHR, fue debido a que otorgan un modelo experimental muy útil que desarrolla hipertensión debido a su genética, por lo que nos ayuda a observar los cambios estructurales en los vasos sanguíneos, así como diversos órganos. La vasoconstricción de los vasos sanguíneos está correlacionada con un proceso inflamatorio, lo que sugiere que la inflamación

podría ser un evento clave en complicaciones cardiovasculares en animales hipertensos. Se utilizaron dos diferentes cepas, la cepa de WKY, utilizada como lote testigo (normotensas) y la cepa de SHR, utilizada para un lote testigo así como lotes con diversos tratamientos farmacológicos (Tabla 1).

Diversos tratamientos farmacológicos ayudan a disminuir la tensión arterial en los vasos sanguíneos, esto fue determinado a través de la reactividad vascular, para la cual fueron utilizados dos vasoconstrictores diferentes (Ang II y NA), con la finalidad de observar la concentración máxima a la cual genera el mayor efecto vasoconstrictor con y sin el uso de un tratamiento farmacológico.

Durante la experimentación se utilizaron 2 lotes testigos (uno con ratas normotensas WKY y otro SHR) y 5 lotes que fueron tratados con fármacos individuales y combinados. En todos los casos fueron utilizados los vasoconstrictores antes mencionados, el uso de la Ang II, fue debido a que al ser uno de los péptidos involucrados en el SRAA, se quería comparar la influencia que tiene para generar vasoconstricción después de un tratamiento farmacológico. La determinación de la reactividad vascular se realizó a través de una cámara para órgano aislado, en la cual se colocaron las aortas de las ratas utilizadas (WKY y SHR) colocando posteriormente los vasoconstrictores.

Los resultados con el uso de Ang II se observó que la tensión aumenta más en las ratas SHR comparadas con las WKY (gráficas 2-7), aunque el aumento de tensión no tiene gran diferencia entre ambos lotes, es más visible, mientras la concentración de Ang II aumenta, esto es debido al estímulo de este vasoconstrictor en el SRAA, generando un aumento de tensión en las ratas SHR.

La estimulación de la SRAA a través de la TA baja hace que los riñones liberen la enzima renina, que desencadena una cascada de transducción de señales que genera

la producción de Ang II. Ang II puede estimular la secreción de vasopresina y aldosterona (aumentando así la retención de líquidos), desencadenar la liberación de adrenalina y noradrenalina (aumentando así la vasoconstricción), e inducir cambios en la contractilidad cardíaca y la FC (Sander; Fernández; Giles, 2016). Es por esta razón que ambos vasoconstrictores utilizados están correlacionados y la disminución de la TA con los fármacos es muy similar.

La respuesta de la reactividad vascular nos indica que depende el tipo de fármaco utilizado, la respuesta puede ser más rápida, o no generar una disminución de la TA. De acuerdo a los resultados obtenidos en tratamientos individuales, el **nebivolol** fue el fármaco con mejor respuesta, ya que la tensión de la aorta no se vio aumentada, sino que ayudó a disminuir la tensión en algunas ratas (gráfica 5). Esto se debe al mecanismo de acción de este fármaco.

El nebivolol es un fármaco betabloqueante (β B), que posee características diversas, este tipo de β B se unen a los receptores beta adrenérgicos produciendo un antagonismo competitivo y reversible de la acción beta estimulante (Servicio Navarro de Salud, 2006).

La característica diferencial más importante desde el punto de vista clínico es la cardioselectividad, los β B cardioselectivos tienen una afinidad mucho mayor por los receptores beta 1 (que se encuentran principalmente en el corazón, riñón y adipocitos) que por los beta 2 (que se encuentran principalmente a nivel bronquial, arterial, muscular, pancreático, hepático, etc.). Por esto son de elección en caso de patología bronquial, arterial, diabetes, etc (Servicio Navarro de Salud, 2006).

El efecto obtenido con el uso de este fármaco sobre la reactividad vascular puede atribuirse a su mecanismo de acción, ya que los receptores del nebivolol al encontrarse en células endoteliales, generan una relajación en el músculo, por lo que a su vez

crean una vasodilatación que provoca una disminución en la TA, esto debido a que las catecolaminas interactúan con dos grandes subtipos de receptores, α y β -adrenérgicos (figura 18).

Otro tratamiento utilizado fue el valsartán, este es un antagonista "insuperable" altamente selectivo de los receptores AT_1 . El principal efecto antihipertensivo del valsartán está mediado por una reducción en la activación de Ang II del AT_1 en el músculo liso vascular, lo que produce una disminución de la resistencia vascular periférica a través de numerosos mecanismos (Sander; Fernández; Giles, 2016). En cuanto al valsartán mejora significativamente la función endotelial y reduce el estrés oxidativo en pacientes con hipertensión esencial. El valsartán es altamente selectivo para el receptor AT_1 y por lo tanto, ejerce su principal efecto farmacológico al disminuir la vasoconstricción y la producción de aldosterona inducidas por Ang II (Sander; Fernández; Giles, 2016).

El último tratamiento en monoterapia utilizado durante la experimentación fue el lisinopril, el cual pertenece a los fármacos IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina), de forma genérica podemos decir que los IECA actúan sobre el SRAA inhibiendo de forma competitiva, específica y reversible la enzima de conversión que transforma la angiotensina I en angiotensina II, el principal agente vasopresor. La inhibición se materializa mediante la unión de un grupo químico, característico en cada caso, con el átomo de Zn^{2+} de la convertasa, formándose un complejo de inhibición que posteriormente se disocia (Oropesa, 1995).

El uso de tratamientos individuales en pacientes con HTA se ha visto poco efectivo, es por eso que diversas instituciones (OMS y CNC) han optado por el uso de una segunda droga y usar ambas en dosis media para un mejor control de la TA, ya que disminuye la frecuencia de efectos colaterales y se obtienen efectos aditivos hipotensores (Daskalopoulou y col., 2015).

Según la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH, 2003) propone las combinaciones que se pueden observar en la figura 16. Las combinaciones utilizadas durante la experimentación fueron las de un β B con un Antagonista de los Receptores de Ang II (ARA II) [*Nebivolol* + *Valsartán*], y un β B con un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) [*Nebivolol* + *Lisinopril*].

En ambos casos, la reducción de la tensión se vio notablemente disminuida, sin embargo fue la combinación de *Nebivolol* + *Valsartán* (gráfica 7) en la que se ve reflejada mayormente la disminución. El nebivolol más allá de sus efectos bloqueadores del receptor β , tiene una acción vasodilatadora, presumiblemente mediada por su capacidad para aumentar la disponibilidad de óxido nítrico endotelial vascular. Debido a que este mecanismo de acción parece ser independiente de sus efectos inhibidores de la renina, se podría anticipar un efecto adicional de disminución de la PA cuando se combina nebivolol con un bloqueador de SRAA (Weber; Basile; Stapff, 2012).

En un estudio previo en el que los pacientes ya estaban recibiendo inhibidores de la ECA del SRAA o bloqueadores de los receptores de la angiotensina, el nebivolol proporcionó mayor eficacia (Weber; Basile; Stapff, 2012). El uso de las combinaciones antes mencionadas, han sido estudiadas con anterioridad, obteniendo resultados muy parecidos (Sander; Giles, 2015), siendo el uso de un β B+ARA II el que disminuye la TA.

La combinación de dosis fija de nebivolol y valsartán se ha evaluado clínicamente y se ha demostrado que representa una combinación única de nebivolol, la activación del receptor β_3 aumenta el óxido nítrico endotelial y produce vasodilatación. Valsartán es un bloqueador del receptor de angiotensina AT_1 , altamente selectivo y ejerce su principal efecto farmacológico al disminuir la vasoconstricción inducida por la Ang II y la producción de aldosterona; la adición de nebivolol contrarresta los efectos del aumento

de las concentraciones de Ang II como resultado del potente bloqueo de AT₁ (Sander; Giles, 2015; Rodríguez, 2012)).

Actualmente el uso de la combinación *nebivolol/valsartán* fue aprobada por la FDA (en 2016), por un ensayo aleatorizado que ha proporcionado evidencia convincente de que al menos una combinación de bloqueador β / inhibidor de SRAA que consiste en el bloqueador adrenérgico β_1 - selectivo con propiedades vasodilatadoras, *nebivolol* y el bloqueador del receptor de angiotensina II (Ang II) (ARA II), *valsartán*, es más eficaz para reducir la TA que sus componentes monoterapias (Sander; Fernández; Giles, 2016).

Como se ha mencionado, los posibles mecanismos detrás de las acciones antihipertensivas de *nebivolol* son la liberación de óxido nítrico (NO), disminución de la frecuencia cardíaca (FC), disminución de la contracción miocárdica, reducción del flujo simpático tónico de los centros vasomotores cerebrales a la periferia, supresión de la actividad de la renina y vasodilatación / atenuación de la resistencia vascular periférica (Tamargo; Delpón, 2011).

El mecanismo de acción se da, a través de la estimulación de la β_3 , en donde se ha demostrado adrenorreceptores vía *nebivolol* para activar eNOS y estimular la producción de NO (figura 19), que a su vez activa un NO GMP derivado del endotelio/cíclica (cGMP) de señalización. *Nebivolol* puede estimular la producción de NO indirectamente al disminuir los niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la eNOS y un producto de la metilación de residuos de arginina en proteínas por la arginina metil transferasa (Tamargo; Delpón, 2011).

De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento combinado *Neb+Val* fue más efectivo que el de la combinación *Neb+Lis*, sin embargo, el uso de monoterapia (*nebivolol*) fue todavía más efectivo, ya que la tensión disminuyó por debajo de la

tensión registrada en los lotes control WKY y SHR con la concentración más alta de Ang II.

En los resultados usando el vasoconstrictor NA, donde se puede notar de igual manera, primero con los controles, a los cuales no se les administró ningún fármaco, que la tensión aumenta más en las ratas SHR comparadas con las WKY, sin embargo, la tensión aumenta de manera casi lineal en las ratas de ambas cepas, sin haber una diferencia significativa (gráfica 1).

En este caso, la respuesta de la reactividad vascular nos indica que la acción de los fármacos es muy similar que la que se presentó cuando se añadía Ang II, es decir, los tratamientos combinados *Neb+Lis* (gráfica 11) y *Neb+Val* (gráfica 12) ayudan a disminuir la tensión en la misma medida, mientras que el uso de los fármacos en monoterapia (*valsartán*) fue más efectivo (gráfica 14) que los demás, incluso que la terapia combinada.

Existen diversos marcadores pro-inflamatorios, es decir, citocinas que aparecen en el organismo cuando existe un proceso inflamatorio, este tipo de citocinas nos ayudan como modelo preventivo, ya que determinar su existencia nos ayudará a saber si existe un posible riesgo de HTA en un paciente. Se debe tomar en cuenta que durante la HTA existe el proceso inflamatorio en los vasos sanguíneos, produciendo así citocinas y por lo tanto aumentando los niveles plasmáticos de las mismas (Hinostroza, 2012).

Se ha demostrado una respuesta inflamatoria en arterias de modelos animales con HTA, este fenómeno se caracteriza por la expresión de citocinas (IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral (TNF- α)). Durante la experimentación, la determinación de estas moléculas se realizó a través de la RT-PCR (Hinostroza, 2012).

La IL-6 es una citocina que participa en múltiples procesos, por lo que se dice que es

multifactorial o pleiotrópica. Entre sus múltiples funciones, se ha encontrado que actúa en la hematopoyesis, donde incrementa la proliferación del progenitor hematopoyético pluripotencial, la respuesta inmune, donde participa en la regulación de los linfocitos (T y B) y en la respuesta de la inmunidad celular, y en la respuesta de fase aguda, donde es la principal inductora de la misma (Hinojosa, 2012).

Además, participa en la respuesta inflamatoria, en la infección localizada en cavidad peritoneal o sistémica en el metabolismo óseo, en el crecimiento de algunas líneas de linfomas y en otros efectos (Hinojosa, 2012).

El factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α) es una citocina pleiotrópica que posee propiedades reguladoras, inmunitarias, inflamatorias, anti tumorales y que actúa en estrecha coordinación con otras citocinas como la Interleucina-1 y el interferón- γ . Además de su función inflamatoria y antitumoral se conoce su influencia en la mitogénesis, diferenciación e inmunorregulación de diferentes tipos celulares, lo que sugiere un importante papel de esta citocina en condiciones tanto fisiológicas como patológicas (Hinojosa, 2012).

La técnica por la que fueron determinadas estas citocinas fue por la Reacción en Cadena de la Polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR), esta técnica es utilizada para la cuantificación de ARN mensajero (ARNm) de una muestra. Utilizando primers específicos de una secuencia. Los resultados obtenidos durante la experimentación se pueden observar en las gráficas 15 y 16 para las citocinas TNF- α e IL-6 respectivamente.

En los resultados obtenidos es posible observar la expresión de IL-6 y TNF- α durante todos los tratamientos farmacológicos, así como para los controles, es posible notar que donde mayor se expresa, es en el lote control de ratas SHR. Con estos resultados podemos confirmar la presencia de estos biomarcadores aun cuando haya tratamientos

farmacológicos, incluyendo el tratamiento farmacológico combinado. Esto se debe a las funciones que tienen estas citocinas además de ser pro-inflamatorias.

Debido a los diferentes tratamientos farmacológicos que fueron utilizados durante la experimentación, la producción de citocinas pro-inflamatorias se vio disminuida, esto es porque se demuestra que para un mismo descenso de la presión arterial, los efectos sobre diversos marcadores inflamatorios se ven disminuidos. Esto ocurre principalmente con los IECA (Ylarri, 2010).

Sin embargo es posible observar que la producción de IL-6 se vio mucho más disminuido en los tratamientos combinados, especialmente en Nebivolol-Valsartán, esto es porque los antihipertensivos se consideran también antiinflamatorios.

8. CONCLUSIONES.

El tratamiento farmacológico en monoterapia y combinación logró reducir la presión arterial de las ratas SHR a valores iguales o por debajo de los valores de los controles WKY. Después de determinar la reactividad vascular, se propone que el uso de tratamientos combinados como el Nebivolol+Valsartán, ayudan a reducir la TA a través de mecanismos complementarios. Aunque en combinación, su eficacia no supera la de las monoterapias de componentes, se considera que la combinación de Neb+Val es una opción de tratamiento eficaz y bien tolerada.

Así mismo la técnica RT-PCR para IL-6 y TNF- α en aorta de rata espontáneamente hipertensa, nos ayudó a observar que estas citocinas pro-inflamatorias se ven disminuidas después de utilizar algún tratamiento farmacológico combinado.

9. REFERENCIAS

- A. Botey (2006) *Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su utilidad clínica.* Endocrinología Nutriología. Universidad de Barcelona; (270-278): 53 (4).
- A. Dendorfer; S. Wolfrum. (2001) *Pathways of bradykinin degradation in blood and plasma of normotensive and hypertensive rats.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. (182-8).
- A. Tortosa, J. Reiriz. (2012). *Sistema Cardiovascular: anatomía.* Barcelona, España: Colegio Oficial Infemeres i Infemers.
- C. Feldstein; J.C. Romero (2007) *El sistema renina angiotensina en la hipertensión esencial.* Revista Latinoamericana de Hipertensión. (49-58): 2 (2).
- C. Maicas; E. Lázaro.; L. Alcalá; et al. (2003) *Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial.* Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. Monocordio. (141-160): 3 (5).
- C. Oropesa (1995) *Utilidad terapéutica de los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina.* Servicio de Farmacia. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. (3-9) 19: (1).
- C. Rivera; R. Hernández; et. al (2013) *Manejo reproductivo de las colonia de Rata Espontáneamente Hipertensa (SHR) y su control Normotenso Wistar Kyoto (WKY) en el bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México.* REDVET - Revista electrónica de Veterinaria. México, D.F. (1-22): 14 (11B). 13-02-2019 [<https://bit.ly/2CYhKGr>].

- Daskalopoulou y col. (2015) *Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension*: Canadian Journal of Cardiology. 29-06-2017. Sitio Web: <https://bit.ly/2X0rMTI>.

- Desconocido. (2008). *Sistema arterial*. 22-05-2018, de Universidad de Valencia Sitio web: <https://goo.gl/Qq5FMc>.

- Desconocido. (2013). *Vaso sanguíneo*. 17-05-2018, de Licencia Creative Commons Atribución Compartir Igual Sitio web: <https://goo.gl/jiYGH89>

- E. Bragulat (2001) *Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos Antihipertensivos. Unidad de Hipertensión Arterial*. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. *Medicina Integral*, (215-221); 37: (5).

- E. Ylarri. (2010) *Hipertensión e inflamación -una nueva perspectiva-* Tendencias en medicina. 15-05-2019. Facultad de Medicina: Argentina. Sitio Web: <https://bit.ly/2Q8mfUk>.

- Educación España. (2010). *Aparato Circulatorio y excretor*. 22-05-2018, del Ministerio de Educación: Gobierno de España Sitio web: <https://goo.gl/bKwVs3>.

- ESH (European Society of Hypertension). (2003) *Guidelines Committee J. Hypertens. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. (1011-1053): 21 (1).

- F. de la Serna (2008) *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona*. Insuficiencia Cardíaca Crónica. (51-75). Facultad de Medicina: UNAM.

- G. E. Sander; C. Fernandez; T. D Giles (2016) *Fixed-dose combination therapy of nebivolol and valsartan for the treatment of hypertension*. Expert Review of Cardiovascular Therapy. (563-572); 14: (5).

- G. E. Sander; T. D Giles (2015). *Nebivolol and valsartan as a fixed-dose combination for the treatment of hypertension*. Expert Review of Cardiovascular Therapy. Tulane University School of Medicine. (763–770) 16: (5)

- G. Mancia (2013) *Guidelines J. Hypertens*. (1281-1357): 13 (1).

- G. Pastelin, M. Rosas. (2007). *Inflamación en hipertensión arterial*. En Archivos de Cardiología de México.(172-174). México, D.F: Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

- G. Rinaldi; F. de la Serna. (2012). *Bases Fisiológicas: Regulación de la presión arterial*. En *Hipertensión arterial. Etiopatogenia*. (1-17). Facultad de Medicina: UNAM.

- G. Thews y col. (1983). *Anatomía, fisiología y patofisiología del hombre*. Barcelona, España: Editorial Reverté S.A.

- G. Tortora, B. Derrickson. (2006). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.

- G. Tortosa, S. Reynolds. (2003). *Principios de Anatomía y Fisiología*. EE.UU: Oxford University.

- G. Vega (2008) *Inflamación*. Revista de la Facultad de Medicina, UNAM. (220-222): 51 (5).
- H. Santeliz.; L. Romano; et al. (2008) *El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial*. Revista Mexicana de Cardiología; (21-29): 19 (1).
- Ibañez-Torales (s/a) *Farmacología de la Hipertensión Arterial*. 14-06-2017. Barcelona, España. Sitio Web: <https://goo.gl/zrXQX7>.
- J. Díez; V. Lahera (2001) *Hipertensión arterial (I). Aspectos fisiopatológicos*. División de Fisiopatología Cardiovascular. Clínica de Investigación de Arteriosclerosis. (80-84): 13 (2).
- J. Fragoso; M. Sierra; et al (2013) *El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética*. Gaceta Médica de México (521-530).
- J. Tamargo; R. Caballero; R, Gómez; et al. (2006) *Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales?*. Revista Española de Cardiología: Barcelona España. (10-24): 6(C).
- J. Tuñón; M. Ruíz-Ortega; N. Tarín; et al (2007) *Efectos pleiotrópicos de telmisartán en el paciente diabético*. Revista Española de Cardiología. (23-30); 7 (A).
- J.J Santín (1999) *Hipertensión arterial: Factores de riesgo (Síndrome plurimetabólico, tabaco, alcohol y menopausia)*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

- J. Tamargo; E. Delpón (2011) *Farmacología de los bloqueantes de los receptores Beta-adrenérgicos*. 08/04/2019. Sitio Web: <https://bit.ly/2luwPof>

- L. Aranda (2018) *Esquema de la formación de Ang I a partir del AGT*. Imagen de creación propia.

- M.A Weber; J. Basile; M. Stapff; et al (2012). *Blood Pressure Effects of Combined b-Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy Compared With the Individual Agents: A Placebo-Controlled Study With Nebivolol and Lisinopril*. *The Journal of Clinical Hypertension*. (588-592) 14: (9).

- M. Barber.; E. Barber. (2003) *El sistema renina angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial*. Facultad de Ciencias Médicas Enrique Cabrera: *Revista Cubana de Investigación Biomédica*. (192-200): 22 (3).

- M. Brack. (2003). *Hipertensión arterial*. *La hipertensión Arterial* (93). EE.UU: Hispano Europea.

- M. De Torres Curth. (2015). *Los reyes de la pasarela. Modelos matemáticos en las ciencias (Divulgación científica)*. 11-05-2018, de Fundación de Historia Natural Félix de Azara Sitio web: <https://goo.gl/7ev2N6>.

- M. Gerez (2015) *Presión Arterial: Anatomofisiología. Apuntes para Lic. en obstetricia*. 31/05/2017. Sitio Web: <https://bit.ly/2IPdY3H>.

- M. Latarjet, A. Ruiz Liard. (2005). *Vasos sanguíneos. En Anatomía Humana* (970-985). Buenos Aires: Médica Panamericana.

- M. León; A. Borges; O. de Armas; et al (2016) *Inflammatory Acute Response. Biochemical and Cellular Considerations*. Universidad de Ciencias Médicas. Revista Finlay Cuba. (47-62): 5 (5).

- M. Rosas-Peralta; G. Borraya. (2018) *Impacto de los nuevos criterios para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial sistémica sugeridos por la American College of Cardiology/ American Heart Association*. Instituto Nacional del Seguro Social. Gaceta Médica de México. CDMX (633-637): 2018; (154).

- NHBPEPCC (National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee). (2003) *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension*. (1206-1252); 42 (5).

- O. Greatty. (2000). *Diferencia entre arterias y venas*. 16-05-2018, de Sociedad Venezolana de Cardiología Sitio web: <https://goo.gl/NygL9p>.

- OMS. (2010). *Hipertensión arterial: guía de diagnóstico y manejo parte II*. 14-06-2017, de Organización Mundial de la Salud Sitio web: <http://goo.gle/321Xdaw>.

- R. Bordes; M. Martínez; E. García; et al (2010) *El proceso inflamatorio*. 06-06-2018. Universidad de Granada. Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Sitio Web: <https://goo.gl/8zMxYc>.

- R. Echeverría; B. Riondet (2010) *Tratamiento de la Hipertensión Arterial*. Sección de Hipertensión Arterial.

- R. Hinostroza (2012) *Expresión de citoquinas pro inflamatorias de leucocitos de alpaca (Vicugna pacos) inducidos por el extracto de macro quistes de Sarcocystis Aucheniae*. Tesis. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú; (6-22).

- R. Rodríguez (2012) *Vademécum Académico de Medicamentos; Noradrenalina: Vasopresores adrenérgicos*. 20-04-2019: México. McGraw-Hill. Sitio Web: <https://bit.ly/2D4y7kV>.

- Secretaria de Salud. (2016). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016)*: Informe final. 22-06-2017, de Gobierno Federal Sitio web: <https://goo.gl/vrJEZK>.

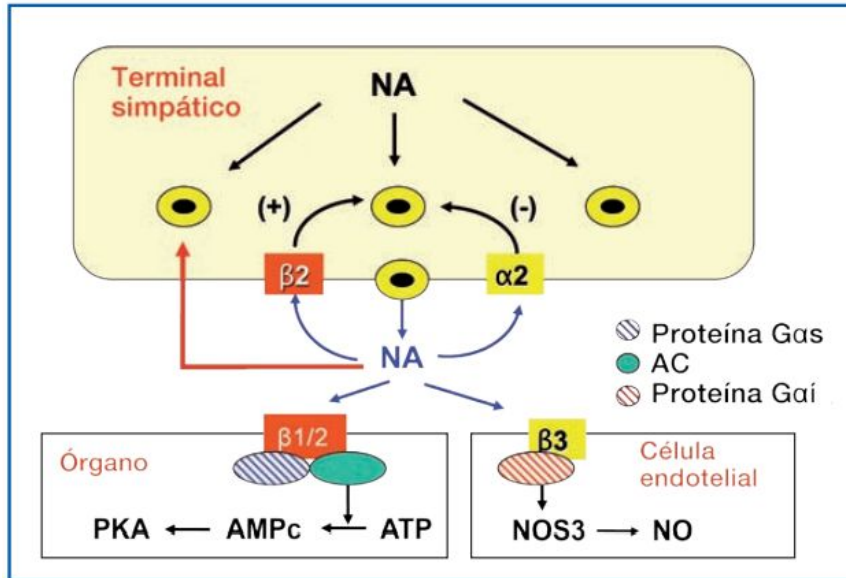
- Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea (2006) *Los betabloqueantes en la medicina cardiovascular. Una actualización práctica*. (27-40): 14 (4).

- W.J Louis; L.G. Howes. (1990) *Genealogy of the Spontaneously Hypertensive Rat and Wistar Kyoto Rat Strain: Implications for Studies of Inherited Hypertension*. Journal of Cardiovascular Pharmacology. (S2-S3): 16 (7).

- Y. Ponce; A. Ponce. (2012) *El Sistema Renina-Angiotensina desde la circulación hasta la célula: implicaciones más allá de la Hipertensión*. CorSalud. Sociedad Cubana de Cardiología. (287-293): 4 (4).

ANEXO 1.

Figura 18. Mecanismo de acción de βB [46].



La noradrenalina liberada desde los terminales simpáticos se une a los receptores β -adrenérgicos y activa la adenilato ciclasa, enzima que genera AMPc a partir del ATP. El AMPc activa, a su vez, una serina-treonina cinasa dependiente de AMPc, la proteína cinasa A (PKA), que fosforila diversas proteínas. Además, la PKA aumenta la fosforilación de la troponina I, lo que acelera la interacción entre actina y miosina, y la actividad de la ATPasa del retículo sarcoplásmico, lo que incrementa la incorporación del Ca^{+2} en su interior y acelera la velocidad de relajación durante la diástole (efecto lusitrópico positivo). En la célula muscular lisa, la PKA fosforila la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina, lo que produce la relajación muscular y el fosfolambano, aumentando la incorporación de Ca^{+2} en el retículo sarcoplásmico; el resultado es una reducción de $[\text{Ca}^{+2}]$ y la relajación celular [46].

Figura 19. Mecanismo de acción de la combinación Nebivolol-Valsartán [49].

