



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**- EFECTO INMUNOLÓGICO-VASCULAR DE LA
COMBINACIÓN CAPTOPRIL-
HIDROCLOROTIAZIDA Y LOSARTÁN-
HIDROCLOROTIAZIDA EN LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL -**

T E S I S Y EXAMEN PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN

BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTAN:

FARIAS SÁNCHEZ VÍCTOR DANIEL

PIMENTEL CUEVAS LUIS ANTONIO

ASESOR: DR. LEZAMA MARTÍNEZ DIEGO

COASESOR: MTRO. RAMÍREZ MORENO DIEGO ARMANDO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2023



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.



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 está 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.

***“Según vamos adquiriendo conocimiento,
las cosas no se hacen más comprensibles,
sino más misteriosas”***

- Albert Schweitzer (1875-1965)

Filósofo, médico y escritor alemán

Agradecimientos

“Debemos encontrar tiempo para detenernos y agradecer a las personas que hacen la diferencia en nuestras vidas” - John F. Kennedy.

Ha llegado el momento de agradecer a todas aquellas personas que nos han acompañado a lo largo de todo este tiempo estudiantil y durante este largo, pero gratificante proyecto.

En primer lugar, queremos agradecer a nuestras familias por darnos ese apoyo incondicional a lo largo de todos estos años y, por haber creído en nosotros; resta decirles que este trabajo es para ustedes, quienes observaron día a día nuestros esfuerzos para lograr lo que verdaderamente nos gusta y que hoy es una realidad.

Queremos agradecer a nuestros asesores; a Diego Lezama como Diego Ramírez quienes nos dieron la oportunidad de realizar este proyecto de investigación, mostrándonos su apoyo durante este proceso; por su dedicación al enseñarnos; y lo más importante por influir en nosotros para desarrollarnos como investigadores y como profesionales; enseñándonos que el trabajo y la dedicación continua son el camino hacia al éxito.

Debemos hacer una mención honorífica a la máxima casa de estudios de nuestro país; la UNAM, que nos brindó las herramientas necesarias y aprendizajes para impulsar nuestra educación; en especial a la FESC y sus profesores pues gracias a su pasión por la docencia y el amor a la enseñanza culminaron en nuestro desarrollo personal y profesional.

A quienes conforman los laboratorios de Farmacología del Miocardio y de Inmunología de Enfermedades Infecciosas por hacernos sentir en casa y porque sin su apoyo no hubiera sido posible la realización de este proyecto, brindándonos la oportunidad de introducirnos en el ámbito de la investigación. Además de agradecer el apoyo otorgado por los programas (PAPIIT) IN217122 y IN202022, FESC CI-2259 y CONACYT A1-S8958.

Para terminar, gracias a todos aquellos amigos que tuvimos a lo largo de toda nuestra trayectoria académica; quienes ofrecieron nuevos puntos de vista, siendo pilares para ser mejores personas. Y a todos los que nos hicieron falta porque de una u otra forma ayudaron a que alcanzaremos este objetivo. Muchas Gracias.

Dedicatorias Daniel

A mis queridos papás María del Carmen Sánchez Bello y Jorge Víctor Farías del Río:

- Al observar tal magnitud de uno de mis primeros logros académicos, me hizo reflexionar en lo afortunado que soy de tener a dos padres que me han apoyado y me han brindado las mejores oportunidades a su alcance para poder llegar hasta este momento. Solo tengo palabras de agradecimiento por todo lo que han hecho por mí, por su arduo y constante trabajo en equipo el cual culmina en la persona en que me he convertido. Muchas gracias por ser mi motivación día a día, por ser los maravillosos seres humanos con los que me ha tocado convivir toda mi vida, por cada pequeño detalle que en conjunto ha llegado a transformar a un niño con sueños y aspiraciones hacia un gran profesional con valores y aptitudes listo para enfrentar el siguiente reto, y que sin su apoyo nada de esto sería posible.

Dedicatorias Antonio

A mis padres:

- No hay personas a quien les dedique este logro tan importante más que a mis padres, mi madre Patricia Cuevas Díaz y padre Antonio Pimentel Sánchez gracias por darme la vida, por la formación y educación que con mucho esfuerzo e ímpetu lograron darme para convertirme en el profesionalista que soy ahora. Ustedes han sido el pilar más importante de mi vida y sobre todo mi más grande inspiración; por su interminable paciencia, dedicación y amor incondicional; han estado en el momento preciso para darme su apoyo, consejos y sabiduría; además de escucharme y demostrarme la lección más importante de vida que es la vida misma. Agradezco su apoyo en cada uno de mis sueños, por haber creído en mí y de lo que soy capaz, se lo debo a ustedes. A forma de regresarles un poco de lo mucho que me han dado se los dedico, afirmando que este no es el primero ni el último de mis logros dedicados a ustedes; por todo y lo que aún nos falte, los quiero papás.

El presente trabajo de tesis fue realizado como un proyecto de cooperación bilateral llevado a cabo en el laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campus 1 en el Edificio de Posgrado e Investigación y en el Laboratorio 17 de Inmunología de Enfermedades Infecciosas ubicado en la Unidad de Investigación Multidisciplinaria (UIM), Campus 4 bajo la asesoría del doctor Diego Lezama Martínez y el Maestro Diego Armando Ramírez Moreno.

Índice General

1. Abreviaturas.....	1
2. Introducción.....	5
3. Marco teórico	7
Sistema cardiovascular	7
Corazón	7
Pared cardíaca.....	7
Endocardio	8
Miocardio	8
Epicardio	8
Pericardio	8
Cavidades y válvulas cardíacas.....	9
Hemicardio izquierdo.....	10
Hemicardio derecho	11
Vasos sanguíneos.....	12
Estructura vascular	12
Arterias.....	12
Arteriolas	13
Capilares.....	13
Vénulas	13
Venas	14
Hemodinamia.....	15
Circulación de la sangre	15
Distribución sanguínea.....	16
Ciclo cardíaco	17
Sístole	17
Diástole	18
Fases del ciclo cardíaco	18
Llenado ventricular.....	18
Contracción auricular	18

Contracción ventricular isovolumétrica	18
Eyección ventricular	19
Relajación ventricular isovolumétrica	19
Flujo sanguíneo	20
Presión arterial	22
Presión arterial media	22
Cambios de presión	23
Factores que incrementan la presión sanguínea	24
Gasto cardíaco	24
Frecuencia cardíaca	25
Volumen sistólico.....	25
Resistencia periférica total	27
Tamaño de la luz.....	27
Viscosidad de la sangre	27
Longitud del vaso sanguíneo	28
Regulación de la presión arterial y flujo sanguíneo	29
Regulación nerviosa de la circulación.....	29
Sistema nervioso autónomo.....	30
Sistema nervioso simpático	32
Sistema nervioso parasimpático	33
Centro de control cardíaco	34
Reflejos cardiovasculares.....	37
Reflejos barorreceptores.....	37
Reflejos quimiorreceptores	39
Reflejos propioceptivos.....	40
Respuesta isquémica central.....	40
Regulación humoral.....	41
Sistema renina angiotensina aldosterona.....	41
Sustancias vasoconstrictoras	44
Hormona antidiurética.....	44

Adrenalina y noradrenalina.....	47
Sustancias vasodilatadoras	48
Péptidos natriuréticos	48
Cininas	50
Histamina	51
Autorregulación del flujo sanguíneo	53
Factores derivados del endotelio.....	54
Endotelina 1	55
Óxido nítrico.....	56
Especies reactivas de oxígeno	58
Eicosanoides	60
Prostaglandina E2	62
Prostaciclina I2.....	62
Tromboxano A2.....	63
Variabilidad de la presión arterial.....	63
Pre-hipertensión arterial.....	64
Hipertensión arterial	66
Generalidades.....	66
Clasificación.....	66
Etiología.....	67
Fisiopatología de la hipertensión arterial	68
Epidemiología y prevalencia	71
Sintomatología.....	72
Diagnóstico.....	73
Medición de la presión arterial.....	74
Evaluación clínica	74
Historial clínico.....	75
Examen físico	76
Pruebas de laboratorio	78
Tratamiento antihipertensivo	79

Tratamiento no farmacológico.....	80
Tratamiento farmacológico.....	81
Hipertensión arterial resistente.....	84
Sistema inmunológico	85
Generalidades	86
Relación del sistema inmunológico con la hipertensión arterial	88
Inmunidad innata en la hipertensión arterial.....	90
Receptores de reconocimiento de patrones.....	91
Toll-like receptors	91
NOD-like receptors.....	92
Células del sistema inmunológico innato	93
Células dendríticas	94
Neutrófilos.....	95
Monocitos / Macrófagos	95
Células natural killer	96
Células TCR1	96
Células supresoras derivadas de mieloides	97
Inmunidad adaptativa en la hipertensión arterial	98
Linfocitos T	98
Linfocitos B	100
Inmunidad entrenada.....	102
Inmunofisiopatología de la hipertensión arterial	104
Disfunción endotelial	106
Estrés oxidativo	107
DAMPs y neoantígenos	109
Fármacos antihipertensivos	114
Clasificación de antihipertensivos	115
¿Monoterapia o terapia combinada?.....	116
Terapia combinada	117
Combinaciones antihipertensivas	118

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	119
Captopril	120
Mecanismo de acción	120
Perfil farmacocinético.....	120
Interacciones farmacológicas.....	121
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.....	121
Losartán	121
Mecanismo de acción	121
Perfil farmacocinético.....	122
Interacciones farmacológicas.....	122
Diuréticos	123
Hidroclorotiazida.....	123
Mecanismo de acción	123
Perfil farmacocinético.....	124
Interacciones farmacológicas.....	124
4. Justificación.....	125
5. Objetivos.....	126
General	126
Particulares.....	126
6. Hipótesis.....	126
7. Metodología experimental	127
Diagrama metodológico experimental.	127
Materiales	128
Modelo biológico experimental.....	128
Soluciones.....	129
Reactivos	129
Preparación de soluciones.....	130
Tween 80.....	130
Solución de Krebs.	130
Stock de angiotensina II, fenilefrina y acetilcolina.	131

Reactivo de Wright.....	131
Equipos.....	132
Equipos de medición.....	132
Equipos de transducción de datos.....	132
Equipo de Laboratorio.....	132
Software.....	132
Diseño de la investigación.....	133
Lotes experimentales.....	133
Medición de la PA y FC.....	133
Extracción de tejidos de interés.....	135
Curvas dosis - respuesta.....	137
Evaluación de reactividad vascular.....	137
Conteo celular en frotis sanguíneo.....	138
Realización de PCR cuantitativa en tiempo real (<i>qRT-PCR</i>).....	139
Extracción de ARNm.....	139
Extracción de ARNm con TRIzol (Tiocianato de guanidina).....	139
Extracción de ARNm con EZ-10 DNAaway miniprep kit.....	139
Retrotranscripción a ADNc (rt-PCR).....	140
Cuantificación de la concentración de ARNm y ADNc.....	142
Determinación de primers.....	143
Selección de primers.....	143
GAPDH.....	143
IL-1 β	143
TNF- α	144
IL-10.....	144
TGF- β	144
ECA.....	145
ECA II.....	145
Análisis in silico de primers.....	145
Evaluación de la expresión de ADNc por <i>qRT-PCR</i>	147

Análisis matemático Δ Ct.....	149
Análisis estadístico	150
Medición de PAS, PAD y FC	150
Conteo celular en frotis sanguíneo.....	150
Curvas dosis - respuesta.....	150
Efecto máximo (E_{MAX}) y Concentración efectiva 50 (EC_{50}).....	150
Análisis Estadístico de <i>qRT</i> -PCR.....	150
8. Resultados Experimentales.....	151
Medición de PAS, PAD y FC.	151
Conteo celular en frotis sanguíneo.	153
Evaluación de la Reactividad Vasular.	153
Resultados de E_{MAX} y EC_{50}	155
Expresión relativa de genes pro y anti inflamatorios.	158
9. Discusión.....	162
Modelo SHR.....	162
Evaluación de la presión arterial: PAS, PAD y FC.....	163
Reactividad Vasular.....	166
Conteo celular en frotis sanguíneo.	170
Expresión relativa de genes pro y anti inflamatorios.	172
10. Conclusiones	179
11. Perspectivas	180
12. Referencias.....	181

Índice ilustraciones

Ilustración 1. Corte Coronal a través del tórax. (B) Pericardio y Pared Cardíaca.	9
Ilustración 2. Disposición general de la parte Interna del Corazón.	10
Ilustración 3. Disposición de Válvulas del Corazón.	11
Ilustración 4. Estructura de los Vasos Sanguíneos.	14
Ilustración 5. Circulación Sanguínea.	16
Ilustración 6. Fases del Ciclo Cardíaco.	19
Ilustración 7. El flujo sanguíneo se produce por una diferencia de presión.	20
Ilustración 8. Relación entre la presión, resistencia y el flujo sanguíneo.	22
Ilustración 9. Fibras Nerviosas Simpáticas.	32
Ilustración 10. Fibras Nerviosas Parasimpáticas.	33
Ilustración 11. Centro de Control Cardíaco del bulbo raquídeo.	36
Ilustración 12. Estímulos liberadores de ADH y sus acciones renales y extrarrenales.	46
Ilustración 13. Adrenalina y Noradrenalina.	47
Ilustración 14. Péptidos Natriuréticos.	49
Ilustración 15. Cininas: Efectos en la PA e inflamación.	51
Ilustración 16. Histamina: Receptores H1 y H2.	52
Ilustración 17. Endotelina 1 y sus receptores ET-A y ET-B.	55
Ilustración 18. Óxido nítrico.	57
Ilustración 19. Especies reactivas de oxígeno.	60
Ilustración 20. Vías Metabólicas de los eicosanoides.	61
Ilustración 21. Inmunidad innata e inmunidad adaptativa.	88
Ilustración 22. Ejemplos de Toll Like Receptors (TLRs).	91
Ilustración 23. Estructura del Inflamasoma NLRP3.	93
Ilustración 24. Células del Sistema Inmunológico en la HTA.	102
Ilustración 25. Cambios epigenéticos en células mieloides.	103
Ilustración 26. Polarización de Linfocitos Th17 inducidos por NaCl.	104
Ilustración 27. Mecanismo de disfunción endotelial.	106
Ilustración 28. Mecanismo fisiopatológico de la inmunidad entrenada.	111
Ilustración 29. Formación de Neoantígenos.	112
Ilustración 30. Inmunofisiopatología de la HTA.	113
Ilustración 31. Órganos diana para el control farmacológico de la HTA.	114
Ilustración 32. Fármacos Antihipertensivos de acuerdo con su órgano diana.	115
Ilustración 33. Curva de amplificación TNF- α	148
Ilustración 34. Curva de disociación TNF- α	149

Índice Tablas

Tabla 1. Sustancias vasoactivas derivadas del Endotelio.	54
Tabla 2. Clasificación de la Hipertensión basada en la medición de la PA.	67
Tabla 3. Factores reguladores de la Presión Arterial: RPT y GC.	70
Tabla 4. Información clave que debe recopilarse en el historial médico.	75
Tabla 5. Cribado del examen físico.	77
Tabla 6. Pruebas requeridas para el seguimiento de HTA diagnosticada.	78
Tabla 7. Características de la HTA-R, causas secundarias y factores contribuyentes.	84
Tabla 8. Subgrupos de Linfocitos T cooperadores.	99
Tabla 9. Efecto Hemodinámico / Hormonal de los fármacos antihipertensivos.	116
Tabla 10. Pesaje para preparación de 2 litros de solución de Krebs.	130
Tabla 11. Vasoactivos utilizados para la evaluación de la reactividad vascular.	131
Tabla 12. Formación de Lotes Experimentales.	133
Tabla 13. Panel del programa SIEVART-1.	134
Tabla 14. Concentración inicial y final en orden de adición de cada vasoactivo evaluado.	137
Tabla 15. Reacción 1 para inicio de retrotranscripción.	141
Tabla 16. Reacción 2 para retrotranscripción.	141
Tabla 17. Relación de absorbancias 260 / 280.	142
Tabla 18. Tamaño del Gen / producto del gen a amplificar.	146
Tabla 19. Especificaciones de cada primer utilizado.	146
Tabla 20. Reactivos requeridos para qRT-PCR.	147
Tabla 21. Temperatura de alineamiento de cada gen evaluado.	148
Tabla 22. Coloración de cada lote.	151
Tabla 23. Resumen de resultados obtenidos por antihipertensivo en cada evaluación.	161

Índice de Diagramas

Diagrama 1. Factores determinantes de la PA.	24
Diagrama 2. Regulación del Gasto Cardíaco.	26
Diagrama 3. Factores dependientes de la RPT.	28
Diagrama 4. Regulación Autónoma de la Presión Arterial.	31
Diagrama 5. Reflejo Barorreceptor.	38
Diagrama 6. Reflejo Quimiorreceptor.	39
Diagrama 7. Respuesta Isquémica.	40
Diagrama 8. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)	44
Diagrama 9. Fisiopatología de la HTA esencial.	71
Diagrama 10. Manejo del Paciente hipertenso.	83
Diagrama 11. Proceso Inflamatorio, Estrés oxidativo y Disfunción endotelial.	105
Diagrama 12. Estrés Oxidativo y ROS.	109
Diagrama 13. Mecanismo de activación del Inflamasoma NLRP3.	110
Diagrama 14. Combinaciones farmacológicas de antihipertensivos.	118
Diagrama 15. Mecanismos que participan en el desarrollo de la HTA.	178

Índice de gráficas

Gráfica 1. Distribución de la Sangre dentro del sistema circulatorio en reposo.	17
Gráfica 2. Presiones del sistema vascular.	23
Gráfica 3. Modificación temporal de PAS en grupos control y tratamientos antihipertensivos.	151
Gráfica 4. Modificación temporal de PAD en grupos control y tratamientos antihipertensivos.	152
Gráfica 5. Modificación temporal de FC en grupos control y tratamientos antihipertensivos.	152
Gráfica 6. Conteo leucocitario diferencial en grupos control y tratamientos antihipertensivos.	153
Gráfica 7. Respuesta contráctil a angiotensina II en grupos experimentales al día 14.	153
Gráfica 8. Respuesta contráctil a fenilefrina en grupos experimentales al día 14.	154
Gráfica 9. Respuesta contráctil a acetilcolina en grupos experimentales al día 14.	154
Gráfica 10. Promedio de E_{MAX} de angiotensina II evaluado en grupos experimentales.	155
Gráfica 11. Promedio de EC_{50} para angiotensina II evaluado en grupos experimentales.	155
Gráfica 12. Promedio de E_{MAX} de fenilefrina evaluado en grupos experimentales.	156
Gráfica 13. Promedio de EC_{50} para fenilefrina evaluado en grupos experimentales.	156
Gráfica 14. Promedio de E_{MAX} de acetilcolina evaluado en grupos experimentales.	157
Gráfica 15. Promedio de EC_{50} para acetilcolina evaluado en grupos experimentales.	157
Gráfica 16. Expresión relativa de IL-1 β después de cada tratamiento aplicado.	158
Gráfica 17. Expresión relativa de TGF- β después de cada tratamiento aplicado.	158
Gráfica 18. Expresión relativa de TNF- α después de cada tratamiento aplicado.	159
Gráfica 19. Expresión relativa de ECA después de cada tratamiento aplicado.	159
Gráfica 20. Expresión relativa de ECA 2 después de cada tratamiento aplicado.	160
Gráfica 21. Expresión relativa de IL-10 después de cada tratamiento aplicado.	160

1. Abreviaturas

µL: Microlitro.

µM: Micromolar.

µm: micrómetro

•O₂⁻: Anión superóxido

•OH⁻: Anión hidroxilo

•ONOO⁻: Peroxinitrito

5-LO: 5- Lipooxigenasa

Ab: Anticuerpos

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2

ACh: Acetilcolina

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

ADH: Hormona Antidiurética

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADNc: Ác. desoxirribonucleico complementario.

ADP: Adenosín difosfato

Ag: Antígeno

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

Ang I: Angiotensina I

Ang II: Angiotensina II

ANP: Péptido Natriurético Auricular

AP-1: Proteína activadora 1

ARA II: Antagonistas del receptor de Ang II

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

AT1: Receptor de angiotensina II tipo 1

AT2: Receptor de angiotensina II tipo 2

BCR: Receptor de Células B

bFGF: Factor de crecimiento de fibroblastos

BH4: Tetrahidrobiopterina

BNP: Péptido Natriurético Cerebral

Ca²⁺: Calcio

CaM: Calmodulina

CaMKII: Calmodulina cinasa II de Ca²⁺

CCC: Centro de Control Cardíaco

CCL5: Ligando 5 de quimiocinas CC

CE₅₀: Concentración Efectiva 50

cm: centímetros

CO₂: Dióxido de carbono

COX: Ciclooxygenasa

COX-1: Ciclooxygenasa-1

COX-2: Ciclooxygenasa-2

CPAs: Células presentadoras de antígeno

CRH: Hormona liberadora de ACTH

CTL: Linfocitos T citotóxicos

DAMPs: Patrón molecular asociado a daño

DC: Célula dendrítica

DM: Diabetes Mellitus

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DOB: Daño a órgano blanco

DS: Diferencia significativa

DTZ: Diuréticos tiazídicos

ECA: Enzima convertidora de angiotensina I

ECA 2: Enzima convertidora de ang I 2

ECE: Enzima convertidora de endotelina

ECV: Enfermedades cardiovasculares	HMGB1: Proteínas de alta movilidad del grupo 1
EDHF: Factor hiperpolarizante del endotelio	HMWK: Cininógeno de alto peso molecular
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético	Hrs: Horas
EGF: Factor de crecimiento epidérmico	HSP: Proteínas de choque térmico
EGO: Examen general de orina	HTA: Hipertensión arterial
ELAM-1: Mol. de adhesión leucocitaria endotelial	HTA-R: Hipertensión Arterial Resistente
E_{MAX}: Efecto máximo	IC: Insuficiencia cardíaca
ENaC: canal de Na ⁺ epitelial	ICAM-1: Molécula de adhesión celular vascular 1
eNOS / NOS-3: Óxido nítrico sintasa endotelial	ICC: Índice cintura - cadera
ENSANUT: Encuesta Nacional Salud y Nutrición	IECA: Inhibidor de enzima convertidora de Ang II
ERC: Enfermedad renal crónica	IFN-γ: Interferón gamma
ESC: Sociedad Europea de Cardiología	IL-1: Interleucina-1
ESH: Sociedad Europea de Hipertensión	IL-2: Interleucina 2
ET-1: Endotelina 1	IL-4: Interleucina 4
ETA: Receptor de endotelina A	IMC: Índice de Masa Corporal
ETB: Receptor de endotelina B	IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
FC: Frecuencia Cardíaca	iNOS / NOS-2: Óxido nítrico sintasa inducible
FEC-1: Factor estimulante de colonias 1	ISH: Sociedad Internacional de Hipertensión
Fen: Fenilefrina	JAM-1: Molécula de adhesión unión 1
g: Gramos	JNC-7: Joint National Committee 7
GC: Gasto Cardíaco	K⁺: Potasio
GPX: Glutación Peroxidasa	km: kilómetros
GS: Guanilato ciclasa.	LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad
H⁺: Ion hidrógeno	LMWK: Cininógeno de bajo peso molecular
H₂O: Agua	Lpm: Latidos por minuto
H₂O₂: Peróxido de Hidrógeno	M: molar
HDAC: Histonas desacetilasas	m²: metros cuadrados
HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad	MAPA: Monitoreo Ambulatorio de PA
HDTZ: Hidroclorotiazida	MAPK: Prot. cinasas activadas por mitógenos

MCP-1: Proteína quimioatrayente monocitos 1	NO: Óxido Nítrico
MDA: Malondialdehído	NO₂: Dióxido de nitrógeno
MDPA: Auto medida de la Presión Arterial	Nodo AV: Nodo Auriculoventricular
MDSCs: Célula supresora derivada de mieloides	Nodo SA: Nodo Sinoauricular
MEC: Matriz extracelular	NOS: Óxido nítrico sintasa
mg: Miligramos.	NPR-A: Receptor de péptido natriurético A
MHC-I: Complejo principal histocompatibilidad I	NPR-B: Receptor de péptido natriurético B
MHC-II: Complejo principal histocompatibilidad II	NPR-C: Receptor de aclaramiento
min: minuto	NT: Neurotransmisor
mL: mililitro	NTS: Núcleo del Tracto Solitario
MLCK: Cinasa de la cadena ligera de miosina	O₂: Oxígeno
MLV: Músculo Liso Vascular	OMS: Organización Mundial de la Salud
mm Hg: Milímetros de mercurio	PA: Presión arterial
mm: milímetros	PAD: Presión arterial diastólica
MØ: Macrófago	PAF: Factor activador de plaquetas
MR: Receptor de Mineralocorticoides	PAM: Presión arterial media
mseg: milisegundos	PAMPs: Patrón molecular asociados a patógeno
NA: Noradrenalina	PAS: Presión arterial sistólica
Na⁺: Sodio	pCO₂: Presión Arterial de Dióxido de carbono
NADPHox: NADPH oxidasa	PCr: Proteína C reactiva
NaHCO₃: Bicarbonato	PDGF: Factor crecimiento derivado de plaquetas
NF- κB: Factor nuclear kappa B	PGD₂: Prostaglandina D2
NFAT5: Factor de transcripción de T activadas 5	PGE₂: Prostaglandina E2
ng: nanogramos.	PGF₂: Prostaglandina F2α
NHE-3: Intercambiador de Na ⁺ /H ⁺ 3	PGH₂: Prostaglandina H2
NK: Célula natural Killer	PGI₂: Prostaciclina
NLRs: Receptor intracelular similar a NOD	PKG: Proteína cinasa G
nm: nanómetros.	PNs: Péptidos Natriuréticos
nNOS / NOS-1: Óxido nítrico sintasa neuronal	pO₂: Presión Arterial de Oxígeno

Pre-HTA: Pre-Hipertensión Arterial.	SOD: Superóxido Dismutasa
PRRs: Receptor de reconocimiento de patrones	SOD3: Superóxido Dismutasa extracelular
PTGS1: Prostaglandina H2 sintasa 1	SRAA: Sist. Renina angiotensina aldosterona
RAG: gen activador de recombinasa 1	TAG: Triglicéridos
RCV: Riesgo cardiovascular	TCR: Receptor de células T
ROMK: Canal medular externo de K ⁺	TFG: Tasa de filtración glomerular
ROS: Especies reactivas de oxígeno	TFH: Células auxiliares foliculares
rpm: Revoluciones por minuto.	TGF-β: Factor de crecimiento transformante β
RPT: Resistencia periférica total	TH: Linfocitos T cooperadores
s: segundos	TLRs: Receptores de Tipo Toll
SAHS: Síndrome apneas-hipopneas del sueño	TNF-α: Factor de necrosis tumoral α
SCORE: Eval. Sistemática de Riesgo Coronario	t-PA: Plasminógeno tisular
SE: Desviación estándar.	Treg: Linfocito T regulador
SERCA: ATPasa del retículo sarcoplásmico	TXA2: Tromboxano A2
SGK1: Cinasa 1 regulada por glucocorticoides	TXS: Tromboxano sintasa
SGLT: Cotransportador Sodio-Glucosa	T-γδ / TCR-1: Linfocito gamma-delta
SGLT-2: Cotransportador Na ⁺ - glucosa tipo 2	Válvulas AV: Válvulas Auriculoventriculares
SHR: rata espontáneamente hipertensa	VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular
SI: Sistema Inmunológico	VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
SNA: Sistema Nervioso Autónomo	VS: Volumen Sistólico
SNC: Sistema nervioso central	WKy: rata wistar Kyoto
SNP: Sistema nervioso parasimpático	\bar{X}: Promedio
SNS: Sistema nervioso simpático	XO: Xantina oxidasa

2. Introducción

La presión arterial (PA) corresponde a la tensión generada por la sangre dentro de las arterias; cuando existe un aumento crónico que sobrepase los límites normales, que por convención se han establecido en una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg y presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg, se habla de una hipertensión arterial (HTA). (1)

En el mundo actual la HTA juega un papel muy importante como una de las enfermedades más comunes que afectan la salud humana, así como factor principal para desencadenar riesgos cardiovasculares (RCV) importantes como un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular o enfermedades cardiovasculares (ECV) como la enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo y demencia, siendo una de las causas principales de muerte prematura evitable en el mundo. (2,3)

Se estima que en el mundo hay alrededor de 1,130 millones de personas con HTA, cuyas complicaciones ocasionan alrededor de 9.4 millones de muertes anualmente. En México, se reportó una cifra de 15.2 millones de personas mayores a 20 años con diagnóstico de HTA, manteniéndose entre las primeras causas de muerte en el país con alrededor del 20% de decesos reportados. (4,5,6)

Las razones por las cuales se desencadena la HTA obedecen a una serie de cambios que involucran a diferentes sistemas para su regulación, tanto perturbaciones del sistema nervioso autónomo (SNA) mediante la síntesis de catecolaminas; la desregulación hormonal la cual origina la liberación de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1 (ET-1) o vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO), además de la propia predisposición genética y de factores ambientales como la alta ingesta de sal o el propio envejecimiento, en combinación o de forma independiente, contribuyen a la elevación de la PA. (7,8,9)

El bloqueo con fármacos de acción central que actúan sobre del sistema renina angiotensina (SRAA) como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) son importantes como terapia de primera línea para el tratamiento de la HTA; pero la combinación de fármacos con efectos directos en distintos sistemas fisiológicos tiene un mayor impacto sobre la PA que la monoterapia, ya que puede bloquear sus respuestas compensatorias. (13)

Los tratamientos actuales que tienen como objetivo limitar la influencia del SRAA o SNA en el aumento de la PA fallan en el 40% de los casos, lo que sugiere que están involucrados otros mecanismos para la regulación de la PA, por lo que se ha vuelto cada vez más evidente la participación del sistema inmunológico (SI) en la HTA, ya que es un proceso inflamatorio que implica la trans migración y acumulación de células del SI tanto innatas como adaptativas en el intersticio de los tejidos afectados, por lo que juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de la HTA y el daño de órganos principalmente a causa del estrés oxidativo generado por las especies reactivas de oxígeno (ROS). (1, 3, 7,10,11)

Las alteraciones en la regulación del proceso inflamatorio pueden ocurrir durante el principio de la HTA y su desarrollo de forma crónica, lo que se puede identificar a partir de biomarcadores como la expresión de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, la presencia de células inflamatorias en sangre periférica, así como también la expresión de receptores de cada sistema presentes en tejidos importantes para la regulación de la PA.

3. Marco teórico

Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón, los vasos sanguíneos (venas y arterias) que son una serie de tubos de distribución y recolección, y los capilares, un extenso sistema de vasos delgados de menor calibre. Es el sistema de transporte del cuerpo, el cual constituye un enlace directo e indirecto entre cada célula y órgano; su función primaria de este sistema es el de transportar y distribuir sustancias esenciales a los tejidos y eliminar los subproductos metabólicos de cada tejido. (25)

Además, participa en mecanismos homeostáticos como la regulación de la temperatura corporal, el mantenimiento del equilibrio de líquidos y el ajuste de suministro de oxígeno y nutrientes a todas las células del organismo. (14)

Corazón

Órgano principal del aparato circulatorio; se encarga de propulsar la sangre en el interior del organismo a través de los vasos sanguíneos. Está compuesto en esencia por tejido muscular (miocardio), y, en menor proporción, por tejido conectivo y fibroso como tejido de soporte, mide alrededor de 12 cm de largo, 9 cm en su punto más ancho y 6 cm de espesor, con un peso promedio (\bar{X}) entre 250 y 300 g en adultos. (15)

Anatómicamente está situado en la cavidad torácica, en el mediastino medio, detrás del esternón, delante del esófago, aorta y a ambos lados se encuentran los pulmones, justo por encima del diafragma. Cerca de dos tercios de este órgano se encuentran a la izquierda de la línea media corporal. (15, 16)

Pared cardíaca

Está constituida en todas las regiones por 3 capas de diferente tejido: la capa interna (endocardio) constituye la superficie de las cavidades cardíacas que entra en contacto con la sangre, la capa media (miocardio) es el principal componente de las paredes cardíacas, la superficie externa del corazón (epicardio) posee un revestimiento seroso denominado pericardio bajo el cual discurren los vasos coronarios. (19)

Endocardio

Es una capa delgada continua de células epiteliales (endotelio) que reviste las cavidades cardíacas y vasos sanguíneos; se apoya sobre tejido conectivo rico en fibras elásticas; las válvulas cardíacas también se encuentran recubiertas por este tipo de tejido, además de estar compuesto por una lámina interna fibrosa conformada por colágeno y elastina. (19,20)

Miocardio

Capa más abundante del corazón, representa cerca del 95% de la pared cardíaca; es responsable de la acción de bombeo y está compuesto principalmente de tejido muscular; dentro de su composición incluye 3 componentes que poseen diferente función. En primer lugar, posee un tejido muscular de trabajo sobre el cual recae la carga mecánica de contracción de las cavidades cardíacas, el segundo componente es una variación del tejido muscular cardíaco denominado de conducción del impulso cardíaco cuya función es el generar estímulos para la activación de la contracción muscular de forma ordenada. Por último, los tejidos mencionados están incluidos en un complejo armazón de tejido conjuntivo denominado estroma cardíaco, cuya función es la de mantener la forma del corazón evitando así la inadecuada transmisión de los impulsos bioeléctricos generados. (18, 19)

Epicardio

Es la capa más externa del corazón; es tejido adiposo y conectivo que une el epicardio al miocardio, dando protección al corazón. En él se encuentran los nervios y vasos sanguíneos que inervan y vascularizan al corazón; en realidad es la lámina visceral del pericardio seroso, que cubre la superficie externa del corazón. (20)

Pericardio

El pericardio es un saco membranoso que rodea el corazón, está compuesto por capas fibrosas y serosas. La capa fibrosa del pericardio forma un saco cónico que rodea el corazón estableciendo sus límites; mientras que la parte serosa consta de dos capas, una está en contacto directo con el corazón denominada pericardio visceral; la otra, la capa más externa, se conoce como pericardio parietal. Entre ambas capas se crea un espacio virtual que puede contener una pequeña cantidad de líquido que funciona como un lubricante. (17,18)

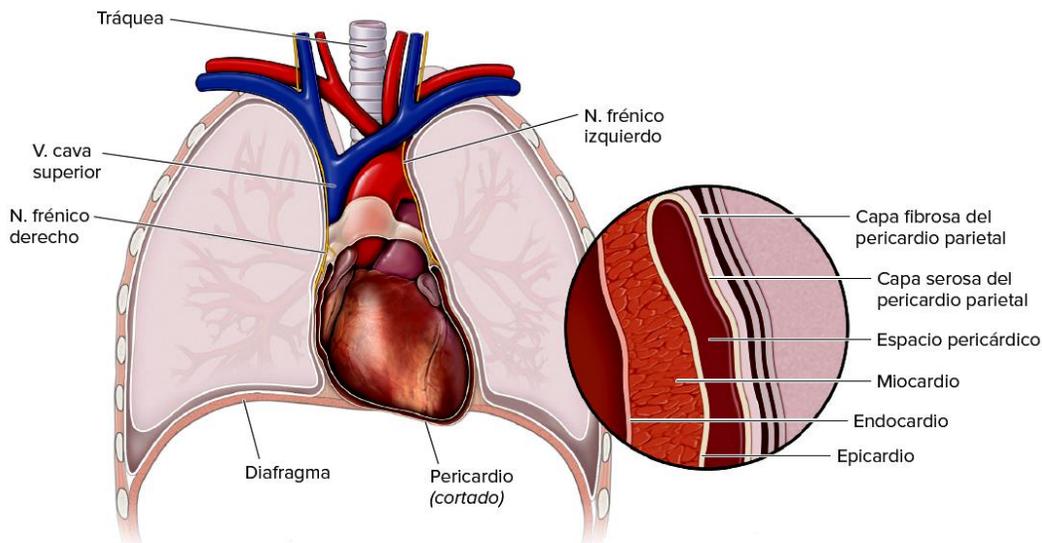


Ilustración 1. Corte Coronal a través del tórax. (B) Pericardio y Pared Cardíaca.

Relación que guarda el pericardio y las 3 capas que conforman la pared cardíaca del corazón: la capa interna (endocardio), capa media (miocardio) y la superficie externa del corazón (epicardio)

Fuente: Morton D.A, Foreman K. Anatomía macroscópica: Un panorama general. 2021 McGraw-Hill ©.

Cavidades y válvulas cardíacas

La parte interna del corazón está constituida por cuatro cavidades: dos en el lado derecho y dos en el izquierdo, de ahí que sea común hablar de corazón derecho (hemicardio derecho) y corazón izquierdo (hemicardio izquierdo). Las cavidades situadas en la parte superior se denominan aurículas, y las dispuestas en la parte inferior, ventrículos; funcionalmente cada uno de los lados del corazón está formado por una aurícula y un ventrículo. (19)

En condiciones normales, las cavidades derechas no se comunican con las izquierdas, pues se encuentran divididas por un tabique intramuscular, denominado tabique interauricular, que los separa; el tabique que distancia ambos ventrículos se llama interventricular. (19, 22)

La sangre pasa a través de una válvula antes de salir de cada cavidad del corazón, las válvulas evitan el retroceso del flujo de sangre pues actúan como entradas de sangre de una sola vía de un lado del ventrículo, y como salidas de sangre de una sola vía del otro lado del ventrículo. (22)

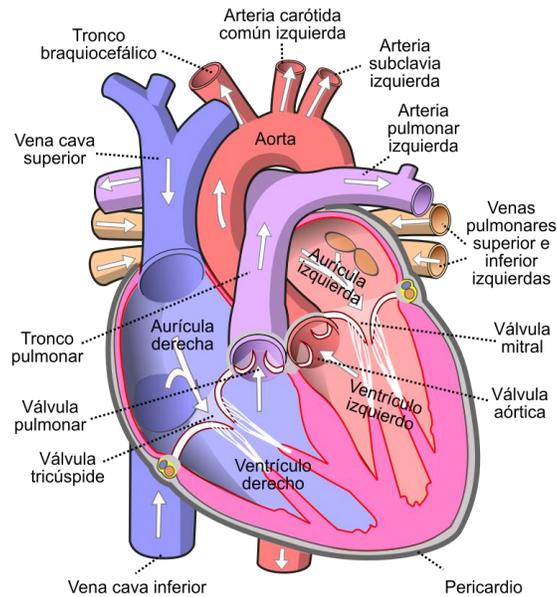


Ilustración 2. Disposición general de la parte Interna del Corazón.

El corazón tiene dos cavidades superiores (aurículas derecha e izquierda) quienes reciben la sangre, mientras que las cavidades inferiores (ventrículos derecho e izquierdo) bombean sangre; por otra parte, las válvulas cardíacas mantienen el flujo sanguíneo en la correcta dirección.

Fuente: Fernández-Tresguerres J.A. y cols. Fisiología humana 5^e. 2021 McGraw-Hill ©

Hemicardio izquierdo

El corazón izquierdo bombea sangre a grandes distancias hacia las demás partes del cuerpo a presiones más altas, y la resistencia del flujo es mayor. Por lo tanto, el ventrículo izquierdo trabaja mucho más que el derecho para mantener la misma velocidad de flujo, en donde la estructura de los ventrículos confirma esta diferencia funcional, ya que la pared del ventrículo izquierdo es considerablemente más gruesa. (20)

La aurícula izquierda recibe las 4 venas pulmonares y se abre en el ventrículo izquierdo provisto de la válvula atrioventricular izquierda (mitral) localizada a la izquierda y detrás de la aurícula derecha. La otra válvula localizada en el corazón izquierdo se le denomina válvula aórtica; esta válvula está compuesta por tres cúspides con forma de medialuna de tal forma que cuando los ventrículos se contraen, la presión que se incrementa dentro de la cámara y hace que la válvula se abra permitiendo la eyección de la sangre hacia la aorta. (24)

Hemicardio derecho

El corazón derecho consta de una aurícula en la parte superior y un ventrículo en la inferior, los cuales se encuentran en la pared posterior, próximas al tabique: la superior, en la zona más alta, y la inferior, en la baja. (22)

La aurícula contiene los orificios de las venas cavas superior e inferior además del seno coronario en donde desemboca la sangre venosa (no oxigenada) de todo el cuerpo y esta se comunica con el ventrículo derecho a través de una válvula, la tricúspide (tres cúspides o valvas), permitiendo el paso de sangre de la aurícula al ventrículo, pero no en sentido contrario y de su tracto de salida (el tronco pulmonar) por la válvula pulmonar, que tiene tres valvas semilunares. (22, 23)

Cuando el corazón se contrae (sístole), la sangre pasa desde el ventrículo derecho a través de la válvula pulmonar (válvula semilunar pulmonar) pasando al tronco pulmonar el cual se divide en las arterias pulmonares derecha e izquierda que transportan la sangre a los pulmones para que se oxigene. (22, 25)

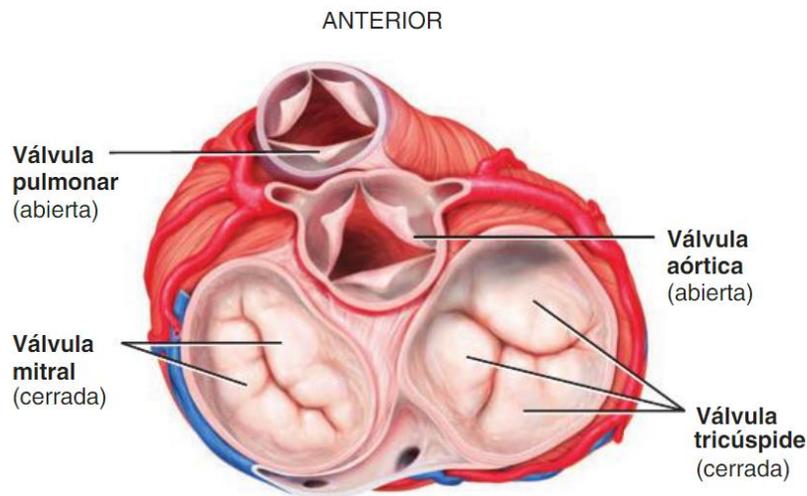


Ilustración 3. Disposición de Válvulas del Corazón.

Se muestra la localización de válvulas auriculoventriculares y semilunares. Las válvulas cardíacas son estructuras que permiten el paso de la sangre únicamente en un sentido, de forma que se abre para dejar pasar la sangre a través, y se cierra evitar que retroceda en su recorrido.

Fuente: Tortora y Derrickson. Principios de Anatomía y Fisiología 15^e. 2018. Médica Panamericana ©

Vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos forman un sistema cerrado de conductos que llevan la sangre desde el corazón, la transportan hacia los tejidos del cuerpo y luego la regresan al corazón, este mismo bombea sangre a través de unos 100,000 km de vasos sanguíneos. (20)

Estructura vascular

Los principales vasos sanguíneos son arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas; estos están conformados básicamente por tres capas o tunicas de diferentes tejidos: la capa íntima integrada con una capa de células endoteliales separadas por la lámina basal epitelial, una capa media formada por musculo liso vascular (MLV) de potencia variable adheridas a tejido conjuntivo elástico y en la cubierta externa compuesta de tejido conjuntivo. (25, 27)

Las modificaciones realizadas a este patrón básico corresponden a los tipos de vasos sanguíneos y sus diferencias funcionales a lo largo del sistema circulatorio; en este sentido en el endotelio de la capa íntima varía la unión entre cada célula según sea el tejido. (25)

Algunas de estas uniones son muy estrechas, como en las arterias, mientras en otras tienen brechas amplias (capilares) que permiten a los eritrocitos y otras células moverse hacia dentro y fuera del capilar. (21, 27)

Arterias

Las arterias son los vasos sanguíneos que llevan la sangre desde el corazón a otros sitios. Aquellas que tienen gran diámetro tienen paredes gruesas compuestas de varias capas de tejido: endotelio, membrana basal, MLV, tejido conectivo fibroso y una alta proporción de tejido conectivo elástico, debido a esto se les denomina arterias elásticas, como la aorta, el tronco pulmonar (con un diámetro de 2.5 cm) y sus principales ramas ya que mantienen la fuerza de impulso mientras los ventrículos se relajan. (20)

Las arterias elásticas conducen la sangre hasta arterias de tamaño intermedio, denominadas arterias musculares por el predominio de MLV y menos tejido conectivo elástico. Estas tienen mayor predominio en el circuito arterial y poseen una mayor capacidad de vasoconstricción y vasodilatación. (20, 24)

Arteriolas

La arteriola es una arteria de pequeño tamaño, poseen un diámetro de entre 15 -100 μm , debido a la variabilidad de su diámetro las arteriolas que preceden al lecho capilar se denominan metarteriolas o arteriolas terminales y tienen como función regular el flujo de sangre en las redes capilares de los tejidos. (19)

Las paredes de las arteriolas de mayor diámetro están formadas por endotelio, membrana basal, MLV y una pequeña cantidad de tejido conectivo fibroso; en cambio las pequeñas consisten en poco más que endotelio y membrana basal rodeado de una capa incompleta de fibras musculares menos abundantes. (20, 25)

Estas son conocidas como vasos de resistencia, debido a que pueden contraerse o dilatarse brindando una mayor resistencia al flujo sanguíneo, pudiendo regular el volumen de sangre que llega a los tejidos influyendo en la tensión arterial. (19, 20)

Capilares

Los capilares son los vasos más pequeños (con un diámetro entre 5 y 10 μm) y forman el flujo arterial con el retorno venoso, abarcan cerca de 600 m^2 para poder estar en contacto con todas las células del organismo. (20)

La función principal de estos vasos es el intercambio de sustancias entre la sangre y el líquido intersticial, sus paredes están compuestas por una sola capa de células endoteliales y una membrana basal. En todo el cuerpo, los capilares funcionan como parte de un lecho capilar, es decir, una red de 10 a 100 capilares que en muchos casos se originan a partir de una arteriola y se y luego se vuelven a unir para formar una vénula (25)

Vénulas

Venas microscópicas que drenan la sangre de los capilares y comienzan su retorno hacia el corazón, se dividen en poscapilares y musculares. Las vénulas poscapilares tienen uniones intercelulares laxas, y funcionan como importantes sitios de intercambio y constituyen el principal lugar de migración de los leucocitos hacia los tejidos, lo que sucede en procesos inflamatorios. Las vénulas musculares poseen paredes más gruesas de MLV a través de las cuales ya no puede producirse el intercambio con el líquido intersticial. (19, 25)

Venas

Las venas son los vasos que conducen la sangre desde los tejidos devuelta al corazón, el espesor relativo de las capas es diferente a las arterias, en general, las venas presentan paredes muy delgadas en relación con su diámetro total. (20)

Si bien las venas poseen 3 capas como las arterias, tanto la túnica íntima como la media son delgadas, con relativamente menos MLV y tejido elástico. La túnica externa de las venas es la capa más gruesa y está formada por colágena lo que permite distenderse lo suficiente para adaptarse a las variaciones de volumen y presión del sistema. (20, 25)

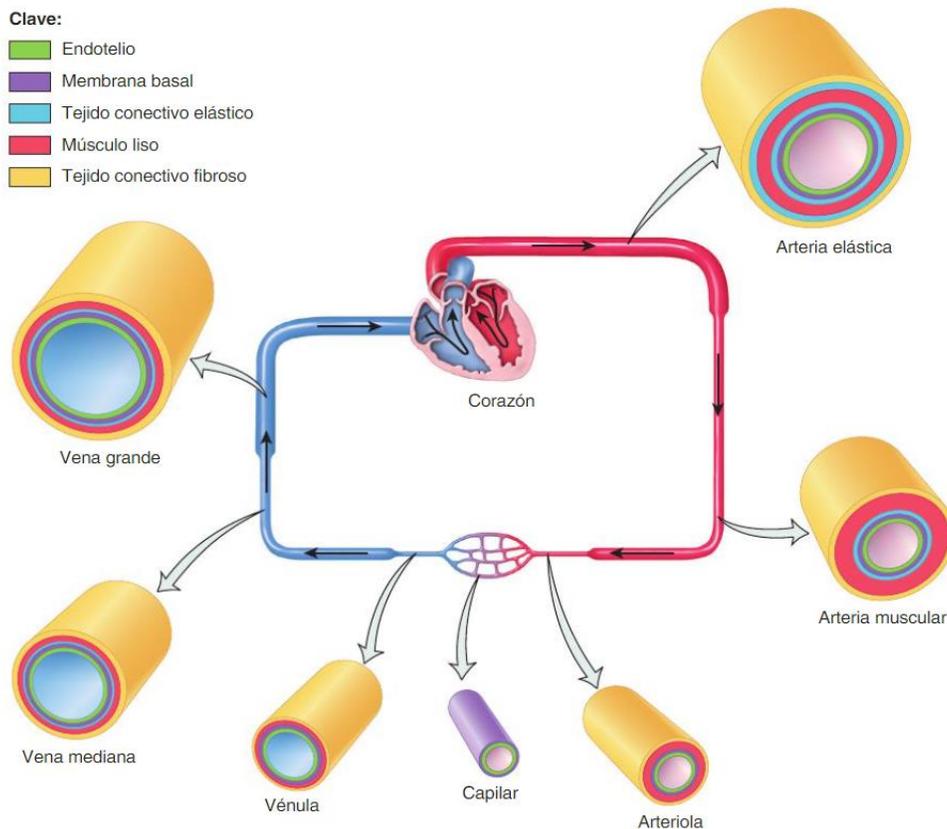


Ilustración 4. Estructura de los Vasos Sanguíneos.

Las paredes de la mayoría de los vasos sanguíneos tienen tres capas diferentes: la túnica externa, la túnica media y la túnica íntima; estas capas rodean la luz, el interior hueco por el que fluye la sangre; en la imagen se puede apreciar la diferencia entre cada una de las capas que conforman los vasos a lo largo del sistema circulatorio.

Fuente: Derrickson, B. *Fisiología humana*. 1^ºe. 2018. Médica Panamericana©

Hemodinamia

Por definición la hemodinamia (*hemos*: sangre y *dynamos*: movimiento) es el estudio del movimiento de la sangre a través del sistema vascular. La medición de presiones, flujos y resistencias en las diferentes cámaras del corazón y circulación sistémica y pulmonar hace objetivo del compromiso hemodinámico en diferentes condiciones fisiopatológicas, al igual que la decisión para el tratamiento y seguimiento de los pacientes con HTA y enfermedades congénitas cardíacas, valvulares y estructurales. (28)

Circulación de la sangre

El corazón bombea la sangre hacia dos circuitos cerrados: la circulación pulmonar y la circulación sistémica; los cuales funcionan de forma simultánea y están dispuestos en serie, el flujo unidireccional se asegura por la presencia de válvulas en el corazón y en las venas manteniendo la irrigación constante en los tejidos, entre cada latido cardíaco. (20, 23, 26)

La contracción del hemicardio izquierdo impulsa la sangre hacia circulación sistémica por medio de la aorta, que se vacía en otras arterias de distribución, continua su camino por medio de su ramificación en arteriolas y finalmente capilares. (19)

En los capilares sucede el intercambio de nutrientes / desechos y O_2 / CO_2 , al surgir este intercambio la sangre arterial se vuelve venosa (pues se encuentra carente de oxígeno). Al abandonar los tejidos entra en las vénulas para después fluir por venas de un diámetro cada vez mayor transportándola de vuelta al corazón, por la aurícula derecha concluyendo la circulación sistémica. (19, 26)

Por su parte la circulación pulmonar inicia cuando el hemicardio derecho bombea la sangre a través de la arteria pulmonar llevándola hacia pequeñas arterias, arteriolas y capilares pulmonares dando lugar a la hematosis dentro de los alvéolos. (25)

Este intercambio transforma nuevamente en sangre carente de oxígeno en sangre arterial; desde ahí la sangre fluye hacia las vénulas y venas grandes teniendo como destino la aurícula izquierda la cual conduce al ventrículo izquierdo antes de ser bombeada de nuevo hacia circulación sistémica, cerrándose el círculo. (19, 20, 26)

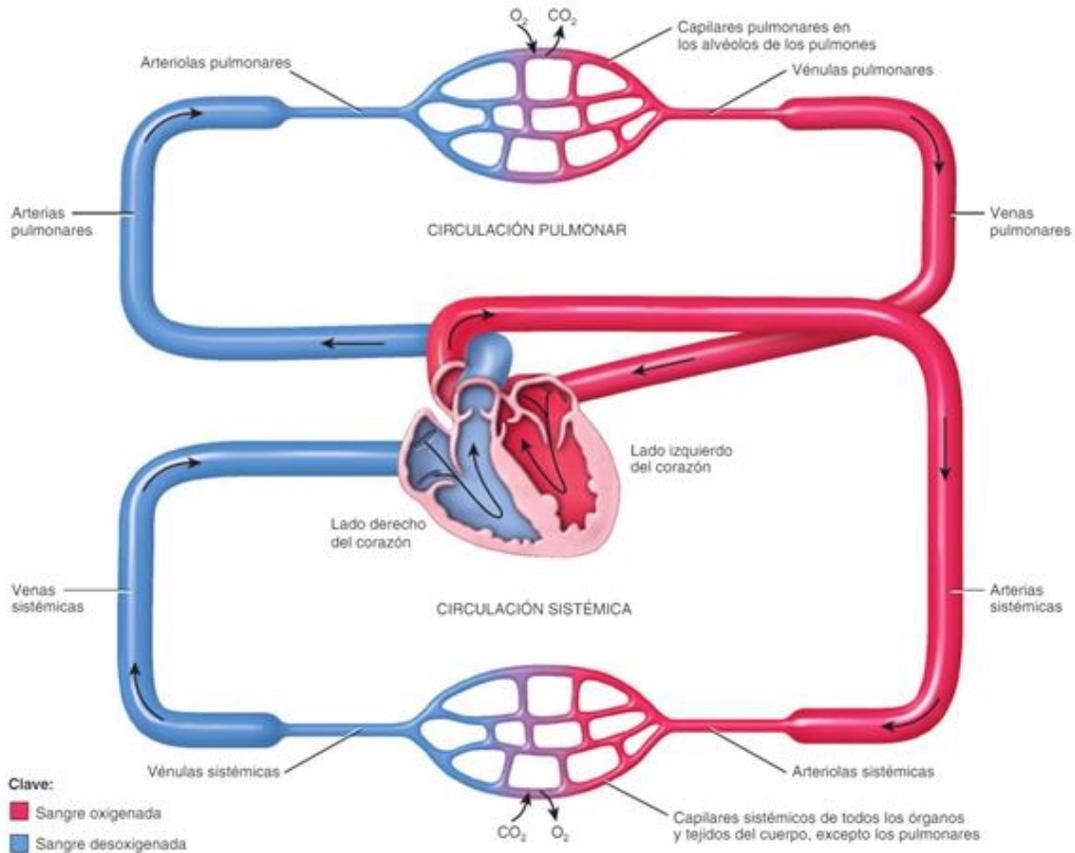


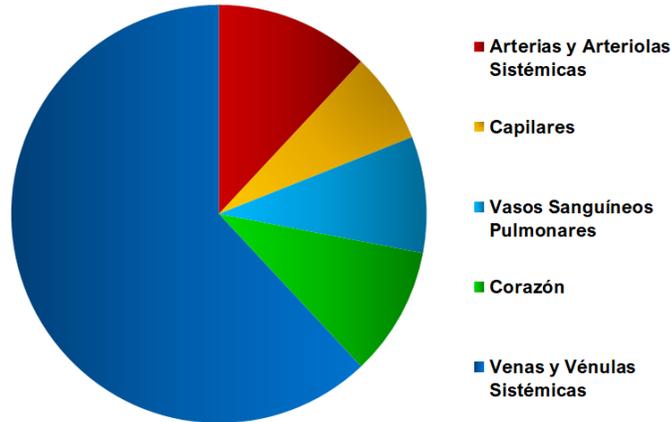
Ilustración 5. *Circulación Sanguínea.*

La sangre llega a la aurícula derecha del corazón desde el organismo, se mueve al ventrículo derecho y es impulsada dentro de las arterias pulmonares. Después de recoger O_2 , la sangre retorna al corazón a través de las venas pulmonares dentro de la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo y sale hacia todos los tejidos del organismo a través de la aorta. En la imagen se distingue la circulación pulmonar en la parte superior y la circulación sistémica en la inferior.

Fuente: Tortora y Derrickson. Principios de Anatomía y Fisiología 15^oe. 2018. Médica Panamericana ©

Distribución sanguínea

En reposo, las arterias y arteriolas sistémicas contienen alrededor del 10 al 12% del volumen sanguíneo, los capilares cerca del 7%, los vasos sanguíneos pulmonares alrededor del 9% y el corazón alberga cerca del 8 al 10%. La mayor parte del volumen sanguíneo se encuentra en venas y vénulas sistémicas, por lo que funcionan como reservorios de sangre desde los cuales la sangre puede ser desviada rápidamente si es necesario. (25)



Gráfica 1. *Distribución de la Sangre dentro del sistema circulatorio en reposo.*

Aproximadamente el 84% de todo el volumen de sangre del organismo se encuentra en la circulación sistémica y el 16% en el corazón y los pulmones; del 84% que está en la circulación sistémica, aproximadamente el 64% se encuentra en venas y vénulas, seguidos de arterias y arteriolas sistémicas y en último lugar los capilares sistémicos

Gráfica de elaboración propia

Ciclo cardíaco

Es el conjunto de fenómenos eléctricos, mecánicos y acústicos que interactúan entre sí y se superponen unos a otros en el tiempo que ocurren en un latido del corazón. Tiene una duración alrededor de 0.8 s y se puede dividir en 2 partes básicas, sístole y diástole. Tanto las aurículas como los ventrículos transitan por estas fases y es esencial la regulación coordinada de su contracción para lograr un bombeo adecuado de sangre al cuerpo. (21, 25)

Durante el ciclo cardíaco las presiones en aurículas o ventrículos aumentan y disminuyen repetitivamente produciendo que la sangre fluya de sitios donde existe mayor presión a sitios donde hay menor presión, esto lo logran a la contracción y relajación alternada. A medida que una cámara del corazón se contrae la presión de la sangre que contiene aumenta. (30)

Sístole

La sístole representa la tercera parte de la duración total del ciclo (0.3 s) y es el periodo durante el cual, ambos ventrículos se contraen y vacían su contenido en las arterias pulmonar y aorta respectivamente. (21)

Diástole

Conforma dos terceras partes de la duración del ciclo cardiaco (0.5 s) y se refiere a la etapa en que los ventrículos se relajan y existe un flujo sanguíneo de las aurículas a derecha e izquierda a sus correspondientes ventrículos. (21)

Fases del ciclo cardiaco

Al principio la sangre fluye de las venas a las aurículas por la diferencia de presión y posteriormente conforme se llenan las aurículas la presión aumenta y la sangre se mueve pasivamente a los ventrículos. (25, 30)

Llenado ventricular

Al inicio de la diástole auricular la sangre fluye de las venas a las aurículas por la diferencia de presión, conforme se llenan las aurículas, las válvulas AV se abren haciendo que la sangre se mueve pasivamente a los ventrículos ocurriendo un llenado cerca del 80%, la presión en aorta y arterias pulmonares sigue siendo mayor que la de los ventrículos por lo que las válvulas semilunares se mantienen cerradas. (25, 30)

Contracción auricular

Mientras los ventrículos permanecen en diástole, a medida que se contraen las aurículas, la presión auricular aumenta y más sangre es forzada a pasar por las válvulas AV contribuyendo con el 20% restante de sangre. (21, 30)

Contracción ventricular isovolumétrica

Al comenzar la sístole ventricular la presión dentro de los ventrículos crece y empuja la sangre hacia arriba contra las válvulas AV abriéndolas; en este intervalo el músculo ventricular se contrae generando una fuerza isométrica, de esto surge una rápida elevación de la presión intraventricular, la cual supera la presión auricular resultando en que las válvulas AV y semilunares se cierren evitando cambios de volumen. (20, 30)

Eyección ventricular

La segunda fase de la sístole ventricular se caracteriza por la contracción continua en ambos ventrículos lo que genera un rápido aumento de presión dentro de dichas cámaras. Cuando la presión del ventrículo izquierdo sobrepasa la presión de la arteria aorta (80 mm Hg) y la presión del ventrículo derecho se eleve por encima de la presión del tronco pulmonar (20 mm Hg) ambas válvulas semilunares se abren y la sangre es expulsada del corazón. Aunque la presión en el ventrículo izquierdo es mayor que la del ventrículo derecho ambos ventrículos expelen el mismo volumen de sangre (alrededor de 70 mL). (20, 25)

Relajación ventricular isovolumétrica

En esta fase, los ventrículos se relajan, lo que ocasiona que la presión dentro de las cámaras disminuya y la sangre de la aorta y tronco pulmonar comience a fluir en sentido contrario quedando atrapada en las válvulas semilunares. Además, hay un breve intervalo en el que el volumen de los ventrículos no cambia porque las cuatro válvulas están cerradas; a medida que los ventrículos se relajan, la presión disminuye hasta ser menor que la presión auricular, ocasionando que las válvulas AV se abran. (20, 21)

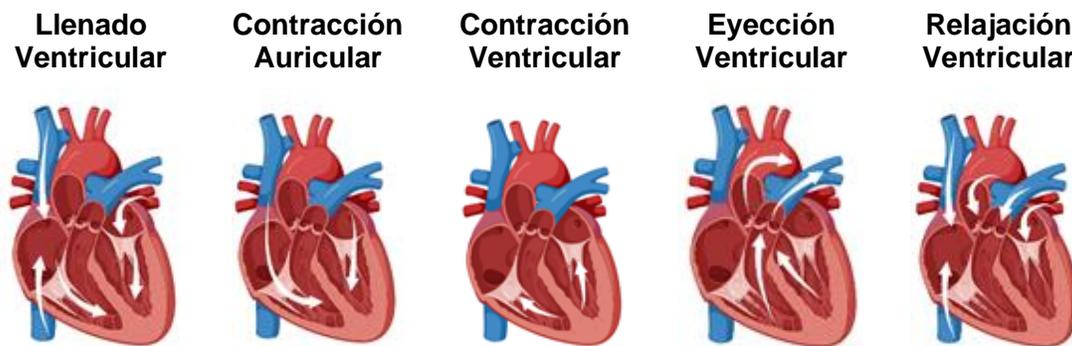


Ilustración 6. Fases del Ciclo Cardíaco.

La característica más relevante en el comportamiento contráctil del corazón es su función cíclica de bombeo. Se muestra la relación entre cada una de las fases por las que atraviesa el corazón. Las sucesivas y alternadas contracciones y relajaciones permiten que el corazón funcione como una bomba, desarrollándose al mismo tiempo en las dos partes del corazón (derecha e izquierda) impulsando la sangre desde las venas hacia las arterias.

Ilustración de elaboración propia.

Flujo sanguíneo

La física del flujo de líquidos a través de tubos rígidos proporciona una base para comprender el flujo de sangre a través de los vasos sanguíneos, aunque los vasos sanguíneos no son rígidos, sino distensibles y la sangre no es un fluido homogéneo, el conocimiento físico nos ayuda en la comprensión de las interrelaciones entre la velocidad del flujo sanguíneo, la PA y los diversos componentes de la circulación sistémica. Aunque la función circulatoria es muy compleja, hay principios básicos que subyacen en todas las funciones del sistema:

- La velocidad del flujo sanguíneo en cada tejido va en relación con su necesidad.
- El GC se controla principalmente por la suma de todos los flujos tisulares locales.
- La regulación de la PA es independiente del control del flujo sanguíneo local. (14, 26)

El flujo sanguíneo es la cantidad de sangre que atraviesa un punto dado de la circulación en un período de tiempo determinado, se entiende que el flujo depende de la diferencia de presión a través de un vaso sanguíneo, a mayor diferencia, mayor flujo. (21, 26)

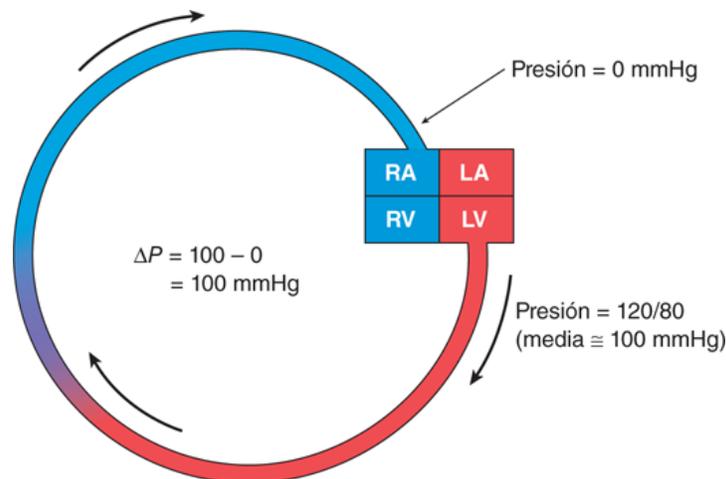


Ilustración 7. El flujo sanguíneo se produce por una diferencia de presión.

Como el corazón bombea la sangre continuamente hacia la aorta, la presión media en este vaso es alta, con una media en torno a los 100 mm Hg; a medida que el flujo sanguíneo avanza a circulación sistémica, la PAM va disminuyendo progresivamente hasta llegar a 0 mm Hg en las venas donde se vacía en la aurícula derecha del corazón.

Fuente: Ira-Fox, S. Fisiología humana. 14ªE. 2017. McGraw-Hill ©.

El flujo de sangre en la circulación sistémica finalmente depende de la diferencia de presión (ΔP) entre la presión media de alrededor de 100 mm Hg en el origen del flujo en la aorta, y la presión al final del circuito: 0 mm Hg en la vena cava, donde se une a la aurícula derecha (RA), la aurícula izquierda (LA), el ventrículo derecho (RV) y ventrículo izquierdo (LV). (29)
Este se ve determinado por dos factores:

1. *Gradiente de presión.* Diferencia de presión entre los dos extremos de un vaso, si la presión en un extremo es mayor, la sangre fluirá desde la región de presión más alta hacia la más baja, si la presión en ambos extremos es la misma, no habrá flujo. (26)
2. *Resistencia vascular.* Impedimentos que el flujo sanguíneo encuentra en el vaso. (29)

La relación entre el flujo sanguíneo, el gradiente de presión y la resistencia está dada por la ecuación de flujo que se conoce como Ley de Ohm:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

En donde: F es el flujo sanguíneo, ΔP es la diferencia de presión entre los dos extremos del vaso y R es la resistencia.

El flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia de presión entre los dos extremos del tubo (ΔP), pero es inversamente proporcional a la resistencia por fricción al flujo sanguíneo debido a los vasos, sin embargo, cuanto más alta es la resistencia, menor es el flujo sanguíneo. (20, 26)

La resistencia es la fuerza que se opone al flujo de sangre en los vasos sanguíneos, esta condición es directamente proporcional a la longitud del vaso y la viscosidad de la sangre (capacidad de las moléculas para “deslizarse” una sobre otra). La resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso:

$$R = \frac{(L)(\eta)}{r^4}$$

En donde R es la resistencia, L = longitud del vaso, η = viscosidad de la sangre y r = radio del vaso. (29)

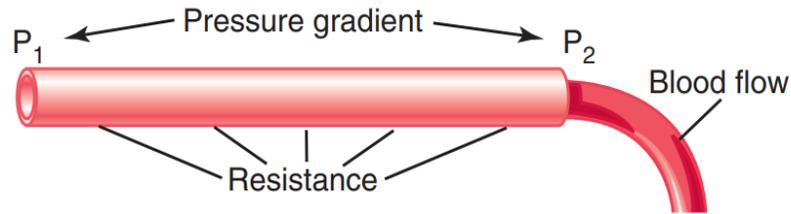


Ilustración 8. Relación entre la presión, resistencia y el flujo sanguíneo.

El flujo de sangre, al igual que el de cualquier líquido por un tubo, depende de la diferencia de presión en los dos extremos del tubo, en donde P1 es la presión en el origen del vaso y P2 presión en el otro extremo. Así como de la resistencia que se aplica en toda la longitud del vaso.

Fuente: Guyton y Hall: *Compendio de fisiología médica*. 13° E. 2016. Elsevier ©

Presión arterial

Se usan indistintamente los términos de presión sanguínea (fuerza que ejerce la sangre contra la pared de las arterias) y tensión arterial (resistencia que oponen las paredes al paso de la sangre). De tal forma que la PA es la fuerza o tensión que la sangre ejerce sobre las paredes de las arterias al pasar por ellas. (29)

La PA está determinada fundamentalmente por la fuerza de contracción ventricular izquierda y por la resistencia arteriolar alcanzando su punto máximo durante la sístole ventricular (PAS) y su punto mínimo en relación con la diástole ventricular (PAD). (31)

$$\text{Presión Arterial} = \text{Gasto Cardíaco (mL / min)} \times \text{Resistencia Periférica Total}$$

Presión arterial media

Es la media de las presiones arteriales medidas mseg a mseg en un periodo de tiempo; no es igual a la media de las presiones sistólica y diastólica porque se invierte una mayor fracción del ciclo cardíaco en la diástole que en la sístole. Por lo tanto, la PAM está determinada en un 60% por la PAD y en un 40% por la PAS. Si la PAM es demasiado alta, la sangre circula por los vasos demasiado rápido, en caso contrario si es demasiado baja, la sangre se mueve muy lentamente. (21, 26)

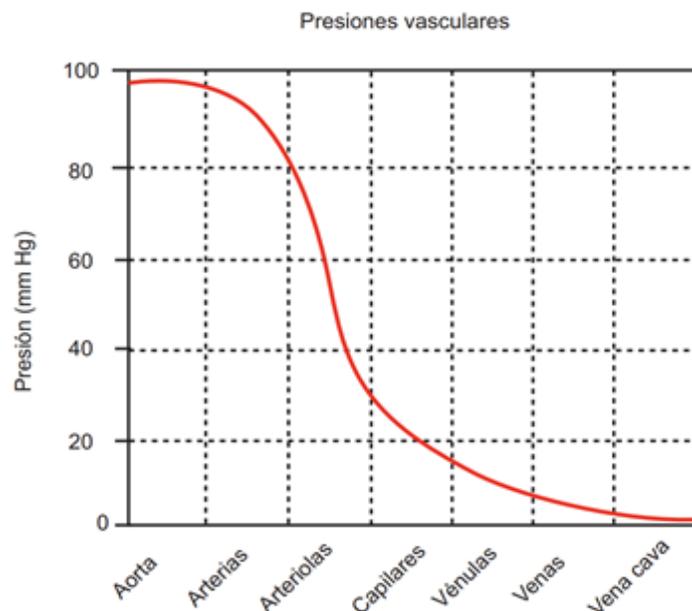
$$\text{PAM} = \frac{(\text{Presión Sistólica}) + 2 (\text{Presión Diastólica})}{3}$$

Cambios de presión

En la circulación sanguínea, el flujo se regula en los distintos tejidos de acuerdo con sus necesidades y las diferencias en los flujos dependen de cambios vasculares. A medida que los vasos reducen su diámetro, la resistencia aumenta y la presión decrece. (21)

La PAM en la aorta es alta, en torno a los 100 mm Hg, a medida que el flujo sanguíneo atraviesa la circulación sistémica la presión cae progresivamente hasta llegar a 0 mm Hg en el momento en el que alcanza la terminación de las venas cava superior e inferior. (26)

La presión en lechos capilares es de 17 mm Hg, una presión suficientemente baja que permite el paso del plasma a través del endotelio hacia las células de los tejidos. En las arterias pulmonares, la presión es pulsátil igual que en aorta, pero la presión es mucho menor con una PAM de 16 mm Hg y en los capilares la PAM es de solo 7 mm Hg; las bajas presiones corresponden básicamente a las necesidades y funciones de cada tejido. (26)



Gráfica 2. Presiones del sistema vascular.

Note que la presión generada por el latido de los ventrículos se disipa en su mayor parte para el momento en que la sangre llega al sistema venoso, y que esta caída de la presión ocurre principalmente a medida que la sangre pasa por las arteriolas y los capilares.

Fuente: Alexanderson, E. *Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria*. 1° E. 2014. El Manual Moderno ©

Factores que incrementan la presión sanguínea

Algunos factores que determinan la PA son: el gasto cardiaco (GC), el cual afecta la PAS y la resistencia periférica total (RPT) reflejada preferentemente por la PAD. En menor grado, la volemia (volumen de sangre), la viscosidad de sangre y el radio de vasos sanguíneos. (31)

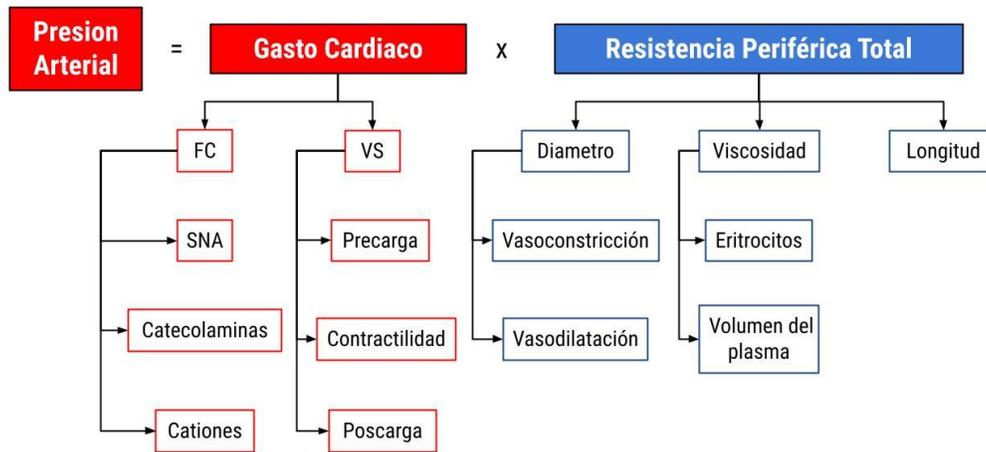


Diagrama 1. Factores determinantes de la PA.

Componentes que participan en la regulación de la PA; el GC es la capacidad de bombeo del corazón siendo una función de la frecuencia cardiaca (FC) y el volumen sistólico (VS) de sangre eyectado. El flujo de sangre se relaciona con la RPT dependiendo principalmente de arterias donde dependerá del diámetro, longitud del vaso y viscosidad de la sangre.

Diagrama de elaboración propia

Gasto cardíaco

Se define como el volumen de sangre bombeado por cada ventrículo, la capacidad de bombeo del corazón es una función de la frecuencia cardiaca (FC) por el volumen sistólico (VS) eyectado por latido. (29)

$$\text{GC (mL / min)} = \text{Frecuencia Cardiaca (Latido / min)} \times \text{Volumen Sistólico (mL / Latido)}$$

En este sentido un aumento del GC debe acompañarse de un incremento del índice de VS a través de la circulación. Esto se logra mediante factores que regulan la FC y el VS. (29)

Frecuencia cardíaca

El sistema cardiovascular está sometido a influencias nerviosas que provienen de diversas zonas del tronco encefálico. La inervación del nodo SA (tejido de conducción del impulso cardíaco) por el SNA es el principal medio por el cual se regula la FC. (25, 29)

La inervación del corazón por el SNA está coordinada por el centro de control cardiaco (CCC) en el bulbo raquídeo. Este centro de control es afectado por áreas encefálicas superiores y por receptores de presión (barorreceptores) y quimiorreceptores en la aorta y carótidas de tal forma que una disminución de la PA puede producir un incremento en la FC. (29)

Además, ciertas sustancias químicas influyen en la FC como:

1. *Catecolaminas*: La adrenalina y noradrenalina (NA) de la médula suprarrenal aumentan la contractilidad cardíaca.
2. *Cationes*: Cruciales para la producción de potenciales de acción, en particular, Na^+ , K^+ y Ca^{2+} tienen un gran efecto en la función cardíaca. (25)
3. *Acetilcolina (ACh)*: Liberada por terminaciones vagales, causa la abertura de canales de K^+ , produciendo una lenta de despolarización por la nula movilización de Na^+ . (29)

Volumen sistólico

Las variables que lo afectan son 3 factores que regulan el bombeo cardíaco en respuesta a las variaciones del volumen sanguíneo que afluye al corazón, dando como resultado que los ventrículos derecho e izquierdo bombeen el mismo volumen de sangre. (29)

1. *Precarga*: Grado de estiramiento del corazón antes de que se comience a contraer.
2. *Contractibilidad*: Fuerza de contracción de las fibras musculares ventriculares.
3. *Poscarga*: Presión que debe ser superada antes que los ventrículos eyecten sangre.

Dentro de la precarga un estiramiento mayor en las fibras musculares antes de la contracción aumenta su fuerza, cuanto más se llene de sangre el corazón durante la diástole mayor será la fuerza contráctil resultando en una mayor cantidad de sangre bombeada hacia la aorta, así como la presión de eyección durante la sístole.

A su vez dentro de la fase de precarga cuando aumenta el retorno venoso (volumen de sangre que retorna al ventrículo derecho) llega un mayor volumen de sangre a los ventrículos aumentando el volumen sanguíneo. (25)

El segundo factor que influye sobre el VS es la contractilidad; la fuerza de la contracción ventricular depende de la actividad del sistema simpaticoadrenal, esta llega a aumentar cuando sustancias como catecolaminas están presentes, promueven la entrada de Ca^{2+} a la fibra muscular durante los potenciales de acción lo que aumenta la fuerza en la próxima contracción. (25, 29)

Para eyectar sangre, la presión generada en un ventrículo cuando se contrae debe ser mayor que la presión en las arterias, ante un aumento en la poscarga genera una disminución del volumen sistólico, por lo que queda más sangre en el ventrículo al finalizar la sístole. (25, 29)

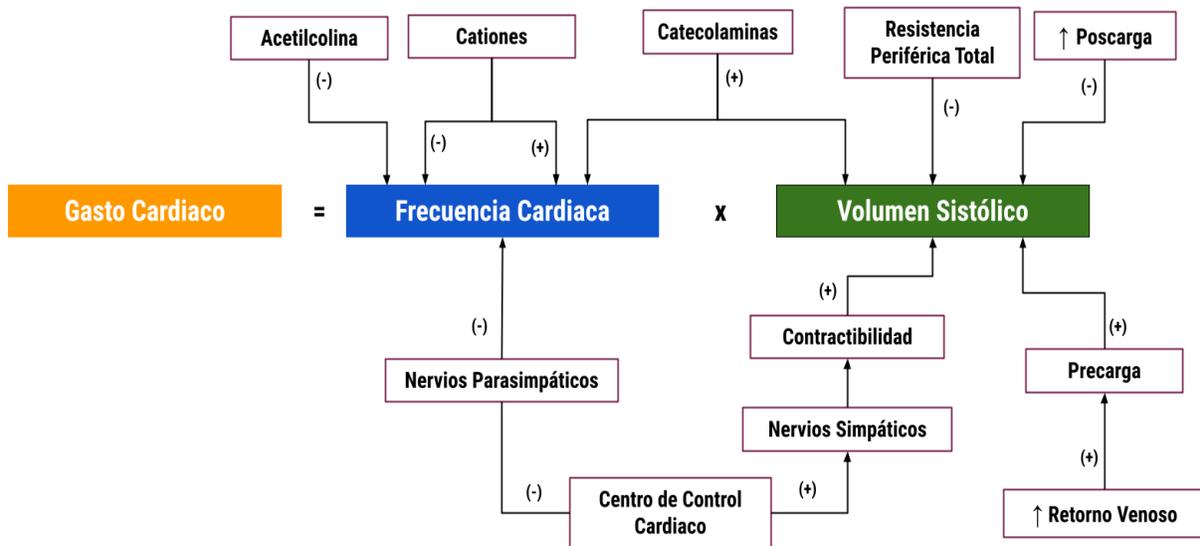


Diagrama 2. Regulación del Gasto Cardíaco.

Los componentes que participan en la regulación del GC son dos factores: la FC y el VS; ambos están inervados por el SNA además de mecanismos intrínsecos que modulan la respuesta de cada uno ante variables que puedan modificar el gasto cardíaco. (+): incrementan, (-): disminuyen.

Diagrama de elaboración propia.

Resistencia periférica total

La resistencia vascular es la oposición al flujo sanguíneo debido a la fricción entre la sangre y las paredes de vasos sanguíneos. La suma de todas las resistencias vasculares dentro de la circulación sistémica se llama resistencia periférica total (RPT). (20, 25, 29)

Las arterias que llevan sangre a los órganos por lo general están en paralelo más que en serie entre sí, es decir, la sangre arterial pasa a través de un grupo de vasos de resistencia (arteriolas) antes de regresar al corazón. Dado que un órgano no está “torrente abajo” de otro en términos de su riego arterial, los cambios de resistencia dentro de un órgano afectan de manera directa el flujo sanguíneo sólo en ese órgano. (29)

Esta depende de 3 factores:

1. El tamaño de la luz del vaso sanguíneo.
2. La viscosidad de la sangre.
3. La longitud total del vaso sanguíneo. (25)

Tamaño de la luz

Cuanto más pequeño es el radio del vaso sanguíneo mayor resistencia ofrece al flujo; esto ocurre porque un determinado volumen de sangre tiene más contacto con la pared vascular dando como resultado una mayor resistencia. (20, 25)

Normalmente las fluctuaciones instantáneas al flujo sanguíneo a través de un determinado tejido se deben a la vasoconstricción y vasodilatación en las arterias de pequeño calibre y arteriolas del tejido, cuando esta se dilata, la resistencia se reduce y la tensión disminuye, acto contrario; cuando se contraen la resistencia aumenta y la PA se eleva. (20, 29)

Viscosidad de la sangre

Esta depende fundamentalmente de la relación entre los eritrocitos y el volumen del líquido plasmático. La viscosidad también se modifica por la composición del plasma y la resistencia de las células a la deformación, se observa en menor medida, que la concentración de proteínas en el plasma favorece a esta relación. (20)

Cualquier situación que incrementa la viscosidad de la sangre como en procesos de deshidratación o un mayor hematocrito ofrece una mayor resistencia, aumentando la PA, en cambio a una reducida viscosidad disminuye la PA. (25, 32)

Longitud del vaso sanguíneo

La resistencia al flujo sanguíneo es directamente proporcional al largo de este, a mayor longitud del vaso, mayor resistencia. La longitud del vaso usualmente permanece constante en el cuerpo, por lo que la longitud no contribuye significativamente con la resistencia. (20)

Sin embargo, la longitud del vaso puede cambiar si la persona aumenta de peso, por lo que su resistencia se vuelve más alta ya que al desarrollar vasos sanguíneos adicionales para irrigar el tejido adiposo en exceso aumenta la longitud de los vasos. (20, 25)

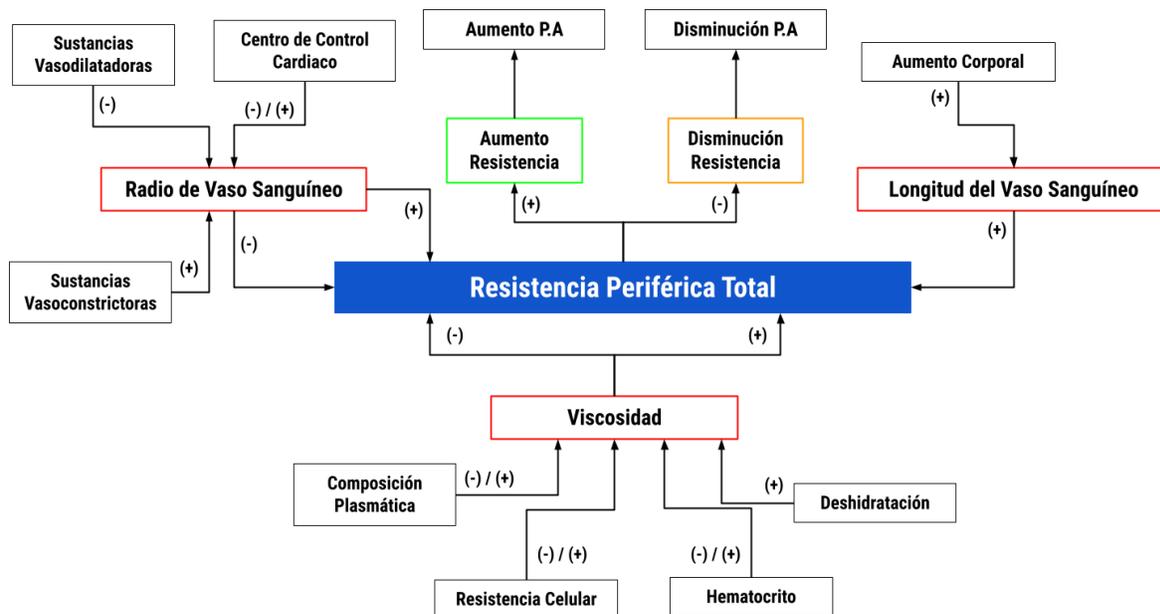


Diagrama 3. Factores dependientes de la RPT.

La resistencia vascular es modulada por medio de la viscosidad, la propia longitud del vaso sanguíneo como también el radio de este mismo, cuanto mayor resistencia ofrezca el vaso sanguíneo al flujo generado por la sangre está provocará un aumento en la PA por el contrario cuando existe una disminución en la resistencia generará una disminución de la PA. (+): incrementan, (-): disminuyen.

Diagrama de elaboración propia.

Regulación de la presión arterial y flujo sanguíneo

Como se señaló, la PA está determinada por el GC y la RPT, de forma que los ajustes circulatorios que se realizan mediante la modificación de los sistemas de retroalimentación negativa hacia estos blancos dan como resultado la modificación de PA. (25, 32)

Asimismo, el control de la PA va a depender de la acción de los sistemas de regulación sobre el GC y la RPT; es un proceso complejo, que está determinado por la acción del SNA, el CCC del bulbo raquídeo, factores vasodilatadores y vasoconstrictores, así como de los riñones; actuando en diferente forma y tiempo. Estos sistemas intentan mantener un nivel adecuado mediante el reajuste instantáneo en los cambios de PA. (21, 33)

Existen diversos mecanismos que hacen posible la regulación de la presión arterial y que pueden dividirse para su estudio en:

- *Mecanismos rápidos o tempranos:* Poseen un periodo de inicio de acción de segundos a minutos, de corta duración, y tienen la mediación principal del SNA, por lo que su acción es sobre todo en la RTP, la FC y fuerza de contracción ventricular.
- *Mecanismos lentos o tardíos:* Muestran un inicio de acción de horas a días, teniendo un tiempo de acción más prolongado, modifican en particular el GC por cambios en el equilibrio de Na^+ y el H_2O produciendo efectos secundarios sobre la RTP. (21)

Regulación nerviosa de la circulación

Los mecanismos rápidos o tempranos tienen su inicio de acción en segundos y se hallan bajo la mediación principal del SNA; el cual coordina las respuestas adaptativas que permiten mantener la PA dentro de los niveles normales, mediante el aumento o la disminución de las actividades en curso en los tejidos efectores, como su nombre lo indica, no está sujeto al control voluntario, sino que es autónomo. (21, 25, 33)

Los sistemas reflejos nerviosos que regulan la presión arterial funcionan como una serie de bucles de retroalimentación negativa. (64)

Todos estos bucles están compuestos de:

1. *Un Detector*: Sensor o receptor que cuantifica la variable; la traduce en una señal eléctrica que es una medida de la variable.
2. *Vías Aferentes*: Transmiten el mensaje hasta el centro coordinador.
3. *Centro coordinador*: Compara la señal detectada en la periferia con un punto de control, procesa la información y genera un mensaje que codifica la respuesta.
4. *Vías Eferentes*. Transmiten el mensaje hasta la periferia.
5. *Efectores*: Ejecutan la respuesta apropiada y alteran la variable, corrigiendo por tanto su desviación desde el punto de control. (64)

Los centros de control de la PA que están localizados en el sistema nervioso Central (SNC) son controlados por un sistema doble de sensores y reflejos, estos estímulos son mediados por Barorreceptores y Quimiorreceptores; que son sumamente importantes en el CCC. (64)

La actividad neuronal no sólo incluye estos dos arcos reflejos, sino también fibras provenientes de otras áreas del SNC; existen haces descendentes de la corteza cerebral (sobre todo la corteza límbica) al área vasomotora del bulbo raquídeo (CCC), los cuales tienen un relevo en el hipotálamo; estas fibras son encargadas del aumento de PA y taquicardia que producen las emociones. Las conexiones entre el hipotálamo y el CCC son recíprocas, con aferencias del tallo encefálico que cierran el circuito. (32)

Sistema nervioso autónomo

El SNC regula al sistema circulatorio mediante el control de la actividad del corazón y de la redistribución del flujo sanguíneo; dicha función es ejercida por el sistema nervioso autónomo; (SNA). Este se divide en dos partes relativamente antagónicas denominadas sistema nervioso simpático (SNS) que gobierna la reacción de emergencia, lucha o huida y sistema nervioso parasimpático (SNP) responsable del reposo y la digestión. (34)

Estas dos divisiones inervan el músculo cardiaco, músculo liso y los tejidos glandulares comprendiendo neuronas sensitivas, neuronas motoras preganglionares y posganglionares localizadas fuera de la médula espinal en sitios denominados ganglios autónomos. (34, 35)

El control del SNA, afecta funciones globales del aparato circulatorio, como son:

- El bombeo cardiaco, modificando la F.C. y fuerza de las contracciones cardiacas.
- La redistribución del flujo sanguíneo de todo el organismo.
- El control rápido de la PA.

De las dos divisiones, la parte más importante en el control de la vasculatura le corresponde al SNS, mientras que el SNP tiene mayor influencia sobre la regulación cardiaca. (34, 36)

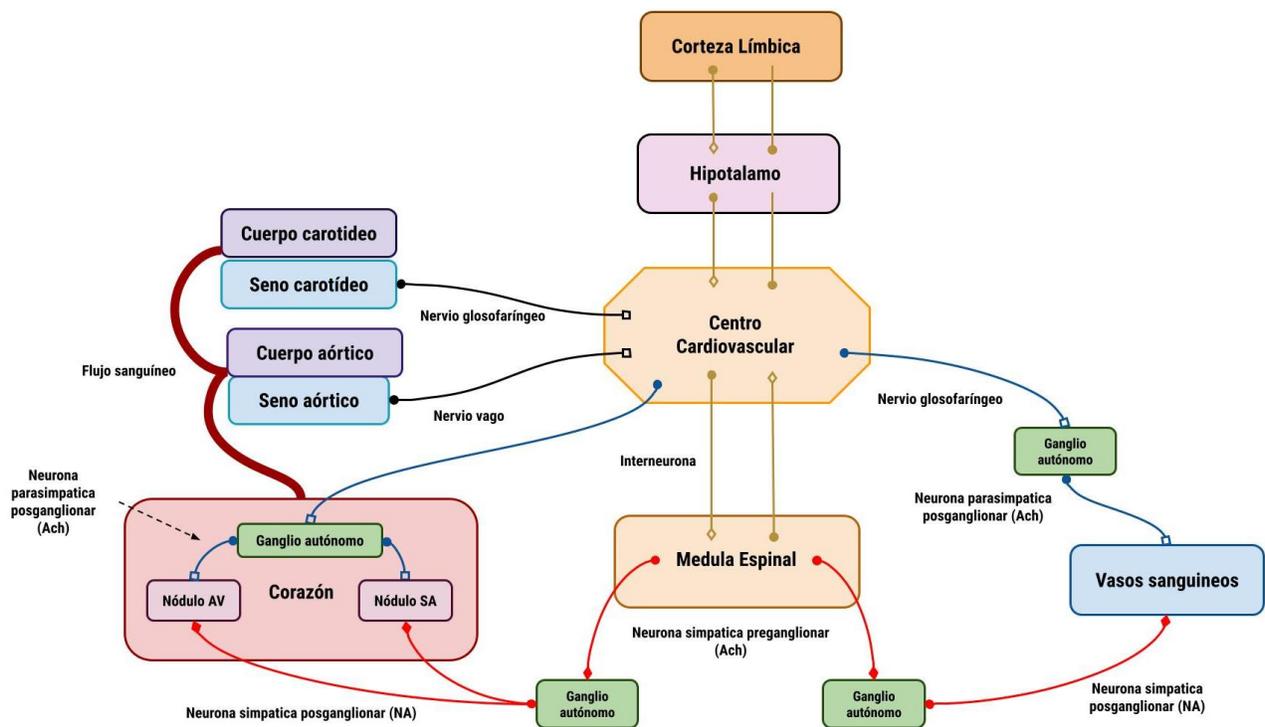


Diagrama 4. Regulación Autónoma de la Presión Arterial.

La regulación de la PA por medio del SNA se da por sistemas de retroalimentación negativa, que permiten la modificación de manera rápida y espontánea de factores que ejercen efecto sobre las RPT, la FC y fuerza de contracción ventricular del corazón. Esto lo logra por medio de la utilización de las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas las cuales actúan de forma antagónica; ante un estímulo simpático se produce un aumento de la PA mientras que si se realiza dicho estímulo por medio de fibras nerviosas parasimpáticas se producirá un decremento de la PA, todo esto se encuentra regulado por medio del CCC ubicado en el bulbo raquídeo.

Diagrama de elaboración propia

Sistema nervioso simpático

Las neuronas preganglionares del SNS se originan en la médula espinal comprendida desde el 1° segmento torácico T1 hasta el 2° segmento lumbar L2 hacen sinapsis en ganglios paravertebrales de donde salen las fibras postganglionares hasta el órgano efector. (34, 37)

Todos los vasos sanguíneos están inervados, con excepción de capilares; la inervación en pequeñas arterias y arteriolas permite que ante su estimulación aumente la RPT al flujo sanguíneo por lo tanto disminuye la velocidad de flujo. En cambio, la inervación de venas hace posible que disminuya el tono de los vasos, empujando la sangre hacia el corazón, es decir, ejerce un papel importante en la regulación de la función de bomba cardíaca. (25, 26)

Por otra parte, las fibras que llegan directamente al corazón activan los receptores de los nódulos sinoauricular (SA), auriculoventricular (AV) y tejido contráctil auricular y ventricular, lo que aumenta la FC, la velocidad de transmisión en el tejido de conducción y la potencia de contracción ventricular, resultando en una mayor fuerza y volumen de bombeo. (26, 32)

En presencia de un incremento en la actividad nerviosa simpática en el corazón y la vasculatura, habrá un decremento relacionado en la actividad de las fibras parasimpáticas, por el contrario, un descenso en la actividad simpática genera vasodilatación, reducción de la PA y aumento en el almacenamiento sanguíneo venoso. (32)

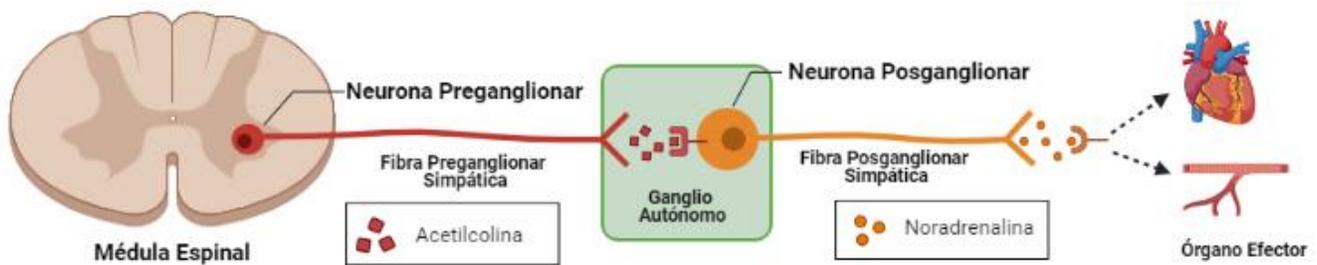


Ilustración 9. Fibras Nerviosas Simpáticas.

Las fibras nerviosas realizan su sinapsis en ganglios próximos al el órgano efector, los neurotransmisores (NT) que utilizan para realizar la estimulación de las fibras postganglionares es ACh y NA para los receptores del órgano efector; ante su estimulación el órgano cumplirá con funciones específicas para la elevación de la PA.

Imagen de elaboración propia.

Sistema nervioso parasimpático

La inervación parasimpática desempeña un menor papel en la regulación del tono vasomotor, la PA y el flujo sanguíneo. Estas neuronas provienen de los pares craneales III, VII, IX, X, y los segmentos S2, S3 y S4 de la médula sacra llegando al corazón por medio del nervio vago (x). A diferencia del SNS, el SNP posee generalmente largas neuronas preganglionares y las sinapsis están próximas o dentro del órgano efector. (20, 33)

Como solo unas pocas fibras parasimpáticas inervan el músculo ventricular los cambios en la actividad parasimpática tienen como efecto circulatorio más importante el control de la FC lo que provoca un descenso en los latidos por minuto (lpm) y en la contractilidad del músculo cardiaco. (20, 26, 37)

La principal acción cardiovascular del sistema nervioso parasimpático es la disminución de la FC, sin embargo, tiene una participación secundaria en la regulación del sistema vascular, por medio del nervio glosofaríngeo (IX) el cual ejerce sus acciones más importantes sobre diversas arterias de la cabeza, las glándulas salivales, los genitales, la vejiga urinaria, intestino grueso; además de las glándulas sudoríparas, teniendo una cierta importancia en la regulación del flujo sanguíneo en estos territorios vasculares. (33, 34)

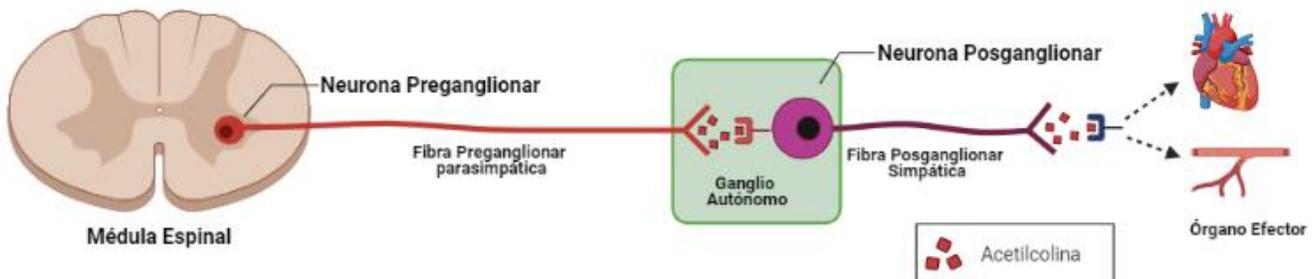


Ilustración 10. Fibras Nerviosas Parasimpáticas.

A diferencia del SNS, el SNP posee generalmente largas neuronas preganglionares y las sinapsis están próximas o dentro del órgano efector; estas neuronas realizan su sinapsis por medio del neurotransmisor ACh; ante su estimulación el órgano cumplirá con funciones específicas para el decremento de la PA.

Imagen de elaboración propia

Centro de control cardíaco

El CCC es el principal sitio de regulación nerviosa de la PA; lo consigue al alterar la FC, la contractilidad y el radio de los vasos sanguíneos por medio de aferencias nerviosas provenientes de diversas zonas del SNC y receptores sensitivos encontrados en los vasos sanguíneos, cuando es estimulado aumenta o disminuye la frecuencia de descarga de impulsos nerviosos en las ramas del SNS y SNP. (20, 25, 32)

Está constituido por zonas difusas que se localizan a ambos lados de la sustancia reticular del bulbo y el tercio inferior de la protuberancia, aunque su organización no se conoce a detalle, ha sido posible identificar ciertas zonas importantes como:

- *Zona Vasoconstrictora o Presora:* Está integrada por un centro cardioestimulador y vasoconstrictor; las neuronas que se originan en esta zona distribuyen sus fibras a todos los niveles de la médula espinal, donde excitan las neuronas vasoconstrictoras preganglionares del SNS.
- *Zona Vasodilatadora o Depresora:* Está formada por un centro cardioinhibidor asociado a los núcleos ambiguo y dorsal del vago, y un centro vasodilatador cuyas fibras no se dirigen hacia la médula y los nervios periféricos, sino hacia el centro vasoconstrictor, cuya actividad inhiben, con lo que provocan vasodilatación.
- *Zona Sensitiva o Inhibidora:* Localizada en ambos lados de la zona posterior del bulbo y en la parte inferior de la protuberancia. Las neuronas de esta área reciben señales sensitivas del nervio vago y glossofaríngeo. Sus vías eferentes facilitan las actividades de control de las zonas tanto constrictoras como dilatadoras. (26, 33)

La mayoría de las fibras aferentes procedentes de los barorreceptores de alta presión son proyectados hasta el Núcleo del Tracto Solitario (NTS) donde realizan su sinapsis; al hacer sinapsis lo consiguiente es que de acuerdo con la descarga barorreceptora las interneuronas puedan seguir dos rutas: inhibir o estimular. (26)

Las interneuronas inhibitoras se proyectan desde el NTS al área vasomotora y en el área cardioaceleradora. En el área vasomotora la estimulación en el área C1 promueve la vasoconstricción, por otro parte, si se proyectan al área cardioaceleradora provocan un aumento de la FC y de la contractilidad cardíaca, llevando a un aumento de la PA. (64)

Las interneuronas excitadoras se proyectan desde el NTS a un área cardioinhibidora que consta del núcleo motor dorsal del vago son las principales responsables del componente cardíaco que genera un ritmo cardíaco más lento, lo que disminuye la FC (bradicardia) llevando a un descenso de la PA. (64)

Una vez que el CCC del bulbo raquídeo ha procesado la información procedente de las vías barorreceptoras y la ha integrado con datos procedentes de otras vías, este centro envía señales de vuelta a la periferia a través de vías eferentes, es decir, por la inervación simpática o parasimpática. La respuesta barorreceptora tiene dos vías principales: las divisiones simpática y parasimpática del SNA:

- *Eferencias simpáticas:* El aumento de la actividad barorreceptora instruye al NTS para inhibir las áreas vasomotora y cardioaceleradora, las neuronas bulboespinales estimulan a neuronas simpáticas preganglionares; de este modo al llegar al ganglio autónomo la sinapsis se hace permitiendo un aumento de la actividad simpática; lo que produce vasoconstricción; de hecho, el reflejo barorreceptor que produce vasodilatación porque inhibe la eferencia tónica de las neuronas vasomotoras. (33)
- *Eferencias parasimpáticas:* El aumento de la actividad barorreceptora instruye al NTS a estimular el área cardioinhibidora. Las neuronas son fibras parasimpáticas preganglionares del nervio vago (X) que se proyectan hacia el corazón. Estas fibras vagales eferentes siguen a las arterias carótidas comunes, estableciendo finalmente sinapsis en ganglios pequeños situados en las paredes de las aurículas; al estimular las neuronas parasimpáticas posganglionares, estas fibras dan continuación al nodo SA, las aurículas y los ventrículos, donde actúan fundamentalmente para desacelerar la conducción por el corazón. (64)

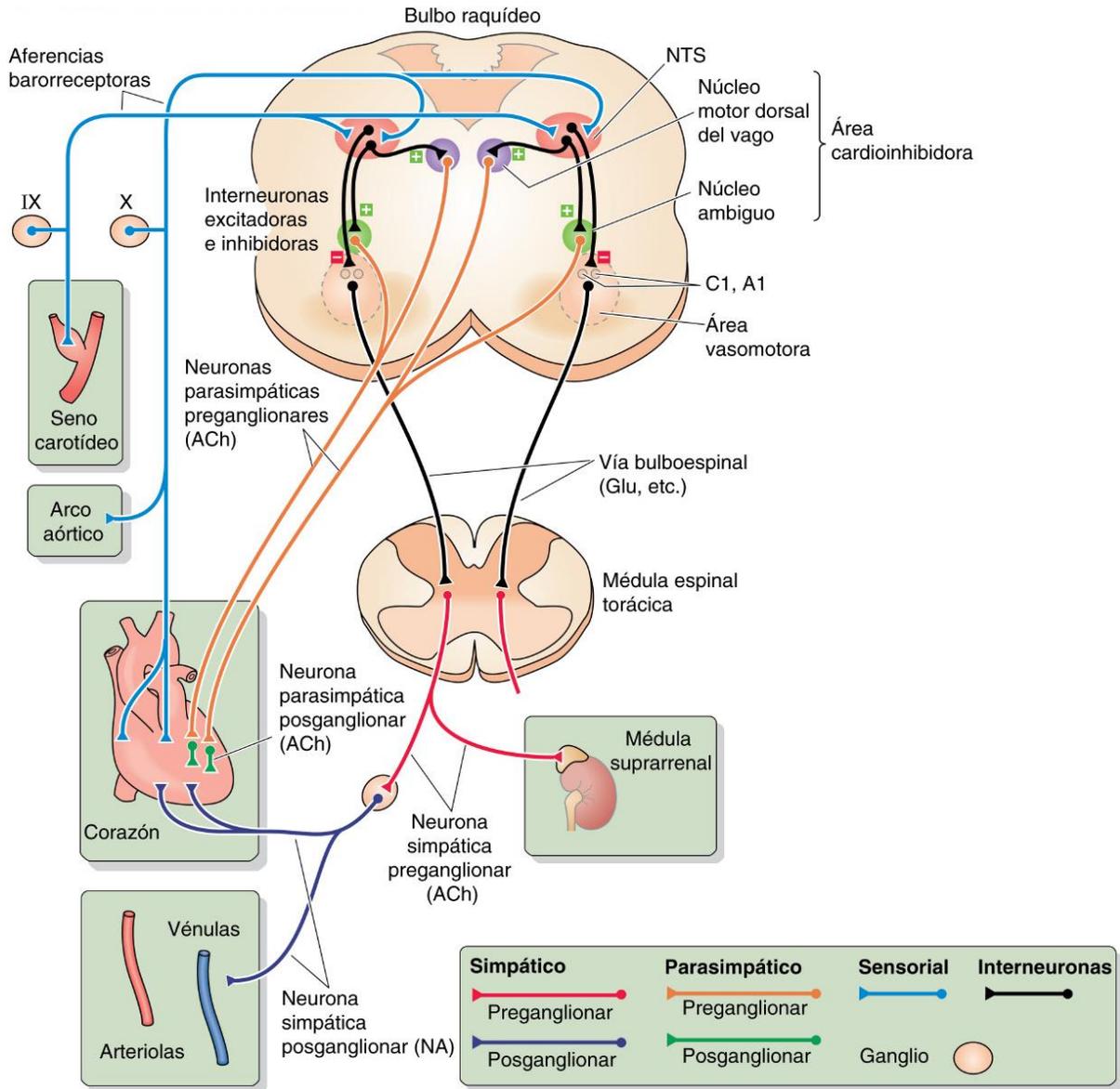


Ilustración 11. Centro de Control Cardíaco del bulbo raquídeo.

En dicho centro pueden distinguirse subdivisiones amplias, como el área vasomotora (vasoconstrictora y vasodilatadora) y el área cardiovásomotora; las cuales convergen dentro del bulbo raquídeo. Una vez que el centro cardiovascular del bulbo raquídeo ha procesado la información procedente de las vías barorreceptoras y la ha integrado con datos procedentes de otras vías, este centro envía señales de vuelta a la periferia a través de vías eferentes, es decir, por la inervación simpática o parasimpática para el aumento o el decremento de la PA.

Fuente: Boron y Boulpaep: *Fisiología Médica*. 3^oE. 2017. Elsevier ©

Reflejos cardiovasculares

El SNA tiene como objetivo regular la PA, hay varios mecanismos de control especiales e inconscientes que actúan todo el tiempo para ajustar la circulación y ventilación manteniendo la PA en valores normales. Los tipos principales de receptores sensitivos que proporcionan información al CCC son los barorreceptores y los quimiorreceptores; estos receptores participan en la integración de reflejos que permiten mantener una circulación con el mínimo de variaciones. (26, 34, 38)

Reflejos barorreceptores

Son terminaciones nerviosas sensibles a la distensión de la pared arterial, se ubican en las paredes de vasos sanguíneos como aorta, arterias carótidas internas y otras grandes arterias del cuello y tórax. Los dos reflejos barorreceptores más importantes son: el seno carotídeo y el seno aórtico; ambos cuentan con inervación aferente parasimpática proporcionada por el nervio glossofaríngeo (IX) en el primero, y por el nervio vago (X) en el segundo. (32, 33, 34)

Los barorreceptores del seno carotídeo ayudan a regular la presión arterial en el encéfalo los cuales comienzan a estimularse a partir de presiones de 50 - 60 mm Hg, y el seno aórtico el cual regula la PA sistémica comienza su regulación entre 80 y 150 mm Hg. (20, 33)

Estos receptores se activan por el aumento de PAS, PAD y del pulso sobre las paredes arteriales, produciendo un estímulo que se integra en el NTS por medio de las fibras de los pares craneales IX y X. Del NTS salen señales secundarias que inhiben la zona vasoconstrictora del bulbo lo que ejerce una acción simpática relacionadas con el corazón y vasos sanguíneos; por otra parte, excitan el centro de la zona vasodilatadora. (26, 34, 36)

La excitación de barorreceptores por una PA elevada en las arterias provoca el descenso de esta como consecuencia del descenso de la RPT y del GC. Por el contrario, una PA baja tiene efectos contrarios, aumenta la FC y la contractilidad incrementando el GC; además de una mayor actividad vasoconstrictora y mayor RPT resultando en el aumento de PA. (20, 38)

Los reflejos pueden reajustarse (*baroreceptor resetting*) cuando hay una elevación sostenida de PA, produciendo aumento en el umbral de activación, disminución de la sensibilidad y de la frecuencia máxima de descarga, que progresan conforme lo hace la HTA. (33)

Este reajuste ejerce efectos nocivos permite que la PA se regule en niveles más altos, lo que causa la degeneración de las terminales nerviosas. (33)

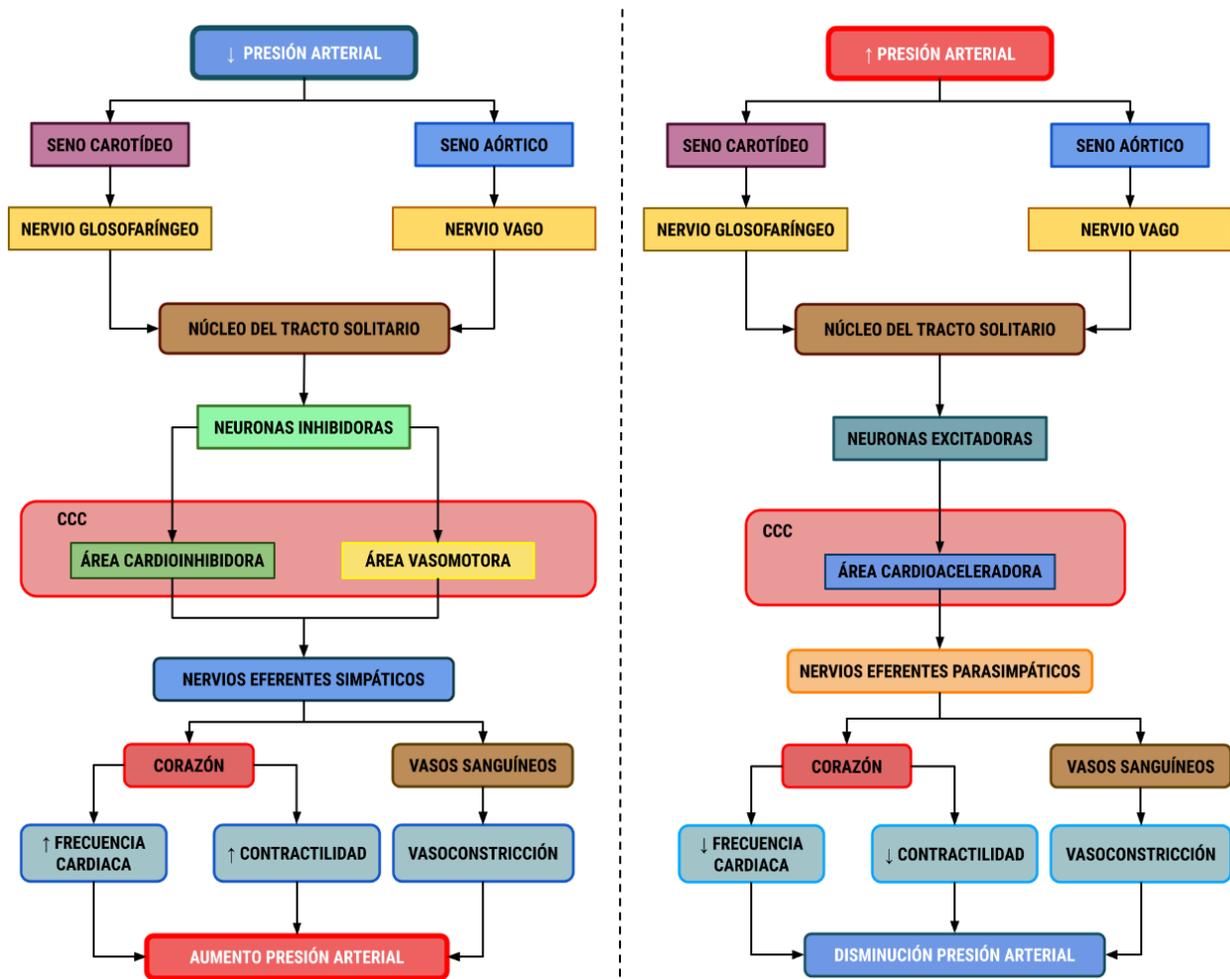


Diagrama 5. Reflejo Barorreceptor.

Note que estos receptores son sensibles ante un aumento o decremento de la PA produce un estímulo que se integra en el NTS por medio de los pares craneales IX y X, del NTS salen señales secundarias que pueden inhibir o estimular el CCC del bulbo raquídeo. Ante una PA elevada se provoca el descenso a consecuencia de la inhibición de la acción simpática y de la excitación parasimpática, por otra parte, una presión baja tiene los efectos contrarios, aumenta la estimulación simpática y se inhibe la acción parasimpática.

Diagrama de elaboración propia

Reflejos quimiorreceptores

Los quimiorreceptores son receptores sensitivos que controlan la composición química de la sangre, están formados por células sensibles a la ausencia de O_2 , al exceso de CO_2 y al exceso de H^+ ; se encuentran cerca de los barorreceptores del seno carotídeo y el cayado aórtico en pequeñas estructuras llamadas cuerpos carotídeos y cuerpos aórticos. (20 26)

Cada cuerpo está irrigado por un flujo sanguíneo abundante; siempre que la PA cae por debajo de los 80 mm Hg; los quimiorreceptores se estimulan ya que el descenso del flujo sanguíneo provoca hipoxia, hipercapnia y acidosis. Estas señales estimulan al centro vasomotor, generando una respuesta que aumenta la estimulación simpática hacia vasos sanguíneos, produciendo vasoconstricción y un aumento de la PA. (20, 25, 26)

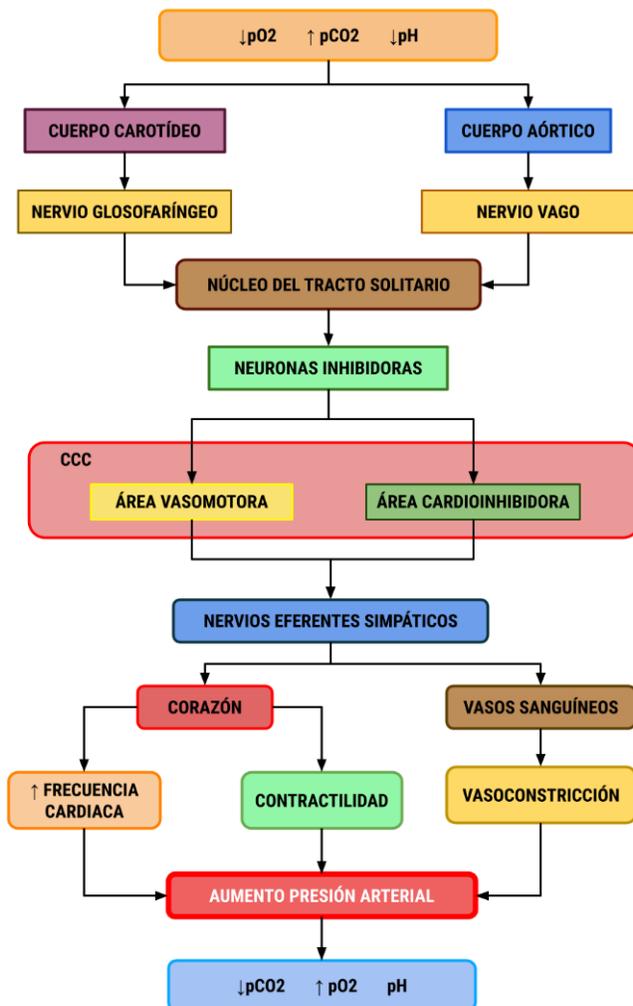


Diagrama 6. Reflejo Quimiorreceptor

La señal más importante que afectan a los quimiorreceptores es una baja de pO_2 y pH además de un aumento de la pCO_2 . Al igual que las fibras aferentes procedentes de los barorreceptores se integran en el NTS por medio de los pares craneales IX y X. Del NTS salen señales secundarias que estimulan el CCC del bulbo raquídeo para causar vasoconstricción y bradicardia; cambios opuestos en la pO_2 , la pCO_2 y el pH tienen los efectos contrarios.

Diagrama de elaboración propia

Reflejos propioceptivos

Los propioceptores son receptores sensoriales que se encuentran en músculos, tendones y articulaciones. Tienen como función aportar información sobre la posición del cuerpo, la longitud y tensión de los músculos, y la posición y el movimiento de las articulaciones. Estos receptores proporcionan aferencias al CCC del bulbo raquídeo durante o antes de la actividad física y su acción se refleja en el rápido incremento de la FC al comienzo del ejercicio debido a una respuesta generada por el SNA. (20, 25)

Respuesta isquémica central

Cuando se produce isquemia (reducción del flujo sanguíneo) en el tronco encefálico debida a una caída de la PA por debajo de 50 mm Hg, los mecanismos de regulación nerviosa mediados por barorreceptores y quimiorreceptores son ineficaces para elevar la PA. Esto genera que las neuronas del CCC del bulbo raquídeo se estimulen y provoquen una elevada respuesta simpática que incrementa la RPT y FC elevando la PA. (33)

Por lo tanto, es un mecanismo de emergencia que protege al SNC de niveles muy reducidos de flujo sanguíneo. Regiones vasculares de los riñones, el territorio hepatoesplénico o de los músculos esqueléticos se cierran completamente acumulando CO₂ siendo el mecanismo principal de estimulación del CCC. (33)

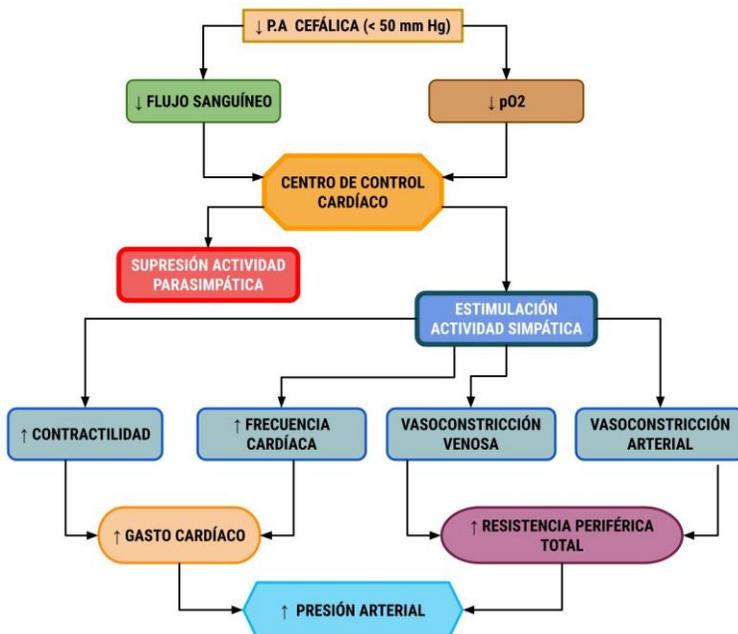


Diagrama 7. Respuesta Isquémica

La señal que activa esta vía es una disminución abrupta de la PA en el encéfalo, esta respuesta se da ante la nula respuesta barorreceptora y quimiorreceptora, las neuronas del CCC del bulbo raquídeo se estimulan y provocan una elevada respuesta simpática que incrementa la RPT y la FC hasta niveles máximos elevando la PA.

Diagrama de elaboración propia

Regulación humoral

El control humoral de la circulación refiere al control generado por sustancias segregadas o absorbidas en líquidos del organismo, como hormonas y factores locales. (26)

Es parte de los mecanismos que dan control de la PA y guardan relación directa con la regulación del volumen circulante y el Na^+ los cuales son determinantes principales para el GC y por lo tanto de la PA; en consecuencia, el riñón es su principal mediador. Su inicio de acción puede tomar varios días y el efecto puede durar mucho tiempo, una vez que se ha logrado un equilibrio entre la ingestión y la excreción de Na^+ y H_2O . (8, 21)

El descenso de la PA produce retención de H_2O y de Na^+ , con expansión del volumen intravascular, incremento del GC y PA; por el contrario, en caso de un aumento sostenido de la PA se favorece la excreción de Na^+ , un fenómeno denominado natriuresis de presión, y de H_2O con el consiguiente agotamiento del volumen intravascular y caída de la PA. (21)

Sistema renina angiotensina aldosterona

Se considera la existencia de un sistema circulante de acción fundamentalmente endocrina, el cual es reconocido como uno de los reguladores más poderosos del equilibrio de Na^+ , los volúmenes de fluidos corporales y la PA; está relacionado con estímulos que incluyen la deshidratación, deficiencia de Na^+ o procesos hemorrágicos los cuales dentro del sistema circulatorio causan una disminución del volumen sanguíneo dando a la baja la PA. (37, 39)

El SRAA tiene un amplio rango de efectos sobre la regulación de la PA, mediante la retención de Na^+ , natriuresis de presión, sensibilidad a las sales, vasoconstricción, remodelación tisular, efectos proinflamatorios y profibróticos jugando un papel importante en la patogénesis de la HTA. (40)

Se encuentra presente a nivel celular en muchos tejidos, especialmente relevantes en la pared vascular, miocardio, SNC y del tejido adiposo; pero su función más crucial es ayudar a regular la homeostasis presión-volumen en el riñón; mantiene la perfusión en estados de depleción de volumen (como resultado de la pérdida de Na^+ y H_2O) y se bloquea en condiciones de volumen expandido (sobrecarga de líquido). (37, 41)

La vía inicia con la acción de la renina sobre el angiotensinógeno, esta es responsable del primer paso y limitante de la velocidad en la cascada del SRAA. La renina es una aspartil proteasa producida en las células yuxtglomerulares de la arteriola renal aferente a partir de la prorenina y liberada como renina. (37, 42)

El paso de prorenina a renina se lleva a cabo mediante la acción de diversas peptidasas como la plasmina, la calicreína, elastasas, el activador del plasminógeno tisular (t-PA), la catepsina G y la enzima activadora de la renina derivada del endotelio. (37) El aumento de la síntesis y liberación de renina ocurre en situaciones donde existe:

- Hipovolemia, pues disminuye la presión de perfusión renal aferente.
- Disminución en el suministro de Na^+ a la mácula densa.
- Activación de nervios simpáticos renales (estimulación del receptor adrenérgico β_1)
- Presencia de vasodilatadores como prostaglandina E_2 . (41, 43)

Por otra parte, el angiotensinógeno es una α -globulina de origen hepático que está presente en exceso, al encontrarse con la renina separa 10 aminoácidos del angiotensinógeno para dar lugar a la formación de un decapeptido, la angiotensina I (ang I). (29, 37)

A su vez, la Ang I se convierte en el sustrato de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), una cininasa que está unida a la membrana plasmática de células endoteliales, capilares pulmonares, células epiteliales del túbulo renal proximal siendo esta última su fuente principal; escindiendo dos aa. de la Ang I dando lugar a la angiotensina II (ang II), principal efector del sistema. (29, 37, 42, 43)

Las acciones de la ang II están mediadas principalmente a través de la activación de los receptores AT1 teniendo efectos en el MLV produciendo una vasoconstricción en arterias de pequeño calibre y arteriolas, lo cual incrementa la RPT de manera inmediata. (29, 43)

También promueve un aumento en el volumen sanguíneo al estimular el centro de la sed localizado en el hipotálamo; haciendo que capte más H_2O del intestino hacia la sangre, además facilita la liberación de NA por acción directa sobre neuronas simpáticas posganglionares y aumentando la secreción de la hormona antidiurética (ADH). (43, 45)

Estimula la reabsorción renal de Na^+ y H_2O , aumentando la actividad del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE-3), el intercambiador de Na^+ / NaHCO_3 y la ATPasa de Na^+ / K^+ , induciendo la síntesis y liberación de aldosterona de la glomerulosa suprarrenal. (41)

La aldosterona, una hormona de la familia de los mineralocorticoides, actúa sobre el receptor de mineralocorticoides (MR) presente en el riñón para inducir la resorción de Na^+ por los riñones aumentando la expresión del canal de Na^+ epitelial (ENaC). (41)

La retención de Na^+ promueve la retención de H_2O produciendo un aumento del volumen sanguíneo, pero a diferencia de la ADH, no produce un cambio de la osmolalidad del plasma; debido a que la aldosterona promueve la resorción de Na^+ y H_2O en cantidades equivalentes, evitando diluir la sangre, mientras que la ADH sólo promueve la resorción de H_2O . (29)

A largo plazo la ang II actúa como un factor de crecimiento de células MLV, lo que genera un engrosamiento de ésta y una elevación mantenida de la RPT; a nivel cardíaco, la angiotensina II aumenta la FC y la contractilidad resultando un aumento del GC. (33)

El SRAA también puede funcionar en la dirección opuesta: la ingestión alta de Na^+ , que lleva a volumen sanguíneo y PA altos, en circunstancias normales inhibe la secreción de renina. Con menos formación de ang II y menos secreción de aldosterona, los riñones retienen menos Na^+ , y se excreta más en la orina; lamentablemente, muchas personas con PA alta crónica pueden tener secreción de renina normal o incluso alta. (29)

Al contrario de los efectos obtenidos cuando la unión es al receptor AT1 en cuyo caso la presión arterial tiende a bajar. Los receptores AT2 solo se hallan distribuidos ampliamente en el periodo embrionario, disminuyendo su número en forma significativa después del nacimiento, sin embargo, en adultos se encuentra, aunque con baja expresión en la aorta y las arterias coronarias. (8, 40)

Ciertos mecanismos contrarreguladores están implicados oponiéndose a todas las acciones clásicas del RAAS; a través del receptor AT2 se ejercen efectos vasodilatadores, natriuréticos, antifibróticos, antiproliferativos y antiinflamatorios. (40)

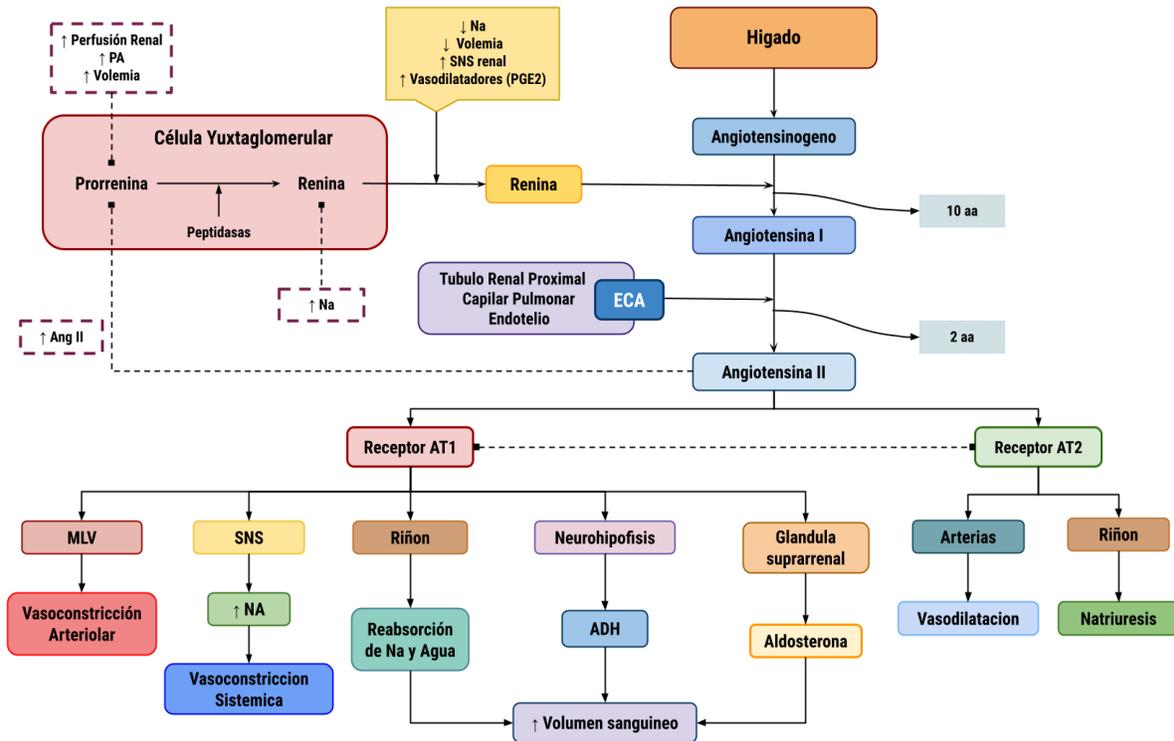


Diagrama 8. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

Se explica el SRAA desde el inicio con la liberación de renina por medio de ciertos estímulos como hipovolemia, hiponatremia, activación del SNS renal y la presencia de vasodilatadores. Tras una cascada de reacciones enzimáticas se forma la angiotensina II, que gracias a la activación de receptores AT1 modula acciones que permiten el aumento de la PA, por otra parte, los receptores AT2 modulan un efecto contrario favoreciendo la disminución de la PA.

Diagrama de elaboración propia

Sustancias vasoconstrictoras

Hormona antidiurética

Una de las principales hormonas involucradas en la regulación del volumen sanguíneo, también conocida como vasopresina, es un nonapéptido con dos puentes disulfuro entre dos cisteínas. Es sintetizado como prohormona en las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y transportado unido a la neurofisina por el tracto supraóptico-hipofisario a la neurohipófisis donde es almacenada y liberada en respuesta al estímulo osmótico y no osmótico. (29, 46)

- *Estímulo osmótico:* La hiperosmolaridad, al producirse por deshidratación o por ingestión excesiva de Na^+ . Es uno de los principales estímulos para la liberación de vasopresina, esta es censada por osmorreceptores centrales encontrados en regiones cerebrales y periféricos localizados en el sistema portal. (46)
- *Estímulo no osmótico:* La hipotensión y la disminución de volumen intravascular detectado por barorreceptores del seno aórtico y carotideo son los principales estímulos no osmóticos. Otros estímulos no osmóticos que directamente inducen la liberación de ADH: dolor, hipoxia, acidosis y vómito, los cuales actúan a través de mediadores como son: Ach, dopamina, prostaglandinas, ang II y catecolaminas. (46)

La vasopresina ejerce sus acciones a través de dos tipos de receptores, los V1 y los V2; los receptores V1 se dividen en los subtipos: V1a y V1b. (46, 47)

Los receptores V1 median las acciones extrarrenales de la ADH como lo es el proceso de vasoconstricción en células musculares lisas de arteriolas produciendo un aumento de la RPT, esto sucede cuando se encuentra en concentraciones elevadas, lo que ocurre después de una hemorragia importante. (33)

Además, actúa en la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) de dos maneras: promoviendo la liberación de ACTH en la hipófisis y estimulando la síntesis y liberación de la hormona hipotalámica liberadora de la ACTH (CRH). (46)

No todos los lechos vasculares responden igual a la acción de la ADH; los más sensibles a su acción vasoconstrictora son el muscular, el mesentérico y el coronario, por lo que la ADH puede participar en la redistribución del flujo sanguíneo en situaciones de hipovolemia. (33)

Cuando la ADH se une a los receptores V2 median las acciones renales, modificando la permeabilidad al H_2O en la zona final del túbulo distal y túbulos colectores, mediante la fusión de las acuaporinas con las membranas basolaterales del epitelio tubular, causando que el H_2O se reabsorbe hacia el intersticio medular a favor del gradiente, generando una acción antidiurética dando como resultado la excreción de un menor volumen de orina. (33)

La estimulación de osmorreceptores produce sensaciones de sed, lo que lleva a incremento de la ingestión de H₂O, y un aumento de la cantidad de ADH liberada desde la parte posterior de la hipófisis. De este modo, una persona que está deshidratada o que consume cantidades excesivas de sal, bebe más y orina menos. Esto aumenta el volumen sanguíneo y, durante el proceso, diluye el plasma para disminuir su osmolalidad previamente alta. (29)

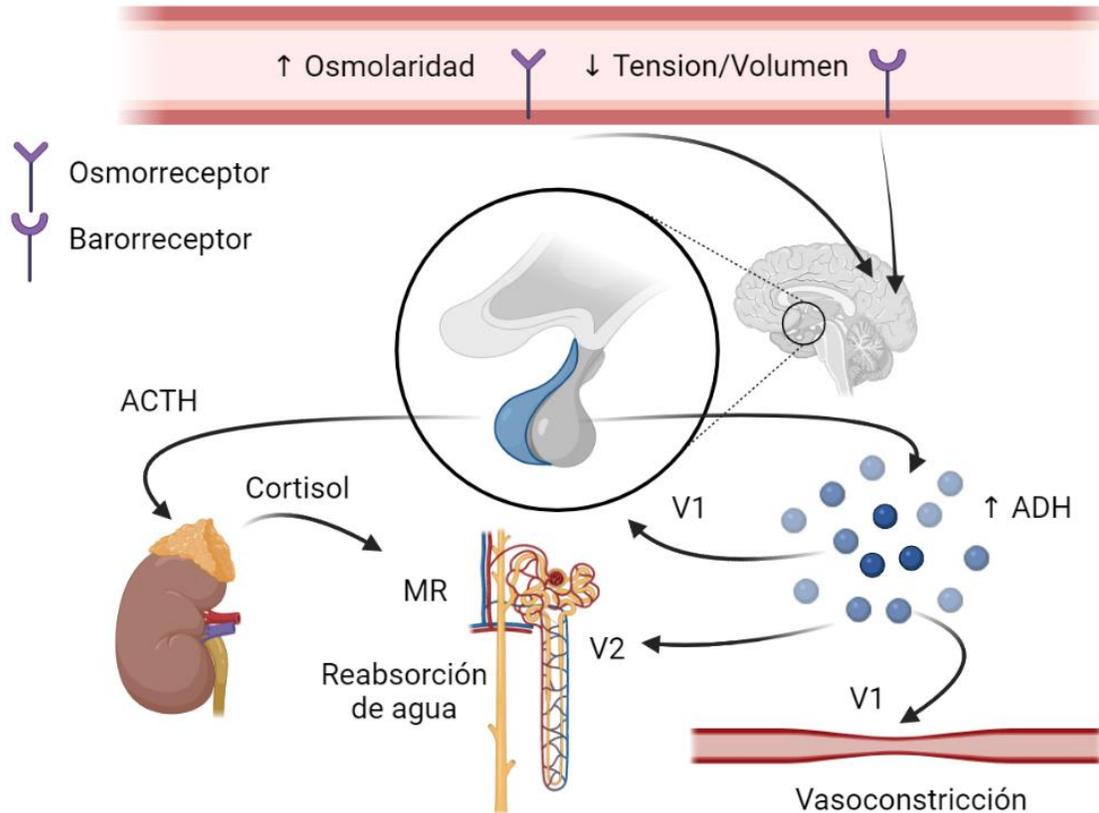


Ilustración 12. Estímulos liberadores de ADH y sus acciones renales y extrarrenales.

Estímulos osmóticos y no osmóticos como hiperosmolaridad e hipotensión o una disminución del volumen intravascular estimulan la liberación de ADH por la neurohipófisis. Sus acciones mediadas por receptores V1 favorecen la vasoconstricción de vasos musculares, mesentéricos y coronarios, también favorece la liberación de ACTH que al llegar a glándulas suprarrenales estimula la secreción de cortisol. Los receptores V2 favorecen la reabsorción de H₂O y antidiuresis, efectos similares mediados por el cortisol y su receptor MR.

Imagen de elaboración propia

Adrenalina y noradrenalina

El cambio de diámetro en vasos sanguíneos se debe a los receptores $\alpha 1$ y $\beta 2$ adrenérgicos presentes en sus paredes. Los receptores $\alpha 1$ se encuentran en las arteriolas de la mayoría de los tejidos, mientras que arteriolas del corazón y músculo esquelético tienen abundantes receptores $\beta 2$, ambos tipos de receptores responden a la NA y adrenalina, en donde los receptores $\alpha 1$ tienen afinidad por la NA, mientras que los receptores $\beta 2$ para adrenalina. (25)

Cuando se estimula el SNS las terminaciones nerviosas simpáticas de cada tejido, a excepción de capilares, liberan NA que activa los receptores $\alpha 1$ permitiendo que las arteriolas se contraigan aumentando la RPT; en otros vasos como las venas, su estimulación favorece el empuje de sangre hacia el corazón. Por otra parte, las fibras que llegan directamente al corazón aumentan en gran medida la actividad cardiaca, al activar los receptores $\beta 2$ por acción de la adrenalina, también provoca que las arteriolas se vasodilaten, así como las que están presentes en músculo esquelético aumenten el flujo de sangre al corazón. (25, 26)

Además, los nervios simpáticos de la médula suprarrenal provocan la secreción de NA y adrenalina en la sangre; circulando por todo el cuerpo y provocando los mismos efectos en la circulación que la estimulación simpática, con lo que se consigue un sistema doble. (26)

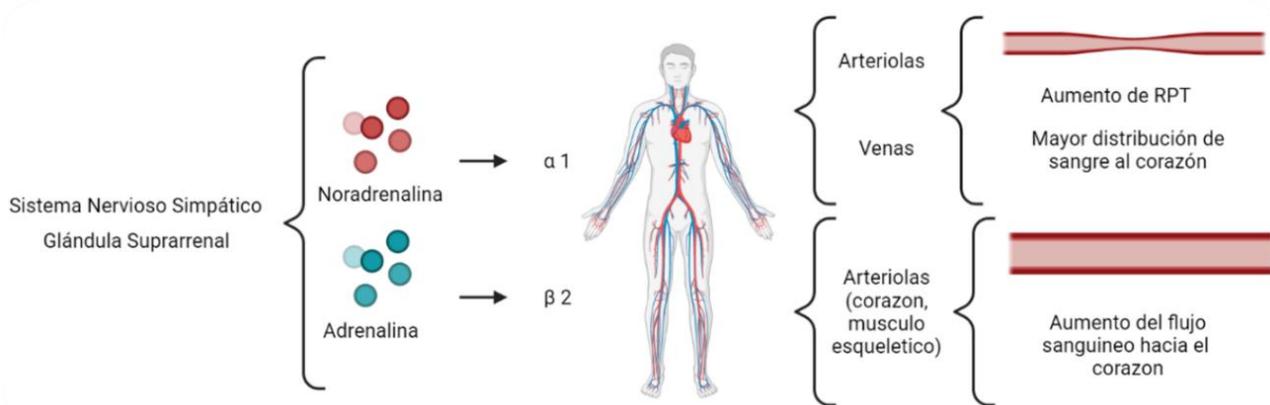


Ilustración 13. Adrenalina y Noradrenalina.

En la imagen se muestra como la noradrenalina y adrenalina presentan mayor afinidad hacia cierto receptor desempeñando ciertas funciones que modifican la PA.

Imagen de elaboración propia.

Sustancias vasodilatadoras

Péptidos natriuréticos

La familia de péptidos natriuréticos (PNs) consta de péptidos biológicamente activos: el péptido natriurético auricular (ANP) y péptido natriurético cerebral (BNP) se encuentran en miocitos auriculares y ventriculares, son secretados por el corazón y actúan como hormonas cardíacas. La evidencia sugiere que tiene relevancia en la regulación de la PA y el volumen de fluidos corporales, teniendo importancia para el desarrollo de la HTA. (41, 48)

Estos péptidos actúan por la unión a 3 receptores específicos de alta afinidad ubicados en células blanco con el nombre de NPR-A, NPR-B y NPR-C. El receptor NPR-A es la forma predominante que se encuentra en órganos; realiza la mayoría de las acciones del ANP y del BNP. Por otra parte, NPR-B se encuentra en cerebro y tejido vascular mediando las acciones del PNs en el SNC; el receptor NPR-C se une a ambos PNs funcionando como un receptor de regulación de concentración de PNs eliminándolos de la circulación. (49, 50)

El estímulo más importante para la liberación del ANP y BNP desde el corazón es la estimulación de los barorreceptores a consecuencia de una elevada PA; con lo cual hace posible su secreción; también es excretada por la expansión del volumen y se puede aumentar mediante estimulación simpática, endotelinas, glucocorticoides y ADH. (29, 49)

Después de su secreción, el ANP / BNP conducen inmediatamente a una vasodilatación sistémica; siendo que el BNP lo ejerce sobre los lechos vasculares venosos y el ANP principalmente sobre arterias y arteriolas. Ambos generan una disminución del volumen plasmático debido a los cambios de fluido intravascular disminuyendo la PA. (41, 50)

Juegan un papel importante en la regulación de la función renal por sus acciones natriuréticas, diuréticas y vasodilatadoras; aumentan la tasa de filtración glomerular (TFG) a través de un aumento del tono arteriolar e inhiben la reabsorción tubular proximal de Na^+ .

Los efectos directos incluyen disminución de la actividad de bomba Na^+ / K^+ y del cotransportador sodio-glucosa (SGLT) en el túbulo proximal y la inhibición del canal ENaC en la nefrona distal. Los efectos indirectos incluyen la excreción de electrolitos y H_2O en el riñón y antagoniza funcionalmente las acciones renales del SRAA y ADH, estos cambios también pueden aumentar la excreción de Na^+ y H_2O . (41, 49)

La supresión o bloqueo de la producción de PNs deteriora la respuesta natriurética a la expansión del volumen y aumenta la PA, cuando existe un descontrol agudo actúa sobre células del MLV y de forma crónica afecta la permeabilidad del endotelio vascular. (48, 49)

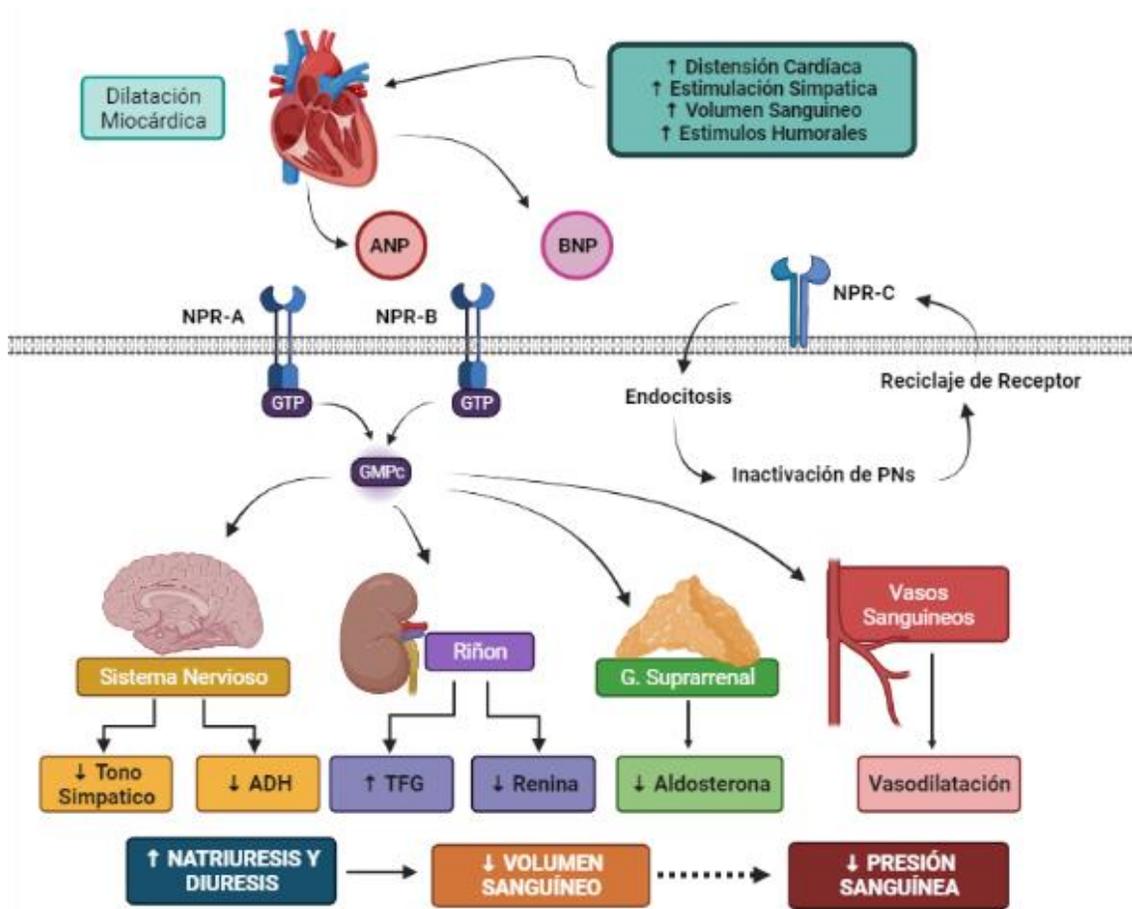


Ilustración 14. Péptidos Natriuréticos.

Los PNs participan en la disminución de PA por medio de diferentes mecanismos, al actuar sobre sistemas que ejercen efectos directos, estos incluyen una vasodilatación sistémica y una disminución del volumen plasmático (por cambios natriuréticos y diuréticos). El mecanismo involucra la activación del receptor natriurético NPR-A y NPR-B causando el aumento de los niveles de cGMP, el NPR-C se encarga de la depuración de un gran contenido de PNs por medio de su inactivación; la supresión de la producción de PNs o su bloqueo promueve la HTA.

Imagen de elaboración propia

Cininas

Péptidos vasodilatadores potentes sintetizados por enzimas conocidas como calicreínas que actúan en sustratos de naturaleza proteica llamados cininógenos. Estas calicreínas se localizan tanto en plasma (calicreína plasmática) como en tejidos (calicreína tisular). Por otra parte, en el plasma se conoce la existencia de 2 cininógenos, uno de alto peso molecular (HMWK) de torrente circulatorio y el bajo peso molecular (LMWK) tisular. (37, 49)

La calicreína tisular actúa sobre el LMWK originando el decapeptido calidina, mientras que la calicreína plasmática produce el nonapéptido bradiginina a partir del HMWK. Además, la calidina se puede convertir en bradiginina por una arginina aminopeptidasa; de manera que la calidina y bradiginina son las principales cininas en los humanos. (37, 49)

Las cininas ejercen su acción interaccionando con dos tipos de receptores: B1 y B2. Dentro de sus efectos fisiológicos, estas moléculas producen una marcada dilatación arteriolar en varios lechos vasculares, incluidos el corazón, músculo esquelético, hígado y riñón debido a su acción directa sobre los receptores B2 o a la capacidad de liberar NO y prostaglandinas como PGE₂ y PGI₂ lo que conduce a una disminución de la PA. (37, 49)

A diferencia de ello, el efecto predominante en venas es su contracción mediada por receptores B1, no obstante, al igual que las arteriolas también pueden causar relajación venular aumentando la permeabilidad vascular por receptores B2. (37, 49)

Asimismo, las cininas son agentes que estimulan las terminaciones nerviosas sensitivas y provocan la liberación de distintos neuropéptidos que pueden generar dolor, mediados por receptores B2 en procesos agudos mientras que en inflamación crónica parecen aumentar el número y la activación de receptores B1. (37)

Por último, también influyen en el transporte de H₂O, electrolitos y aminoácidos a través del epitelio pudiendo regular el transporte de esas sustancias en el tubo digestivo y riñones, ya que en el flujo renal inhiben la reabsorción de Na⁺ en el túbulo colector favoreciendo la natriuresis. (37, 49)

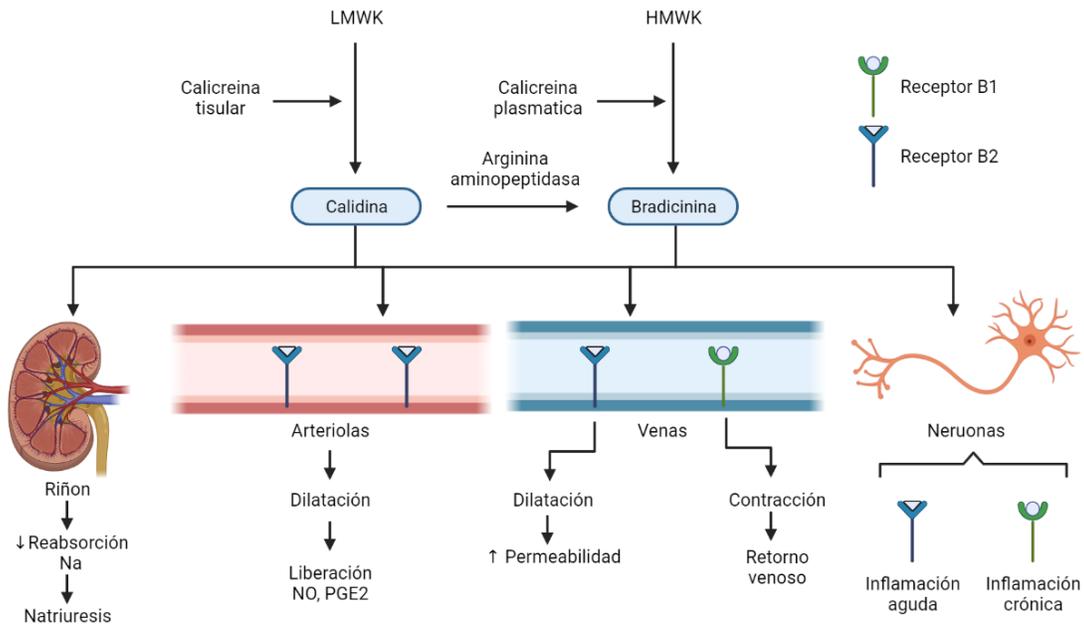


Ilustración 15. Cininas: Efectos en la PA e inflamación.

Se explican las reacciones enzimáticas que dan lugar a las cininas y sus efectos mediados por receptores B1 y B2 inhibiendo la reabsorción de sodio en riñón, modificando el diámetro de arteriolas y venas, así como estimulando la secreción de neuropéptidos para la generación de dolor en procesos inflamatorios agudos y crónicos.

Imagen de elaboración propia.

Histamina

La histamina es una hormona liberada en todos los tejidos del organismo cuando existe un proceso inflamatorio; se encuentra almacenada en gránulos de mastocitos y basófilos, sin embargo, también se localiza en otras áreas donde actúa como NT. Presenta un amplio espectro de importantes efectos mediante su interacción con receptores histamínicos: H1, H2, H3 y H4 presentes en la superficie de la membrana plasmática. (26, 37)

Dentro de sus funciones la histamina es un potente vasodilatador por efecto de los receptores H1 y H2 (con predominio en H1). En el endotelio causa liberación de NO y provoca relajación del MLV, mientras que en la microcirculación y vénulas poscapilares produce extravasación plasmática y formación de edema mediado por receptores H1. Este efecto proviene de la separación de las células endoteliales, que permite el traslado de líquido, moléculas del mismo tamaño que proteínas pequeñas en el tejido perivascular. (26)

Los efectos directos de la histamina en el miocardio incluyen mayor contractilidad y aceleración en la FC; ambos efectos son mediados de manera principal por los receptores H2, además de inducir también relajación del músculo liso bronquial, vascular y uterino. Sin embargo, la histamina a nivel cardíaco, la activación del receptor H1 tiene efecto inotrópico negativo disminuyendo la contractilidad cardíaca. (49)

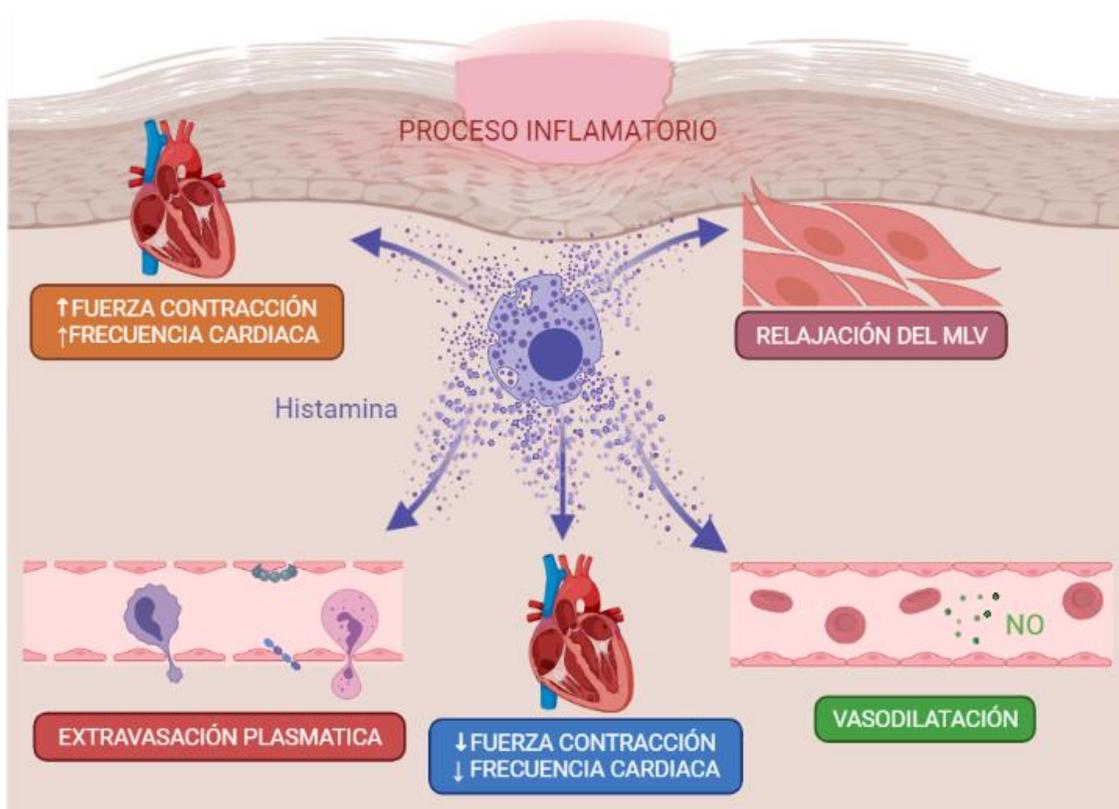


Ilustración 16. Histamina: Receptores H1 y H2.

Los receptores H1 poseen mecanismos que generan vasodilatación como efecto predominante, entre ellos destacan un efecto inotrópico y cronotrópico negativo en el corazón, además la liberación de NO y de Ca²⁺ en endotelio, lo que favorece al aumento de la permeabilidad vascular y relajación del MLV generando vasodilatación, en cambio sí se encuentran los receptores H2 en el corazón favorecen una mayor fuerza contracción y el aumento de la FC.

Imagen de elaboración propia.

Autorregulación del flujo sanguíneo

Cada lecho capilar posee una capacidad intrínseca para compensar los cambios moderados en la presión de perfusión mediante variaciones en la RPT, de manera que el flujo sanguíneo permanece relativamente constante. (32)

La regulación del flujo sanguíneo hacia los tejidos depende de la variación del diámetro de las pequeñas arterias y arteriolas cuyo MLV puede regular la vasomotricidad; lo que da lugar a una disminución o aumento de la resistencia al flujo, en respuesta a agentes metabólicos, nerviosos y humorales. La capacidad del tejido de ajustar automáticamente su flujo sanguíneo para cubrir sus demandas metabólicas se denomina autorregulación. (25, 29)

Uno de los mecanismos para el control en vasos se debe en parte a la respuesta contráctil intrínseca del MLV al estiramiento, pues exhibe una respuesta miogénica: conforme se eleva la PA, los vasos sanguíneos se distienden y las fibras del MLV que rodean los vasos se contraen disminuyendo el flujo que al inicio había aumentado; cuando disminuye la presión de perfusión se reduce el grado de distensión de la pared; el MLV se relaja y se produce una vasodilatación, lo que aumenta el flujo sanguíneo. (25, 32)

La vasodilatación puede ocurrir como resultado de la actividad metabólica o la disminución de la disponibilidad de O_2 y de nutrientes. Estas condiciones localizadas promueven la formación de una sustancia relajante del MLV, que difunde a los vasos precapilares para producir vasodilatación y el consiguiente aumento de flujo; entre dichas sustancias vasodilatadoras se han propuesto el lactato, el ADP y H_2O_2 ; es probable que la combinación de las acciones vasodilatadoras de diversos agentes sean la responsable del aumento del flujo sanguíneo. (29, 33)

Diferentes células incluidas plaquetas, miocitos, macrófagos y células endoteliales participan en la liberación de una amplia variedad de sustancias que alteran el diámetro de los vasos sanguíneos. La agregación tisular y los procesos inflamatorios liberan diferentes moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras que tienden a acumularse en los tejidos activos y estos contribuyen a la autorregulación, cuando disminuye el flujo sanguíneo, aquéllos se acumulan y los vasos se dilatan; si el flujo sanguíneo aumenta, los mismos tienden a diluirse y ser arrastrados. (25, 32)

Factores derivados del endotelio

El endotelio es un tejido que gracias a sus propiedades es reconocido como un órgano dinámico con importantes funciones autocrinas y paracrinas que le permiten mantener la homeostasis vascular a través de múltiples y complejas interacciones entre las células endoteliales y la luz de vaso; cuando se ve alterada su fisiología estructural o funcional, comienza un largo proceso que puede desembocar en patologías como la HTA. (27, 52, 53)

Las principales funciones homeostáticas del endotelio involucran:

1. Regulación del tono vascular a través de una producción balanceada de factores vasodilatadores y vasoconstrictores.
2. Mantenimiento de la coagulación mediante la producción de factores que regulan la actividad plaquetaria, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico.
3. Producción de citocinas y moléculas de adhesión que regulan la función inflamatoria vascular. (53)

Las células endoteliales secretan una gran variedad de sustancias vasorreguladoras, incluidos vasodilatadores como PGI₂, NO y Cinasas (bradicinina) además de vasoconstrictores como ET-1, ang II y los prostanooides TXA₂ y PGE₂. (41)

Tabla 1. Sustancias vasoactivas derivadas del Endotelio.

Vasoconstrictores	Vasodilatadores
Endotelina-1	Óxido Nítrico
Serotonina Plaquetaria	Cinasas
Tromboxano A ₂	Prostaciclina
ROS	Adenosina

Endotelina 1

Potente molécula vasoconstrictora que tienen un papel clave en la homeostasis vascular; las células endoteliales solo producen ET-1, un péptido de 21 aminoácidos que se sintetiza a partir de un precursor llamado prepro-endotelina; la ET-1 se genera por la acción de una enzima ECE (enzima convertidora de endotelina) presente en el endotelio. (51)

Actúa como un factor autocrino que induce vasoconstricción, es proinflamatoria, profibrótica y tiene acción potencialmente mitógena, es un importante factor en la regulación del tono vascular y participa en la remodelación vascular. Estos efectos los desempeña gracias a la existencia de 2 receptores: ETA y ETB; receptores localizados principalmente en el MLV, de forma que la ET-1 al unirse a este receptor genera la activación de canales de Ca^{2+} para producir vasoconstricción, además son mediadores de la relajación vascular por activación de la producción de NO y PGI_2 . (51, 54)

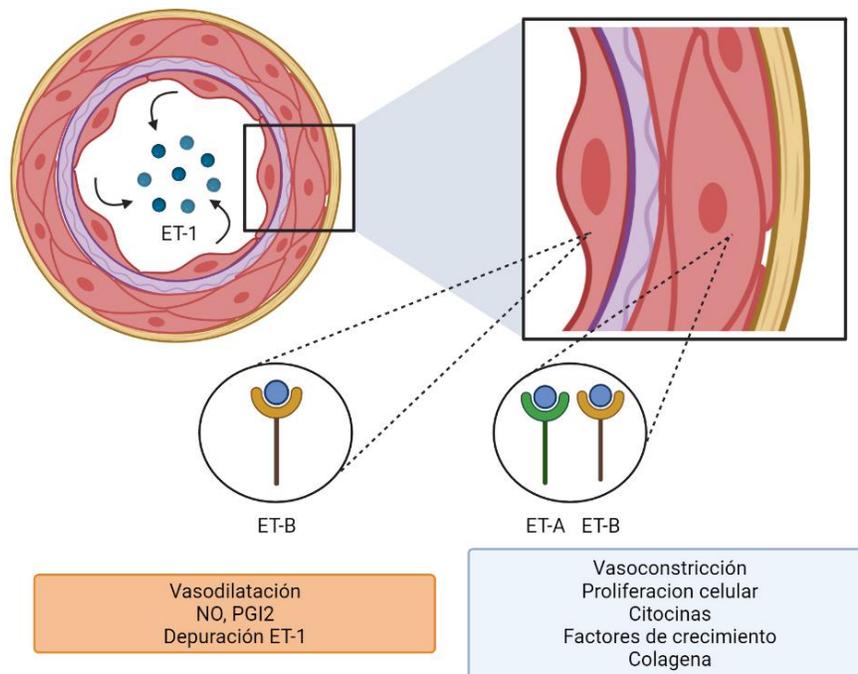


Ilustración 17. Endotelina 1 y sus receptores ET-A y ET-B.

La endotelina-1 realiza sus acciones mediante la unión a receptores ET-A y ET-B; los receptores ET-A se encuentran predominantemente sobre células del MLV, en cambio los receptores ET-B se encuentran en células endoteliales y en menor proporción en el MLV.

Imagen de elaboración propia.

La activación de ETA y ETB en las células del MLV estimula la producción de citocinas y factores de crecimiento (TGF- β y PDGF), induce la formación de proteínas de la matriz extracelular (MEC) y fibronectina, además de la producción de colágena. (54)

Los niveles circulantes de ET-1 no aumentan constantemente en la HTA, pero existe una tendencia hacia una mayor sensibilidad a los efectos vasoconstrictores e hipertensivos de ET-1. Los antagonistas del receptor ET-A atenúan o eliminan la HTA en una variedad de modelos experimentales y son eficaces para reducir la PA en humanos. (41)

Óxido nítrico

Las células endoteliales producen una gran cantidad de sustancias vasoactivas de las cuales el NO actúa como principal factor vasodilatador y regulador de la PA ya que es una molécula que regula el tono vascular. Es un radical libre de naturaleza lipofílica que es liberado por factores tanto físicos, como diversas sustancias vasoactivas derivadas del endotelio. Se ha sugerido que su expresión se regula mediante la estimulación de factores humorales como ang II, ADH, ET-1, además de factores presentes en el proceso de coagulación como el PDGF, ADP, serotonina plaquetaria, el PAF y trombina por vías dependientes e independientes de Ca^{2+} . (41, 52, 53)

El NO es sintetizado a partir de una L-arginina por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS); su producción requiere la presencia de varios cofactores que incluyen tetrahidrobiopterina (BH4), calmodulina (CaM) y protoporfirina de hierro. (51)

De la NOS se conocen tres isoformas: la nNOS o NOS-1 presente en el tejido nervioso y en estructuras medulares renales; iNOS o NOS-2, isoforma presente en macrófagos y MLV de forma inducible y la eNOS o NOS-3; isoforma constitutiva de las células endoteliales. (33)

El NO sintetizado por la vía constitutiva (NOS-3) se encuentra en concentraciones pequeñas participando en procesos fisiológicos o reguladores de la función vascular, para la isoforma iNOS es mínimo en condiciones fisiológicas; además de ser insensible al Ca^{2+} ; su inducción ocurre principalmente durante procesos infecciosos e inflamatorios crónicos. Por último, el NO sintetizado por la vía constitutiva neuronal (nNOS) es sintetizado en grandes cantidades y de manera puntual, participando en la regulación de la excitabilidad neuronal, la plasticidad sináptica, la memoria y los procesos de aprendizaje. (33, 51)

El mecanismo de acción se basa en la relajación directa del MLV por medio del decremento de Ca^{2+} dentro de ella; lo hace posible mediante la estimulación de la enzima guanilato ciclasa (GS) lo que conlleva a la activación de la Proteína cinasa G (PKG); otra forma en cómo afecta la concentración de Ca^{2+} intracelular es mediante la activación de la enzima ATPasa cálcica del retículo endoplásmico reduciendo la concentración de Ca^{2+} . (51)

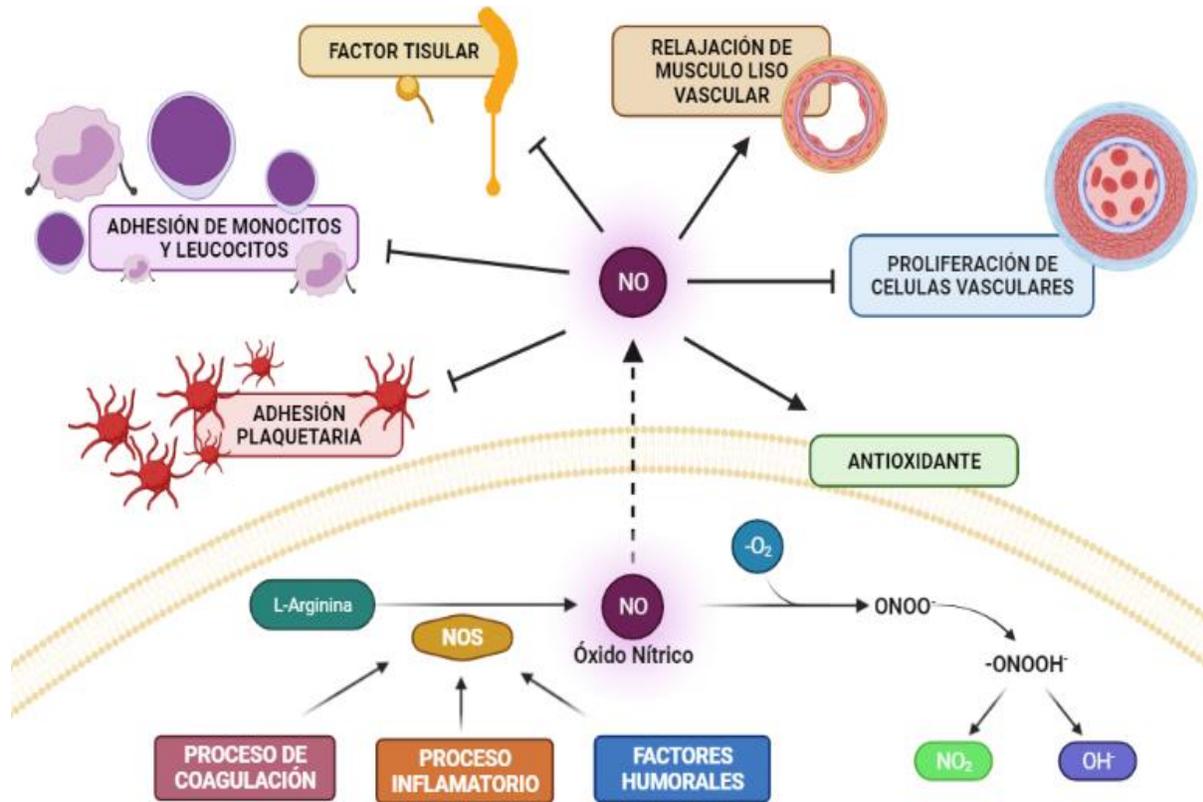


Ilustración 18. Óxido nítrico

El NO es sintetizado a partir de L-arginina por la enzima NOS, de esta enzima se encuentran 3 isoformas NOS-1, NOS-2 y NOS-3, siendo esta última la que se encuentra de forma constitutiva en las células endoteliales, se ha sugerido que su expresión también se regula mediante la estimulación de factores humorales y factores presentes en el proceso de coagulación; la inducción de NOS-2 ocurre principalmente durante la infección y la inflamación crónica. La principal acción del NO es la relajación del MLV, pero también posee diferentes efectos inhibidores de otros sistemas.

Imagen de elaboración propia.

El NO además actúa como inhibidor de la agregación plaquetaria, de la proliferación del MLV, la expresión de moléculas de adhesión e inclusive de la liberación de moléculas proinflamatorias.

Por otra parte, funge como un antioxidante al realizar su degradación a consecuencia de la oxidación producida por un radical libre de oxígeno, el anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), que da lugar al peroxinitrito ($\bullet\text{ONOO}^-$), el cual a su vez se degrada a otro agente oxidante, el anión hidroxilo ($\bullet\text{OH}^-$) y dióxido de nitrógeno (NO_2). (51, 53)

Se ha demostrado que la interrupción en la producción de NO a través del bloqueo de la NO sintasa expresada de manera constitutiva provoca elevación de la PA y desarrollo de HTA en animales; además se sabe que los procesos inflamatorios pueden alterar las tasas de síntesis y degradación de vasoconstrictores y vasodilatadores, incluido el NO. (41, 52)

Especies reactivas de oxígeno

Las ROS son moléculas o fragmentos moleculares que suelen tener radicales libres, por lo que tienen una gran capacidad de reaccionar con otras moléculas. Estas son producidas constantemente como sustancias intermedias en las reacciones de reducción-oxidación que llevan el O_2 a H_2O durante los procesos biológicos y metabólicos normales. (33, 58)

A nivel vascular, las fuentes de ROS comprenden 2 grupos principales:

Radicales libres del O_2

- Anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$)
- Radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}^-$)

Derivados del O_2 no radicales

- Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
- Peroxinitrito ($\bullet\text{ONOO}^-$)

Los radicales libres de O_2 son especies capaces de existir de manera independiente con uno o más electrones no emparejados lo cual lo vuelve altamente reactivo; en cuanto a las especies derivadas del O_2 no tienen radicales lo cual los vuelve menos reactivos y más estables; además de poseer una semivida más larga que los radicales libres. (56, 58)

Las ROS son producidas por las células endoteliales, MLV y capa adventicia, ya que pueden ser formadas por numerosas enzimas.

Las fuentes enzimáticas de ROS que son importantes en la HTA son:

- *Mitocondria*: Genera $\bullet\text{O}_2^-$ a partir de la cadena respiratoria (complejos I-II).
- *NADPHox*: Producen $\bullet\text{O}_2^-$ de forma primaria.
- *XO*: Genera $\bullet\text{O}_2^-$ como intermediario de reacción en la oxidación de la xantina.
- *NOS desacoplado*: Oxidan el sustrato generando $\bullet\text{O}_2^-$ en lugar de NO.
- *PTGS1 y 5-LO*: Producen $\bullet\text{O}_2^-$ particularmente en la circulación cerebral.
- *COX*: Liberan $\bullet\text{O}_2^-$ y prostanoideos al activarse en las células. (56, 58, 59)

Se ha desarrollado una serie de defensas antioxidantes para mantener su supervivencia contra las ROS, cuando están presentes previenen la oxidación de diversas moléculas; la baja biodisponibilidad promueve el daño oxidativo asociado con la HTA. (58)

Los principales antioxidantes enzimáticos vasculares son la superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GPX). El $\bullet\text{O}_2^-$ es rápidamente reducido a H_2O_2 y O_2 por los sistemas antioxidantes de la SOD: donde la SOD3 es la principal en el endotelio vascular. Otro de los sistemas que es importante en la regulación del estado redox intracelular de las células vasculares es la catalasa y GPX catalizando la reacción de H_2O_2 a H_2O y O_2 . La catalasa es muy eficaz en concentraciones elevadas de estrés oxidativo, mientras que la GPX es importante en el estrés oxidativo de bajo nivel. (56, 58)

Si se mantiene el equilibrio entre los sistemas generadores de ROS y los sistemas antioxidantes, las ROS participan en diversas funciones biológicas actuando mediante reacciones redox con canales iónicos, enzimas o factores de transcripción. Así cuando se altera el balance entre los sistemas generadores de ROS y la actividad de los sistemas antioxidantes, conlleva a una situación de estrés oxidativo; este proceso cuando se intensifica da origen a diferentes patologías relacionadas con el lecho vascular, como lo es la HTA. Los niveles elevados de ROS van a favorecer la oxidación de diversas moléculas como proteínas, ácidos nucleicos y fosfolípidos, lo que altera su función y puede originar una mayor expresión de ET-1, iNOS y VEGF los cuales están implicados en procesos de inflamación vascular, remodelado y disfunción endotelial. (56, 57, 58)

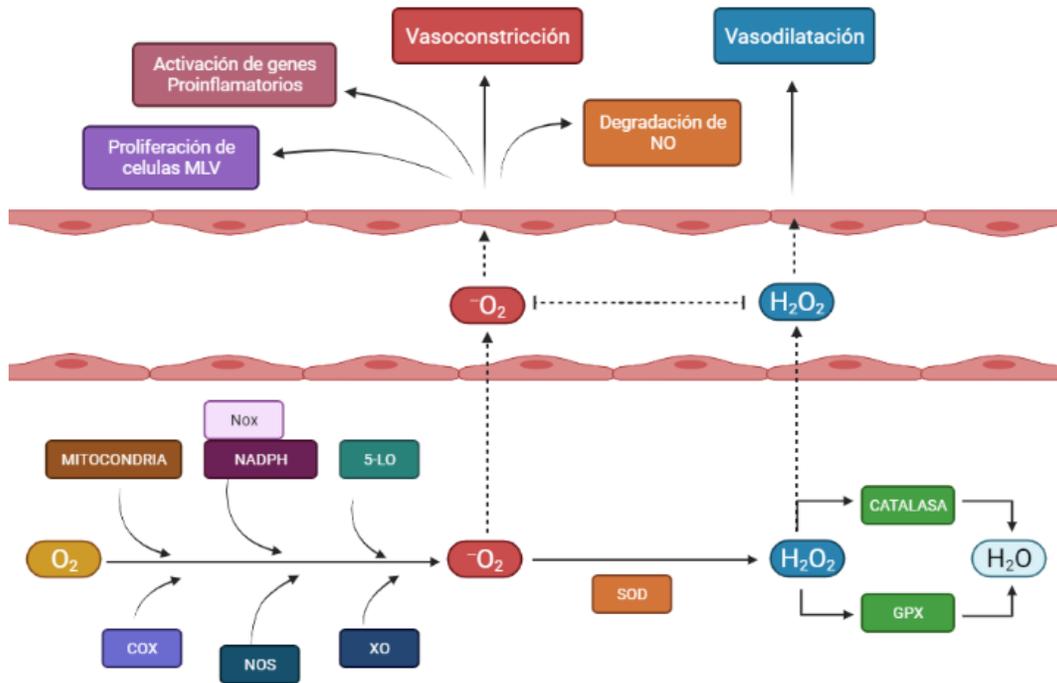


Ilustración 19. Especies reactivas de oxígeno

Las ROS son generados en respuesta a agentes exógenos o mayoritariamente por vías endógenas del metabolismo celular; la SOD es el encargado de transformar el $\cdot\text{O}_2^-$ y éste es degradado principalmente a H_2O por las enzimas GPX y catalasa, evitando el estrés oxidativo. Si se mantiene el equilibrio entre los sistemas generadores de ROS y los sistemas antioxidantes, las ROS participan en diversas funciones biológicas como en el proceso de vasoconstricción cuando se trata del $\cdot\text{O}_2^-$ aunque se ha demostrado que el H_2O_2 genera vasodilatación actuando como EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor) endógeno en los microvasos coronarios participando en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo.

Imagen de elaboración propia

Eicosanoides

Las prostaglandinas son una larga familia de lípidos oxidados e insaturados que tienen un ciclo con un oxígeno y dos cadenas alifáticas que, junto con los tromboxanos, pertenecen a un largo grupo de lípidos llamados eicosanoides; estos derivan de la oxidación del ácido araquidónico, la cual es catalizada por las enzimas ciclooxigenasas. Las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2 son proteínas que tienen un origen común, son parecidas en su estructura y se localizan en las membranas celulares. (55, 62)

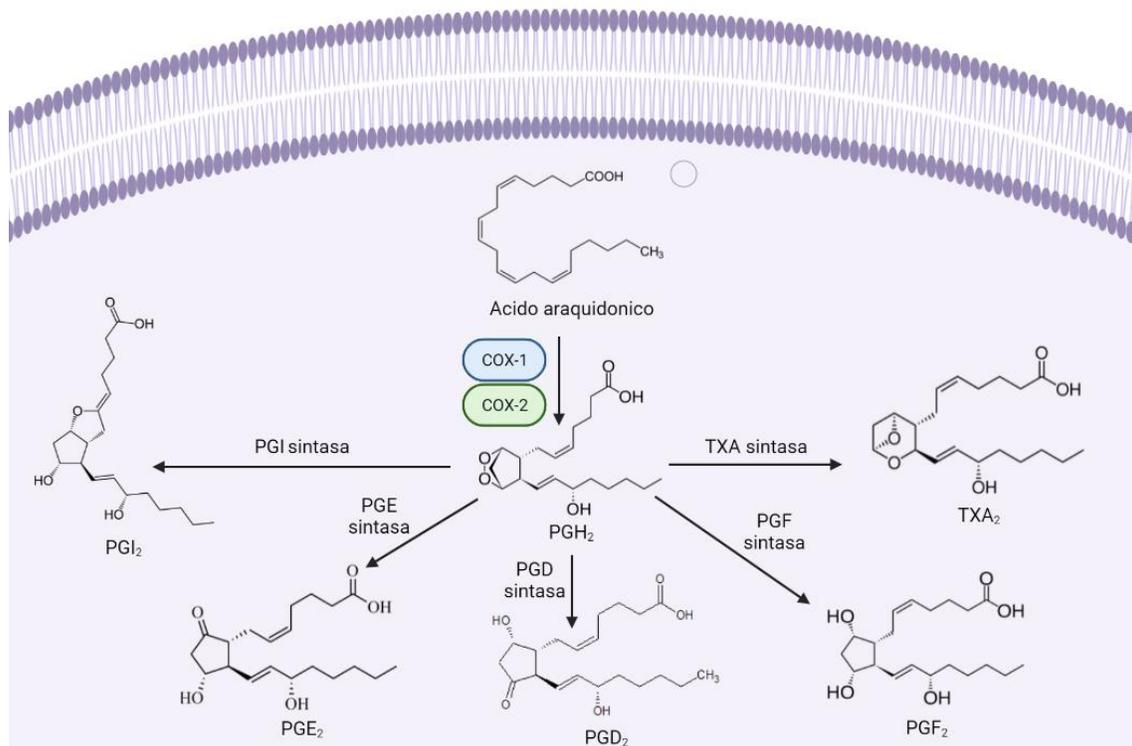


Ilustración 20. Vías Metabólicas de los eicosanoides.

La COX principal enzima catalítica en la síntesis de prostanooides, posee dos isoformas COX-1 y COX-2. La COX-1 es responsable de las funciones fisiológicas genera prostaglandinas responsables de la vasodilatación y disminución de la RPT, la COX-2 está altamente expresada en presencia de estímulos dañinos siendo importante modulador del tono vascular y del equilibrio hídrico en los riñones. Aunque las funciones COX han sido bien estudiadas en situaciones normales, los estudios han demostrado que, frente a diferentes situaciones clínicas, sus isoformas pueden asumir diferentes papeles.

Imagen de elaboración propia

La COX-1 es una enzima constitutiva que se encuentra en el tracto digestivo, endotelio y MLV; sería la responsable de las funciones reguladoras de la homeostasis vascular, la hemodinámica renal y la función plaquetaria. Por otra parte, la COX-2 es de carácter constitutivo, pero en bajas cantidades en cerebro, corazón, y otros órganos que frente a una amplia gama de estímulos como lipopolisacáridos o citocinas proinflamatorias que pueden incrementar su expresión siendo de naturaleza inducible durante procesos inflamatorios regulando la producción de eicosanoides. (55, 62)

Cada proteína de este complejo cuenta con un canal de acceso por donde entra el ácido araquidónico hacia el sitio catalítico de la enzima en donde se llevan a cabo las peroxidaciones que lo transforman en prostaglandina H_2 (PGH_2). (55)

Posteriormente existen un grupo de enzimas sintasas isomerasas que transforman la PGH_2 en cada uno de sus derivados como prostaglandina E_2 (PGE_2), prostaciclina (PGI_2), tromboxano A_2 (TXA_2) entre otros, cuya expresión cambia según el tejido y el estado fisiológico. (55)

Prostaglandina E_2

La prostaglandina E_2 (PGE_2) es el producto principal de la COX-2 y un importante modulador de la PA que actúa a nivel central, periférico y renal mediante su unión a receptores EP⁽¹⁻⁴⁾ acoplados a proteínas G. Se han proporcionado descripciones complejas de las vías PGE_2/EP que pueden provocar efectos hipertensivos e hipotensores en donde EP1/3 mantienen una función constrictora y EP2/4 desempeñan una función dilatadora. (61)

Gracias a esto la PGE_2 puede alterar el tono vascular e influir sobre el flujo sanguíneo renal, así como en la hemodinamia y en estimular la mácula densa para activar al SRAA. Las respuestas al estrés inflamatorio, inmunitario y oxidativo están influenciadas por la PGE_2 , que al parecer altera el crecimiento, la fibrosis y la apoptosis en las células renales. (61)

Recientemente se ha revisado el papel de los receptores renales PGE_2 / EP en el desarrollo de HTA, que afecta la hemodinámica renal, la liberación de renina y el transporte de Na^+ y H_2O en la nefrona. En general, la PGE_2 es un importante agente antihipertensivo en condiciones basales, debido a sus potentes efectos diuréticos y natriuréticos en el riñón mediadas por los cuatro receptores EP. (61)

Prostaciclina I_2

La prostaciclina es una molécula vasodilatadora (llamada prostaglandina I_2 o PGI_2) producida en células endoteliales por respuesta a mediadores inflamatorios como la IL-1, el PDGF y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) por la acción de la enzima prostaciclina sintasa a partir de la PGH_2 . Al ser liberada por el endotelio realiza su función a través de receptores acoplados a proteína G tanto en el endotelio como plaquetas. (51)

En el citosol del endotelio eleva los niveles de AMPc promoviendo la desfosforilación de la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK) dando como resultado su inactivación lo que conduce a la relajación del MLV y su consecuente vasodilatación. La PGI₂ también tiene efectos antiproliferativos, antitrombóticos, antiinflamatorios y antimitogénicos sobre las células vasculares. Por otro lado, las prostaglandinas como PGD₂ y PGF₂ del endotelio modulan la concentración de Ca²⁺ intracelular produciendo vasoconstricción. (51)

Tromboxano A2

El tromboxano A2 (TXA2) es un metabolito producido por la enzima tromboxano sintasa (TXS). Además de las plaquetas, muchas otras células y tejidos han demostrado producir TXA2 por vía de la TXS. (60)

Provoca la contracción del MLV, participa en la activación plaquetaria promoviendo la formación de trombos; en el endotelio, acelera la producción de proteínas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) y la molécula de adhesión de leucocitos del endotelio (ELAM-1). Así mismo, participa en la migración de células endoteliales microvasculares y la angiogénesis. (51, 60)

En el SNC contribuye a la respuesta dipsogénica generada por la angiotensina II, aumenta la secreción de la ACTH y de catecolaminas suprarrenales, se sabe que está involucrado en el proceso inflamatorio de varios tejidos, se ha demostrado que la inflamación alérgica es la fisiopatología básica de ciertas enfermedades y está estrechamente relacionado con su exacerbación. Por último, es reconocido que la HTA se caracteriza por una disminución a nivel del endotelio de las moléculas de PGI₂ vasodepresora y el aumento relativo del TXA2 intracelular potente vasoconstrictor. (60, 63)

Variabilidad de la presión arterial

Sterling y Eyre introdujeron el concepto de alostasis para describir el comportamiento de la fisiología dinámica; esto es resultado de una variación en los parámetros fisiológicos como un medio de adaptación; lo que significa que no mantienen la homeostasis, sino que hay una gran variedad de condiciones “estables” que ocurren como respuesta al vínculo entre los estímulos externos y la capacidad del cuerpo para satisfacer las demandas impuestas por el propio organismo (51)

La variación de la PA es resultado de fluctuaciones regulares e irregulares que se manifiestan a través de diferentes escalas de tiempo, las que pueden ser estudiadas a través de las oscilaciones simultáneas tanto en la PA como en la FC; pueden ir desde segundos y minutos hasta períodos más prolongados, que abarcan intervalos de 24 horas, días y meses. (50, 65)

En este sentido, la variabilidad de la PA de corto plazo es producto de modificaciones instantáneas en el GC y en la RPT, secundarios a un fino ajuste neurocardiovascular. Hay factores que influyen de forma aguda como la respiración, la necesidad de intercambio de O₂ y nutrientes en los tejidos y la liberación de CO₂ y otros subproductos metabólicos a través de la exhalación. (50, 51)

No existe actualmente un acuerdo acerca de los factores determinantes de la variabilidad de la PA de largo plazo, pero se especula que tanto un incremento en la rigidez vascular como la disfunción barorreceptora a causa de los efectos de numerosos estímulos hormonales que están regulados por la respuesta de los centros de control de la PA en el cerebro son los causantes. (51)

Dado que el aumento de PA es un proceso adaptativo, las variaciones en las presiones sanguíneas deben reflejar cambios en las condiciones sociales o psicológicas que influyen en la salud del paciente; además de cambios en la estructura cardiovascular de modo que el sistema que genera la presión esté alterado. (50, 51)

También existe una diferencia en la evaluación de la PA entre las evaluaciones invasivas latido a latido y las técnicas no invasivas, en las que se emplea un método de oclusión utilizando la aparición y desaparición de sonido audible para la determinación de la PA. (51).

Pre-hipertensión arterial

El Séptimo Informe del Joint National Committee 7 (JNC-7) en prevención, identificación, evaluación y tratamiento de la PA elevada propuso una nueva clasificación de individuos ubicados entre una PA normal y una HTA establecida, el informe detalló que un estado pre-hipertensivo (Pre-HTA) se define como una PAS entre 120 - 139 mm Hg o PAD de 80 - 89 mm Hg, a su vez, la Pre-HTA se puede dividir en dos etapas; donde la 1° etapa cursan con una PAS de 120 - 129 y una PAD de 80 - 84 mm Hg y la 2° etapa con una PAS de 130 - 139 y una PAD de 85 - 89 mm Hg. (66, 68)

La Pre-HTA es importante debido a su asociación con RCV; en general, los individuos con Pre-HTA tienen 3 veces mayor disposición para el desarrollo de HTA en comparación con normotensos; además de que comparten los mismos factores de riesgo como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y trastornos lipídicos. (66)

Informes sugieren que la Pre-HTA incrementa el riesgo de padecer ECV, particularmente en sujetos en etapa 2, en comparación con la etapa 1, mientras que otros estudios han sugerido que la Pre-HTA aumenta el riesgo de ECV solo de manera modesta o que este riesgo aumenta sólo cuando la Pre-HTA se asocia con factores de riesgo adicionales como ser adulto menor de 44 años y como diabetes mellitus (DM) o ECV previa. (66, 67)

Estudios anteriores han demostrado la asociación de la Pre-HTA con factores que afectan en su mayoría a personas de mediana edad; en general, la Pre-HTA puede desarrollarse por diferentes factores sociales y demográficos, así como el estilo de vida, las modificaciones de la composición corporal y alteraciones metabólicas. (66, 68)

Los adultos jóvenes con Pre-HTA pueden o no, tener una ligera sintomatología, lo que hace difícil su diagnóstico, es necesario realizar un cribado eficaz de la enfermedad para mejorar su prevención y la concientización de los pacientes potenciales. Dentro de los aspectos a considerar es la utilización tanto del Índice de Masa Corporal (IMC), como el índice cintura cadera (ICC) utilizándolos para estimar el riesgo de padecer Pre-HTA, además de centrar la atención en la medición de la PA favoreciendo el reconocimiento temprano. (67, 68)

Existen evidencias limitadas que indican una asociación entre HTA e inflamación, varios investigadores han demostrado un aumento de marcadores inflamatorios en sujetos con Pre-HTA apreciándose un aumento en la expresión de varios mediadores como citocinas, proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCr) y moléculas de adhesión celular como ICAM-1 y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1). (67)

Aunque bien, la implementación de intervenciones tempranas durante la Pre-HTA podría reducir potencialmente el riesgo de padecer ECV y muerte en hasta un 15%; el objetivo es que los pacientes realicen cambios en su estilo de vida; si con los cambios en el estilo de vida no pueden disminuir la PA por debajo de 130 / 80 mm Hg, se debe comenzar el tratamiento con medicamentos de inmediato; incluso en pacientes que tienen más de 3 factores de RCV y daño en órganos blanco (DOB). (68)

Hipertensión arterial

Generalidades

La HTA es la enfermedad crónica más común y principal causa de insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular, enfermedad renal crónica (ERC) y mortalidad en el mundo occidental, ha sido reconocida desde el siglo XIX como un trastorno en el que la PA sistémica aumenta de forma persistente por encima de un nivel normal o seguro. (41, 69)

Inicialmente fue reconocida como una manifestación de ERC, la HTA se identificó posteriormente en muchos pacientes sin ERC, pero que tenían causas específicas para su PA alta. No obstante, a medida que avanzaba la epidemiología de la HTA, se hizo evidente que la gran mayoría de las personas con PA alta no tenían ningún otro trastorno obvio que explicara su afección. (69)

Al igual que otros estados patológicos, la HTA se denomina "esencial" o "primaria" cuando se desconocen su causa exacta y su fisiopatología. Por otra parte, la HTA en donde se conocen y se logran identificar las causas directas se denomina HTA secundaria; en este tipo de hipertensión se logran identificar entre el 5 y 10% de todos los casos debido a un mecanismo fisiopatológico preciso. (50)

A pesar de ser una entidad clínica prevalente, estudiada y conocida, la HTA es una fuente inagotable de controversias, dudas e incógnitas, de las causas definidas de esta enfermedad que son curables alcanzan menos del 5% del total de los casos. (50, 69)

Clasificación

Cada uno de los niveles de PA se apoyan en las cifras o valores de presión en adultos mayores de 18 años; esta tiene el propósito de identificar individuos en riesgo de padecer Pre-HTA o HTA, así como facilitar una guía práctica para alinear los enfoques terapéuticos y evolución de los pacientes hipertensos. En este sentido, el grado de PA normal alta tiene como objetivo identificar a las personas que podrían beneficiarse de las intervenciones en el estilo de vida y que recibirían tratamiento farmacológico si existen indicaciones convincentes; asimismo las personas identificadas con HTA confirmada (grado 1, 2 y 3) deben recibir el tratamiento farmacológico adecuado. (70, 72)

Por otra parte, la HTA sistólica aislada es la forma más común de HTA esencial en individuos jóvenes (incluidos niños, adolescentes y adultos jóvenes). Además, este grado de hipertensión también es común en ancianos, ya que refleja la rigidez de las arterias grandes con un aumento en la presión del pulso (diferencia entre PAS y PAD). (70)

Las categorías de la tabla número 2 se basan en el promedio de dos o más lecturas tomadas en cada una de las visitas al consultorio tras el escrutinio inicial. Cuando la cifra de PAS o PAD cae en diferentes categorías, la más elevada de las presiones es la que se toma en cuenta para asignar el grado dentro de la clasificación. (72)

Tabla 2. Clasificación de la Hipertensión basada en la medición de la PA.

Categoría	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Optima	<120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
Normal Alta	130 - 139	85 - 89
Hipertensión Grado 1	140 - 159	90 - 99
Hipertensión Grado 2	160 - 179	100 - 109
Hipertensión Grado 3	> 180	> 110
Hipertensión sistólica aislada	> 140	< 90

La categoría de PA se define de acuerdo con los valores obtenidos en el consultorio y por el nivel más alto de PA, ya sea sistólica o diastólica. Se utiliza la misma clasificación para todas las edades a partir de los 16 años. (71)

Etiología

La HTA es un signo que acompaña a diferentes enfermedades, por eso ante un paciente hipertenso debe realizarse un estudio médico (historia clínica, exploración física, pruebas diagnósticas) para sospechar toda una serie de procesos que desarrollen el aumento de la presión. Solo del 5 al 10% de los pacientes tienen una dolencia concreta por diversas causas, entre las que destacan las inducidas por drogas o fármacos, la ERC, el fallo renal y el hiperaldostronismo. (22, 79)

Por lo tanto, la mayoría se incluye dentro de la HTA esencial que tiene como característica fundamental el aumento persistente de la RPT que se puede alcanzar a través de diferentes vías, ya que pueden converger tanto en el engrosamiento estructural de la pared como en la vasoconstricción funcional. (31)

En este grupo, influyen de manera determinante factores genéticos que pueden empeorar si se asocian con determinados factores ambientales o si concurren con otros como el RCV. Se ha encontrado que hijos de padre y madre hipertensos tienen una probabilidad alrededor del 50 % de desarrollar HTA, también los que tienen historia familiar de HTA tienen más probabilidad de desarrollarla que los que no la padecen. Los defectos genéticos que conducen a la HTA esencial son muy variados, los conocidos hasta ahora involucran a:

1. El Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).
2. La Hiperactividad Adrenérgica.
3. El Manejo renal de Na⁺ y transporte electrolítico.
4. Factores de crecimiento de la pared arterial.
5. Sobreactivación del Sistema Inmunológico. (22, 31)

Aunque aún no se conocen las causas específicas, se ha relacionado con una serie de factores que suelen estar presentes en la mayoría de personas con HTA, tales como: dieta alta sal, grasa o colesterol, además de condiciones crónicas (ERC, hormonales, DM y colesterol alto), antecedentes familiares de la enfermedad, falta de actividad física, vejez (mientras mayor sea la persona existe más probabilidad de padecerla), sobrepeso, color de piel, algunos medicamentos anticonceptivos, estrés y consumo excesivo de tabaco. (76)

Fisiopatología de la hipertensión arterial

La clasificación tradicional de la HTA transmite el concepto de que la HTA primaria puede tener un origen multifactorial y que la HTA secundaria se trata de una causa clara (como un trastorno renal o endocrino), como se sabe el mantenimiento de la PA implica una compleja interacción de varios elementos de un reconocido sistema neurohumoral integrado; su mal funcionamiento o la interrupción de los factores involucrados en su control puede conducir directa o indirectamente al aumento de la PA. (41, 51, 65)

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la HTA esencial son complejos, aparte del mal funcionamiento de estos sistemas regulatorios, posee un trasfondo genético, ya que puede involucrar mutaciones que alteren el equilibrio del Na⁺ en el organismo. La predisposición genética explica en un 50% o más el aumento de la PA, tomando en cuenta una serie de factores ambientales, resultan en el desarrollo de la HTA. Los sitios principales en donde se modifica la regulación son:

1. El sistema nervioso simpático (SNS).
2. El riñón y el control de volumen circulante.
3. La vasculatura periférica.
4. Sistema inmunológico.
5. Sistema renina angiotensina aldosterona. (31, 41, 69, 78)

Múltiples mecanismos hemodinámicos, neurales, inmunológicos, humorales y renales conducen a modificaciones en el volumen sanguíneo y el GC, así como el equilibrio de la RPT; el producto de estas dos variables hemodinámicas determina la elevación de la PA. Los principales elementos fisiopatológicos descritos en la HTA incluyen:

- Aumento del tono adrenérgico lo que incrementa la actividad del SNS.
- Sobreactivación del SRAA y de mecanismos renales-suprarrenales.
- Exceso de hormonas retenedoras de Na⁺.
- Desequilibrio de sustancias vasoconstrictoras / vasodilatadores
- Alteraciones en el sistema calicreína-cinina.
- Formación de autoantígenos y neoantígenos.
- Anomalías de los vasos de resistencia y de la microvasculatura renal. (51, 69, 85)

Cabe señalar que los cambios en el GC y RPT dependen de la interacción de entre estos sistemas que actúan interrelacionados entre sí; recientemente se han encontrado presentes los factores inmunológicos desempeñando un papel importante, especialmente en el contexto del desarrollo de procesos inflamatorios agudos y crónicos. (41)

Tabla 3. Factores reguladores de la Presión Arterial: RPT y GC.

Mediadores de la RPT	AUMENTO	Angiotensina II
		Noradrenalina
		Adrenalina
		ADH
		ET-1
	DECREMENTO	TXA2
		Bradicinina
		NO
		Péptidos Natriureticos
		Prostaglandinas
Mediadores del GC	AUMENTO	PGI2
		Aldosterona / mineralocorticoides
		ADH
	DECREMENTO	↑ Volumen intravascular
		↑ Actividad del SNS
		Hemorragia
		Perdida de Na ⁺ y H ₂ O
	↓ Volumen intravascular	

Múltiples mecanismos presentes en el sistema neurohumoral conducen a un aumento del GC y RPT; el producto de estas dos variables hemodinámicas determina la elevación de la PA. (85)

Diferentes factores etiológicos desencadenan múltiples mecanismos hemodinámicos, neurales, humorales que conducen a un incremento del GC y RPT determinando el aumento de la PA.

Estos mecanismos involucrados pueden influir entre sí: en particular, el SNS hiperactivo activa aún más el sistema SRAA e influye en la capacidad de los riñones para excretar Na⁺ (favoreciendo también la retención de H₂O y la elevación del volumen sanguíneo); de manera similar, la RPT aumenta debido a la regulación autonómica alterada, al aumento del nivel de actividad del SRAA, así como a las alteraciones estructurales de los vasos arteriales, además, las alteraciones del metabolismo en general representan parte de los factores básicos involucrados en el riesgo de desarrollo de HTA, véase *diagrama 9*. (51, 85)

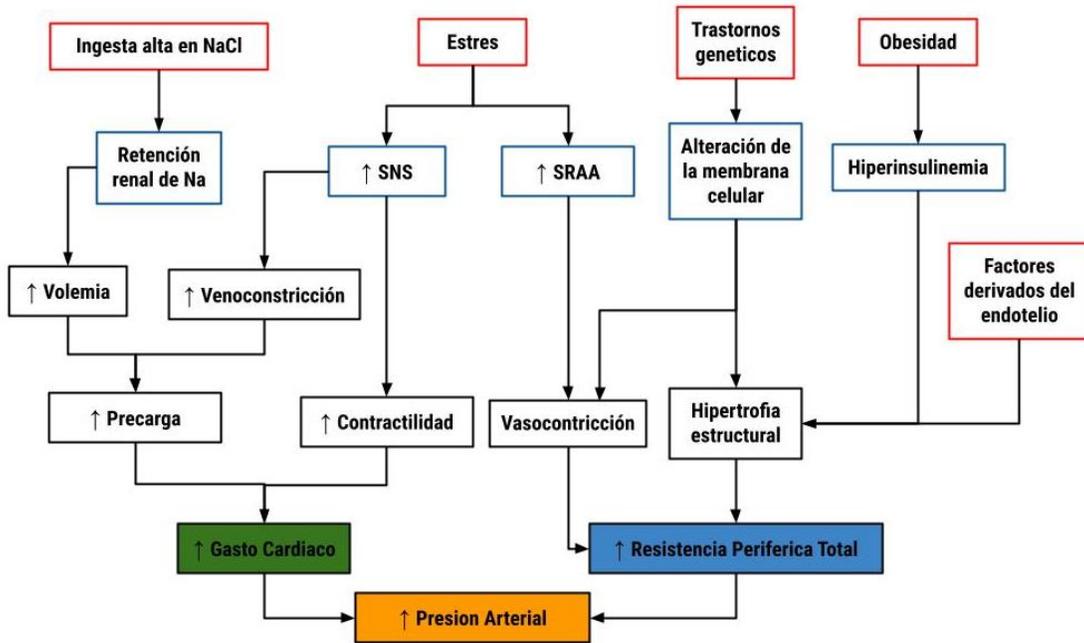


Diagrama 9. Fisiopatología de la HTA esencial.

Los recuadros en color rojo y azul representan los factores etiológicos y mecanismos reguladores afectados respectivamente.

Diagrama de elaboración propia.

Epidemiología y prevalencia

La sociedad internacional de hipertensión (ISH) en su guía para el manejo de la HTA del 2020 menciona que la PA elevada sigue siendo la principal causa de muerte a nivel mundial con 10.4 millones de muertes anuales; se estima que en el mundo hay 1,390 millones de personas con HTA. Además, la tendencia de padecer HTA está relacionado con los ingresos de la sociedad, ya que regiones que cuentan con un alto desarrollo e ingresos poseen un estimado de 349 millones de personas con HTA mientras que regiones subdesarrolladas con menor ingreso perciben cerca de 1.040 millones de personas con HTA. (70)

En México, durante el 2018, la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) reportó una cifra de 15.2 millones de personas mayores a 20 años con diagnóstico previo de HTA manteniéndose entre las primeras causas de muerte en el país con alrededor del 20% de decesos reportados. (4, 6)

La proporción de individuos adultos que presentan HTA es alrededor del 30 al 45% de la población diagnosticada con HTA, de los cuales existe una prevalencia estandarizada por sexo global del 24% para hombres y del 20% para mujeres, esta alta incidencia en HTA es constante en todo el mundo, independientemente del estado de ingresos. (5)

La HTA se vuelve progresivamente más común con la edad, con una prevalencia del 60% en personas mayores a 60 años; a medida que las poblaciones envejeczan, adopten estilos de vida más sedentarios y aumenten su peso corporal, la prevalencia de la HTA en todo el mundo seguirá aumentando. Se estima que el número de personas con HTA aumentará entre un 15% y un 20% para 2025, llegando a cerca de 1500 millones. (71)

Sintomatología

La mayoría de las personas hipertensas ignoran que lo son, esta patología es definida como una enfermedad silenciosa, porque se trata de un trastorno crónico con características asintomáticas, no obstante, la aparición de síntomas y signos con especificidad, generalmente indican lesiones vasculares en órganos y sistemas que reciben irrigación sanguínea por los vasos afectados; siendo el corazón, riñones y cerebro los órganos más susceptibles. El ignorar los síntomas iniciales puede ser peligroso, pero tampoco se les puede interpretar siempre como indicativos de HTA. (74, 75)

La HTA esencial que no genera complicaciones, suele transcurrir de manera asintomática y sin afectación de órganos diana; por tanto, puede pasar desapercibida con el riesgo que esto conlleva. (74)

Dentro de la sintomatología atribuible a esta patología, el síntoma invariable es la cefalea, además de otros indicios como lo son:

- Mareo - Náuseas.
- Zumbido en los oídos.
- Fosfenos oculares.
- Visión borrosa.
- Dolor torácico y/o lumbar.
- Tobillos hinchados.
- Hemorragias nasales.
- Fatiga. (5, 74)

Cuando los síntomas obligan al paciente a ir a consulta médica, la sintomatología está relacionada con la enfermedad vascular hipertensiva y la enfermedad base en caso de una HTA secundaria; comenzando en una HTA de grado 2 o 3 que empeora rápidamente; la cefalea se vuelve más constante; otras manifestaciones que son frecuentes pueden ser:

- Vértigos.
- Temblores musculares.
- Palpitaciones.
- Hiperhidrosis.
- Confusión.
- Apnea del sueño.

Los diversos factores de RCV (hipercolesterolemia, DM o tabaquismo); el uso de drogas recreativas o terapias con corticosteroides y quimioterapias ejercen un efecto sinérgico, acelerando la aparición y agravando la HTA. Sin embargo, para pacientes que no la han controlado las repercusiones a nivel sistémico serán las determinantes de su sintomatología, llegando a conducir a complicaciones como arteriosclerosis, cardiopatía hipertensiva, ERC o un accidente vascular cerebral cuyo principal factor etiológico es la HTA. (71, 73, 75, 76)

Diagnóstico

Establecer el diagnóstico y grado de HTA del paciente; la evaluación inicial se dirige a:

1. Clasificar al paciente por la cifra de PA (PAS \geq 140 mm Hg y PAD \geq 90 mm Hg)
2. Detectar las causas de la HTA mediante la identificación de factores que puedan contribuir a su desarrollo.
3. Evaluar el RCV, el DOB mediado por la HTA y la extensión de este si lo hubiera.
4. Identificar las condiciones clínicas concomitantes o enfermedades asociadas que permitan definir un pronóstico y la aplicación terapéutica más adecuada. (70,71,72)

Los datos serán obtenidos a través de la evaluación de la medición de la PA, el estudio de su historial clínico y el examen físico; asimismo incluyendo pruebas de laboratorio y de diagnóstico adicionales. (73)

Medición de la presión arterial

Tradicionalmente, el diagnóstico de HTA se basa en la medición periódica de la PA en la consulta médica; ya que su medición en el consultorio o la clínica es la base para el diagnóstico y seguimiento del paciente con HTA. Universalmente no hay un número aceptado de visitas necesarias al médico para el diagnóstico de HTA; pero se sabe que se requieren de 2 a 3 visitas al consultorio en intervalos de 1 a 4 semanas para su diagnóstico, depende en parte de la gravedad y si hay evidencia de ECV o DOB por la HTA. (70, 71, 77)

En toda guía para el diagnóstico de HTA se enfatiza la importancia de la realización de varias tomas de la PA y en diferentes ocasiones (mañana o tarde-noche) pues es un error frecuente el diagnosticar HTA por un único control tensional o con cifras que superan las consideradas normales. Se señala entonces que la eficacia de realizar múltiples mediciones de la PA contempla factores como el fenómeno de alerta que presentan los pacientes, el fenómeno estadístico de regresión a la media y la variabilidad biológica intrínseca de la PA. (1, 50, 70)

Además de la medición de la PA de consultorio, es de utilidad para el diagnóstico de HTA el utilizar recursos que no requieran la presencia de profesionales de la salud para su seguimiento, como el Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA) el cual se realiza con el uso de equipos electrónicos que ejecutan mediciones de PA y la Automedida de la Presión Arterial (MDPA) realizada por personal que no pertenecen al sector salud. (1, 50, 70)

Evaluación clínica

La evaluación clínica debe verificar el diagnóstico de HTA acorde con la medición de la PA en el consultorio, una vez establecido el diagnóstico se realiza la búsqueda de causas secundarias asociadas, además de clasificar el RCV y ECV que se pueda presentar. (74) Así entonces, debemos:

- Evaluar el aumento de PA es por HTA real o por fenómeno de alerta.
- Evaluar si es esencial o secundaria.
- Evaluar el mecanismo fisiopatológico.
- Estratificar el RCV o ECV asociado con la enfermedad. (1,77)

Historial clínico

Cuando se evalúa a un paciente por elevación de la PA, la adecuada anamnesis permite identificar desde la primera consulta médica el diagnóstico de HTA; abarcando tanto el perfil de HTA del paciente como el tratamiento a seguir; en México los pacientes que acuden al IMSS por datos de alarma o por urgencia hipertensiva se diagnostican con HTA. (50, 73, 77)

Puede abordar temas importantes para el diagnóstico oportuno, la premisa de cifras anormales de PA llevarían al personal de salud a cuestionar al paciente si se tratase de una HTA de nueva aparición o quizá de una HTA ya diagnosticada evaluando entonces su duración y niveles de PA previos. El realizar una adecuada historia clínica permite indagar sobre la presencia de síntomas o complicaciones relacionados con la HTA. (50, 70, 71)

Tabla 4. Información clave que debe recopilarse en el historial médico.

Antecedentes personales patológicos	Enfermedades cardiovasculares	
	Enfermedades renales	
	Enfermedades cerebrovasculares	
	Diabetes mellitus	
	Enfermedades metabólicas	
Antecedentes personales y familiares de ECV o RCV	Infarto al miocardio	
	Insuficiencia cardíaca	
	Accidente cerebrovascular	
	Ataques isquémicos transitorios	
	Diabetes mellitus	
	Dislipidemia	
	Enfermedad renal crónica	
Hipercolesterolemia		
Obesidad		
Hábitos Personales	Estilo de Vida	Actividad Física
		Estrés
		Horas de sueño efectivas
	Habitos Alimenticios	Consumo de sal
		Consumo de grasas
		Consumo de cafeína
	Abuso de sustancias	Cocaína
		Alcohol
		Tabaco
	Uso de medicamentos que influyan en PA	AINes
	Esteroides	
	Anticonceptivos orales	

Dentro de los aspectos a considerar dentro de una correcta anamnesis es el incluir todo aquello que el paciente pueda tener en relación con el desarrollo de la HTA incluyendo una historia familiar con antecedentes vasculares, factores de riesgo como enfermedades asociadas o concomitantes, hábitos e inclusive adicciones; es de suma importancia pues de esto depende en gran parte un diagnóstico correcto y un tratamiento acorde. En caso de que se trate de una HTA ya diagnosticada se debe tomar en cuenta los tratamientos previos y sus resultados, causas de abandono o de baja adherencia de este. (50, 70, 73)

Examen físico

Al paciente se le realizará un mínimo de exámenes que garanticen una adecuada confirmación del diagnóstico, pues un exagerado uso de medios diagnósticos aumenta la posibilidad de falsos positivos, el efectuar estudios adicionales (de laboratorio e imagenológicos) solo se justifica cuando existan síntomas y signos típicos de posibles causas bien definidas asociados a DOB o HTA secundaria, así como también establecer las comorbilidades presentes. (50, 69, 73)

En general, solo algunos estudios iniciales son necesarios para valorar al paciente hipertenso, como parte de la exploración, el personal médico deberá realizar una inspección de las características externas del paciente como es:

- Distribución de grasa corporal.
- Escasa longitud del cuello.
- Aumento en glándulas / nódulos.
- Retinopatía.
- Edemas periféricos.
- Disnea suspirosa.
- Desviaciones del tabique nasal.
- Exoftalmos. (50, 70, 77)

En este sentido, algunos síntomas y signos clínicos pueden ser indicativos para la definición del estadio, compromiso eventual de DOB, así como para evaluar la existencia de enfermedades que puedan desencadenar una HTA secundaria. Para pacientes asintomáticos y que no presentan ninguna comorbilidad o ECV su evaluación será por medio del modelo SCORE (Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario), el cual establece el riesgo de fallecer asociado a ECV; tomando como base la edad, sexo, tabaquismo, colesterol total y PAS. (50, 71, 77)

En el examen físico se incluirá la determinación de medidas antropométricas (altura, peso, IMC, ICC y talla) cualquier alteración puede establecer el riesgo de fallecer asociado a RCV o inclusive padecer ECV. Durante el proceso de auscultación y palpación básicamente se explorará el corazón y vasos sanguíneos, además de masas que sugieran un aumento anormal en órganos y tejidos prestando especial atención a carótidas, corazón y arterias; pues su presencia justifica la necesidad de una mayor investigación específica. (73, 74, 77)

Tabla 5. Cribado del examen físico.

Evaluación de DOB	Examen neurológico y estado cognitivo secuelas sensitivas o motoras, signos de déficit o irritativos.
	Examen fundoscópico para la evaluación retinopatía hipertensiva de acuerdo con la clasificación de Keit y Wagener.
	Examen cardíaco precisando FC, tamaño del corazón, elevación del precordio, soplos y arritmias.
	Examen respiratorio signos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, roncus, espiración.
	Palpación y auscultación de abdomen: soplos aórticos o renales, hepatomegalia, masas renales.
Evaluación de HTA secundaria	Palpación y auscultación de arterias carótidas y renales determinando la presencia de soplos.
	Inspección de la piel, estrías de tipo cushingoide, manchas café con leche, palidez, sequedad, sudoración.
	Palpación del riñón en busca de signos de agrandamiento renal en la poliquistosis renal.
	Auscultación de las arterias cardíacas y renales en busca de soplos indicativos de coartación aórtica o HTA renovascular
Enfermedades asociadas	Comparación del pulso radial con el femoral: para detectar el retraso radio-femoral en la coartación aórtica.
	Signos de enfermedad de Cushing o acromegalia.
	Signos de enfermedad de la tiroides.
	Signos de feocromocitoma.
	Signos de aldosteronismo primario.

Estas observaciones pueden resultar orientadoras para la adecuada evaluación del paciente hipertenso, la sintomatología característica de enfermedades específicas. De esta manera, un examen físico exhaustivo y detallado nos permitirá tener certeza del diagnóstico y de los exámenes y métodos diagnósticos que deberemos solicitar para certificar nuestra impresión diagnóstica. (50, 71)

Pruebas de laboratorio

Los exámenes de laboratorio deben estar dirigidos a establecer la presencia y/o ausencia de DOB como cerebro, riñón, corazón y vasos sanguíneos; cuando se sospeche una HTA secundaria o se necesite precisar DOB se indicarán los exámenes pertinentes. (41, 50)

El JNC-7 recomienda que antes de dar inicio al tratamiento, se debe realizar un hemograma, una química sanguínea que incluya la medición de glucosa en sangre, los niveles séricos de potasio, calcio, creatinina, ácido úrico, un perfil lipídico que abarque colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos (TAG) y un examen general de orina (EGO). (50, 77)

En guías de la sociedad europea de cardiología (ESC) y la sociedad europea de hipertensión (ESH) agregan que si los niveles de glucosa en sangre son superiores a 100 mg / dL se debe realizar el examen de tolerancia oral a la glucosa; en esta misma guía indican la evaluación del ERC que pueda presentar el paciente por DOB será mediante la determinación de la microalbuminuria y la TFG. (82)

Tabla 6. Pruebas requeridas para el seguimiento de HTA diagnosticada.

D e t e r m i n a c i ó n		Permite establecer la salud global del paciente.
	Hemograma	Detecta la presencia de anemia por deterioro en la función renal. Identifica fenómenos de inflamación agudos y crónicos.
	Glucemia	Afecciones como diabetes y síndrome metabólico son los principales factores de riesgo cardiovascular.
	Potasio	Niveles séricos disminuidos sin causa que lo justifique permiten sospechar hiperaldosteronismo primario.
	Calcio	Niveles elevados pueden condicionar el uso de diuréticos tiazídicos ya que disminuyen su excreción.
	Creatinina	En la práctica clínica permite evaluar la función renal.
	Ácido úrico	Su aumento es un marcador de incremento de la resistencia renal. Sus niveles están aumentados en el síndrome metabólico.
	Colesterol / TAG	La acumulación de colesterol total y LDL tienen una correlación positiva con padecer enfermedad coronaria. El conocimiento de sus niveles permite condicionar la elección del tratamiento.
	EGO	La presencia de proteínas y glucosa permite detectar daño glomerular y DM respectivamente.

Los datos obtenidos pueden evaluar el estado de salud general; pudiendo descartar o confirmar otros factores de RCV (DM, dislipidemia o ERC) existentes, algunas causas secundarias o determinar en circunstancias especiales la presencia de patologías desencadenantes de HTA secundaria (feocromocitoma, hiperaldoesteronismo, etc.) (50)

Tratamiento antihipertensivo

El propósito del tratamiento de la HTA es disminuir la morbilidad y mortalidad del RCV total a largo plazo; esto se logra mediante la normalización de la PA y el control de todos los factores (hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, DM y sedentarismo), sin provocar otras enfermedades físicas, psicológicas o sociales. (72, 76, 80)

Está claramente demostrado que el control de la PA tiene como resultado salvar vidas y reducir ECV en el paciente HTA, la mayoría de las guías recomiendan como objetivo tener una reducción de la PA en al menos 10 a 20 mm Hg e idealmente tener una PA controlada en 140 / 90 mm Hg. Siempre que el tratamiento sea bien tolerado, los valores de PA deben tener como objetivo < 130 / 80 mm Hg en la mayoría de los pacientes; en pacientes de edad avanzada (> 65 años) la PA debe estar dirigida a entre 130 - 140 / < 80 mm Hg. (41, 70, 71)

En pacientes con DM, el objetivo de PAS debe ser inferior a 140 / 85 mm Hg, sin embargo, para pacientes que no llevan un adecuado control se debe proponer un objetivo de PAS más bajo para la protección renal con un objetivo de PAS < 130 mm Hg. (51, 71)

Es importante destacar que especificamos un rango objetivo porque el límite de seguridad más bajo asume mayor importancia cuando la PA está dirigida a niveles más bajos, en general, cuando la PAS se reduce < 120 mm Hg en pacientes mayores y de mayor riesgo (con comorbilidades y ECV) el riesgo de daño parece aumentar y superar los beneficios. (71)

Por ser considerada una enfermedad poligénica, ha sido imposible hasta la actualidad encontrar una terapéutica única que pueda ser aplicada a todos los pacientes, de modo que el tratamiento debe ser personal e individual. Hay dos estrategias bien establecidas para el tratamiento del paciente con HTA; en algunos casos la normalización de la PA se obtiene con un tratamiento no farmacológico que hace hincapié en intervenciones en el estilo de vida, en otros, es necesario indicar la terapia farmacológica necesaria para el control equilibrado de la PA, en ambas situaciones es primordial la educación del paciente. (50, 71, 76)

Tratamiento no farmacológico

La modificación en el estilo de vida es la primera línea de tratamiento antihipertensivo, por tanto, resulta ser la terapia más apropiada para la normalización de la PA. El impedimento más importante para lograrlo es el incumplimiento del plan terapéutico indicado por el médico; por lo que se deberá alentar y convencer al paciente sobre la importancia del tratamiento no farmacológico. (31, 70, 76)

Se considera que esto debe comenzar con todos los pacientes hipertensos de grado I que no contenga ningún RCV asociado y deberá mantenerlo durante 3 meses como única medida terapéutica; en dado caso que el paciente tenga cuenta con alguna comorbilidad, DOB o RCV deberá iniciar ambos tratamientos (farmacológico y no farmacológico). (76)

Una ingesta alta de sal o alcohol, un peso corporal elevado dentro del rango del sobrepeso u obesidad, la falta de actividad física regular y un plan de alimentación con bajo aporte de potasio elevan pocos milímetros la PA. Cuando estos factores se presentan en forma parcial o total en un mismo individuo, la elevación puede superar los 20 a 25 mm Hg. (50)

Los cambios en el estilo de vida se resumen en:

- *Control del peso corporal.*

El exceso de grasa generalmente eleva la PA, de modo que pacientes con HTA y obesidad requieren más medicamentos y con más resistentes al tratamiento. Estudios controlados han demostrado que la pérdida de peso en relación con el IMC reduce la PA. El beneficio se logra con una disminución a partir de los 5 Kg y es mayor cuanto mayor es la pérdida. (41, 50, 72)

- *Reducción de la ingesta de sal.*

Ensayos controlados aleatoriamente en personas con HTA han demostrado consistentemente que la ingesta reducida de Na^+ se asocia con una reducción de la PA debido a que está involucrado en su fisiopatología. Para un equilibrio metabólico, la cantidad de sal consumida debe ser igual a la que se pierde. De acuerdo con la OMS se recomienda una ingesta menor a los 5 g por día, sin embargo, la ingesta dietética estimada en la mayoría de los países supera los 9 g por día. (41, 50)

- *Realizar ejercicios físicos.*

La actividad física es útil para controlar el peso y existe evidencia que puede por sí misma hacer disminuir la PA. Un metaanálisis de 54 ensayos controlados, con 2,418 participantes, demostró que el ejercicio como caminar, correr a paso corto, nadar, andar en bicicleta, independientemente si la persona es normotensa o hipertensa, con peso normal o sobrepeso, producía una reducción de 3.8 mm Hg en la PAS y 2.58 mm Hg en la PAD. (50)

- *Cambios en la dieta.*

Se debe aconsejar a los pacientes con HTA que consuman una dieta sana que contenga verduras, legumbres, frutas frescas, productos lácteos bajos en grasa, cereales integrales, pescado y ácidos grasos insaturados (especialmente aceite de oliva), y que consuman poco carnes rojas y saturados ácidos grasos. El plan de alimentación ha demostrado tener un impacto positivo y beneficios adicionales en la reducción de la PA. (50, 71)

- *Dejar de fumar.*

Estudios han demostrado que tanto los sujetos normotensos como los fumadores hipertensos no tratados presentan valores de PA diaria más altos que los no fumadores. Dejar de fumar es probablemente la medida de estilo de vida más eficaz para la prevención de las ECV, incluidos los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio y la enfermedad de las arterias periféricas. (71)

- *Limitar la ingestión de bebidas alcohólicas.*

Mantener la ingesta de alcohol en una medida igual o menor a dos bebidas estándar (3,5 unidades de alcohol) por día para los hombres y menor o igual a una bebida por día para las mujeres también puede contribuir a una reducción de la PA de 2 a 4 mm Hg. (41)

Tratamiento farmacológico

Además de la implementación de modificaciones en el estilo de vida, la terapia farmacológica sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de la HTA. Este se indicará desde un principio junto al tratamiento no farmacológico en todos los pacientes clasificados como de grado II en adelante, así como en aquellos de grado I con RCV o DOB. (71)

Se ha demostrado que una reducción de 10 a 20 mm Hg se asocia con un decremento significativo del 50% en todos los eventos cardiovasculares importantes, su eficacia para la reducción de la PA varía de 10 a 15% esto va asociado a las características del paciente: condiciones coexistentes, edad, raza, etnia y comorbilidades. (70, 76, 81)

Como principales requisitos para iniciar y mantener el tratamiento farmacológico figuran: edad del paciente, necesidades individuales y dosis, respuesta al tratamiento, enfermedades o comorbilidades que puedan influir (alcoholismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otros), así como formulaciones terapéuticas de fácil administración y óptima eficacia para garantizar una mejor adherencia al tratamiento. (76)

Los principales objetivos del tratamiento farmacológico de la HTA son:

- Previene eventos cardiovasculares (morbilidad / mortalidad).
- Proporcione control de la presión arterial las 24 horas.
- Tolerancia y adherencia al tratamiento.

Con este fin, hay cuatro clases principales de fármacos antihipertensivos disponibles y comúnmente recetados en la mayoría de los países del mundo: diuréticos, antagonistas del Ca^{2+} , bloqueadores del SRAA y β -Bloqueadores. (81)

Por lo general, el tratamiento antihipertensivo comienza con medicamentos de primera línea en monoterapia; la terapia combinada puede ser preferible en pacientes con niveles más altos de PA. Los datos actuales sugieren que alrededor del 50% de los pacientes responden favorablemente a la monoterapia, especialmente en estadios menos avanzados de HTA; aquellos con HTA estadio 2 a menudo necesitan más de un medicamento. (41, 65, 81)

El uso de fármacos antihipertensivos resulta eficaz para prevenir ECV importantes en aproximadamente un 20%, la mortalidad por todas las causas en un 10 a 15%, evitar un accidente cerebrovascular alrededor del 35%, eventos coronarios en un 20% y la insuficiencia cardíaca en 40% de los casos; estas reducciones son constantes, independientemente del estadio hipertensivo, el nivel de RCV, las comorbilidades, edad, sexo y etnia, además de ser generalizado para todas las formas de HTA. (71, 81)

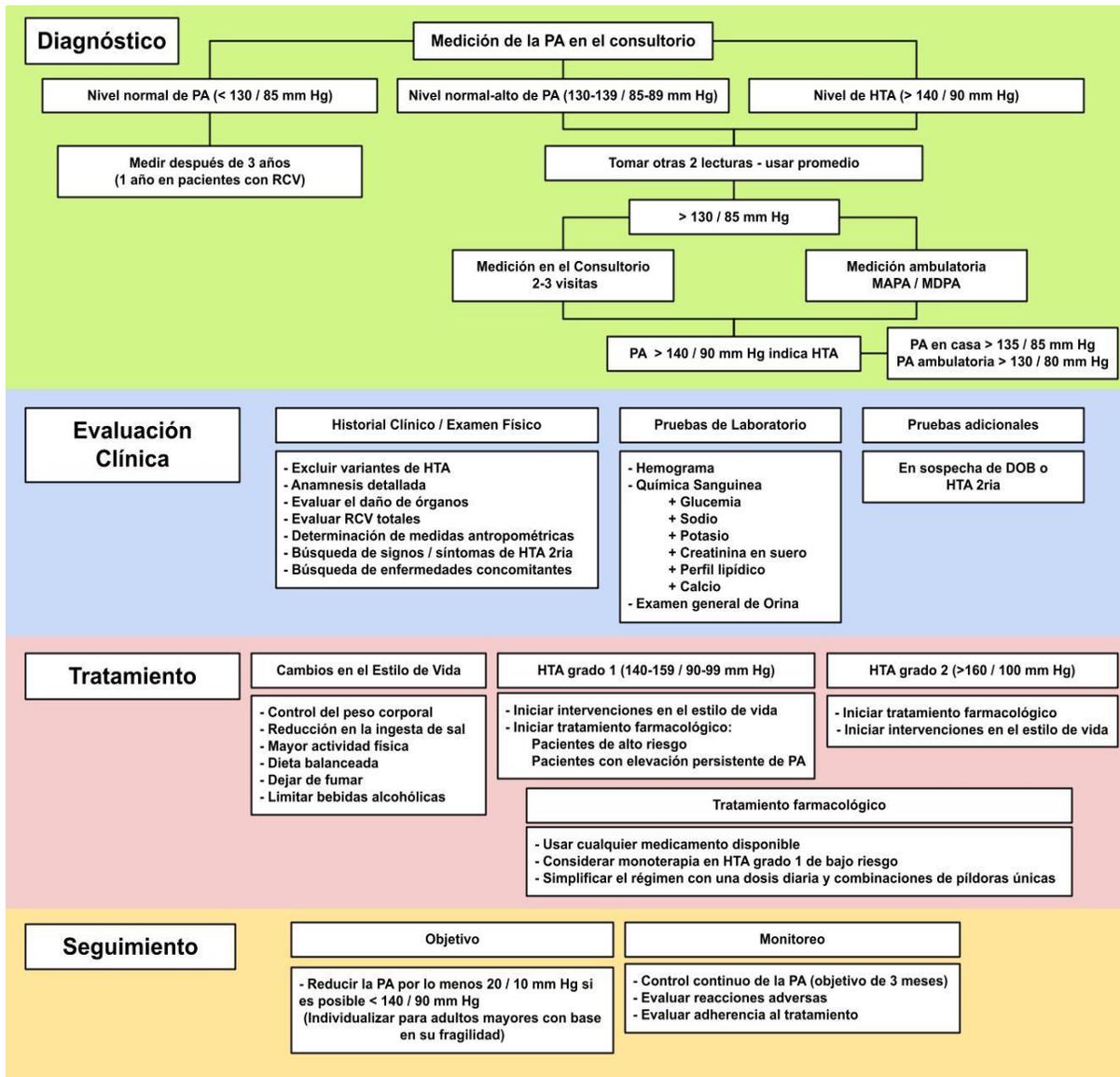


Diagrama 10. Manejo del Paciente hipertenso.

En la actualidad, el diagnóstico y mayoría de la evidencia sobre HTA descansa en las mediciones de PA, incluyendo el RCV, la evidencia de DOB, detección de causas secundarias de. La adecuada percepción del peligro que significa tener la enfermedad obliga a ejecutar estrategias para detectar y vigilar con medidas específicas a los individuos expuestos por factores de riesgo, de manera que la modificación de los estilos de vida es fundamental para obtener estos beneficios; el perfeccionamiento de la prevención y el control de la PA es un desafío importante para todas las instituciones de salud, la población y los gobiernos. (1, 41, 76)

Diagrama de Elaboración propia.

Hipertensión arterial resistente

Es aquella situación en la que no se alcanza el objetivo de control, PA < 140 / 90 mm Hg, a pesar de realizar ambos tratamientos; además del uso de 3 o más agentes antihipertensivos (comúnmente un bloqueador del SRAA, un bloqueador de los canales del Ca²⁺ de acción prolongada y una tiazida), en dosis óptimas o toleradas. (70, 83, 84)

En aquellos pacientes que se sospeche de una HTA-R debe de excluirse la pseudo-resistencia, es decir, la falla en el control de la PA en un sujeto que recibe un tratamiento adecuado y que no tiene HTA resistente; esta tiende a confundirse aproximadamente en el 50% de los pacientes diagnosticados. (70, 71)

Tabla 7. Características de la HTA-R, causas secundarias y factores contribuyentes.

Paciente con HTA-R	Demografía	Edad avanzada (> 75 años)
		Obesidad
		Raza negra
		Ingesta excesiva de sodio
		PA basal alta
		HTA no controlada
	Enfermedad concomitante	SAHS
		DOB avanzado
		DM
		ERC
		Enfermedad vascular aterosclerótica
		Rigidez aórtica
HTA sistólica aislada		

La raza negra, la edad avanzada o el sexo masculino se relacionan con una mayor prevalencia de HTA-R; asimismo, la presencia de otras morbilidades como obesidad, el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), DM o ERC contribuyen; estas situaciones conllevan o se asocian con la aparición de DOB y ECV. (71, 84)

La evaluación diagnóstica del paciente con HTA-R debe ir dirigida a confirmar la presencia de una resistencia verdadera, la identificación de aquellas causas contribuyentes a la resistencia y la detección de complicaciones asociadas a la progresión de la HTA; además es fundamental evaluar el cumplimiento del tratamiento e intentar simplificarlo mediante el uso de combinaciones de fármacos antihipertensivos en un mismo comprimido. (71, 83, 84)

Como se comentaba anteriormente, en el diagnóstico de la HTA-R hay que descartar aquellas situaciones que favorecen la pseudoresistencia, entre las que cabe destacar:

- La mala adherencia a los medicamentos recetados.
- Técnica deficiente de medición de la PA.
- Aumento de la PA por fenómeno de alerta.
- Calcificación marcada de la arteria braquial.
- Opciones subóptimas en terapia antihipertensiva.
- Descartar HTA inducida por sustancia / fármaco y la HTA secundaria. (71)

Se desconoce la verdadera prevalencia de la HTA-R, pero se estima que el 10% de los hipertensos la poseen, las estimaciones sugieren que la prevalencia de HTA-R será aproximadamente un 4% más alta con el nuevo objetivo de PA de menos de 130 / 80 mm Hg en pacientes bajo tratamiento. (70, 84)

El riesgo de padecer alguna ECV (enfermedad arterial coronaria, IC, accidente cerebrovascular, ERC) y mortalidad en adultos con HTA-R es de 2 a 6 veces mayor que en adultos con HTA que no es resistente al tratamiento. (70)

El tratamiento más adecuado para la HTA-R se basa en la identificación y normalización de todos los factores contribuyentes a dicha resistencia; además incluye un uso combinado de modificación del estilo de vida y la adición secuencial de fármacos antihipertensivos a la triple terapia inicial. Se recomienda el uso preferencial de un diurético similar a la tiazida de acción prolongada y un bloqueador del receptor de mineralocorticoides, si es necesario para lograr el control de la PA. (70, 84)

Sistema inmunológico

El término inmunidad deriva de la palabra latina *immunitas*, que hacía referencia a un individuo exento de obligaciones legales o civiles; esto era sinónimo de protección contra el enjuiciamiento a los senadores de la antigua Roma durante su mandato.

De este modo, la inmunidad fue indicativo de personas que ya no eran “atacadas” por la misma enfermedad; lo que resultaba en la protección contra dicha enfermedad, en donde una red compleja, dinámica e interconectada de tejidos, células, moléculas y vías responsables de la inmunidad constituyen el sistema inmunológico (SI). (87)

Generalidades

El SI es la evolución de los organismos para generar una respuesta colectiva y coordinada ante una gran diversidad de patógenos potenciales de forma adaptable y eficiente contra su entrada, a través de mecanismos de reconocimiento y destrucción; sin embargo, incluso cualquier sustancia extraña no infecciosa y los productos de las propias células dañadas pueden provocar una respuesta por parte de este sistema. (87) Para proteger al organismo contra cualquier enfermedad, el SI debe satisfacer 4 funciones principales:

- *Reconocimiento inmunitario.* - Es necesario para detectar la presencia de una infección, esta tarea es llevada a cabo por células como leucocitos proporcionando una respuesta inmediata, así como los linfocitos del sistema adaptativo.
- *Funciones efectoras inmunitarias.* - Se refiere a la tarea de contener y eliminar la infección por completo gracias a las proteínas séricas del complemento, anticuerpos, linfocitos, entre muchos otros más.
- *Regulación.* - Al mismo tiempo, estas respuestas deben mantenerse controladas de modo que no dañe por sí misma al organismo. El fracaso de esa regulación contribuye a enfermedades autoinmunitarias y alergias.
- *Memoria.* - Para proteger al organismo en contra de enfermedades recurrentes por agentes patógenos, se monta una respuesta inmediata más fuerte contra cualquier exposición subsecuente. (88)

De esta manera, al SI fue dividido en dos grandes grupos para poder estudiar los órganos, células y moléculas involucradas en los mecanismos de defensa; estos se clasifican en SI innato y SI adaptativo.

La inmunidad innata representa la primera línea de defensa contra organismos invasores, caracterizada por una respuesta rápida en donde las exposiciones repetidas invocan respuestas inmunitarias innatas prácticamente idénticas, los componentes del SI innato son:

- *Barreras Físicas y Químicas*: Como epitelios, así como también sustancias antimicrobianas producidas en las superficies epiteliales.
- *Células fagocíticas*: Entre ellos neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, células asesinas naturales, células linfoides innatas, entre otras.
- *Proteínas séricas*: Incluidos los componentes del sistema del complemento y otros mediadores de la inflamación. (7, 88)

Las células del SI innato pueden detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) del tejido estresado o lesionado, incluidos neoantígenos, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) como los receptores de tipo Toll (TLRs). (7, 88, 94)

Por otra parte, la inmunidad adaptativa está mediada por células denominadas linfocitos, estos expresan receptores muy diversos que son capaces de reconocer una gran cantidad de antígenos. Existen dos poblaciones principales de linfocitos, llamados linfocitos B y linfocitos T, que median diferentes tipos de respuestas adaptativas; estas se conocen como inmunidad humoral e inmunidad mediada por células (88)

La inmunidad humoral está mediada por moléculas en la sangre denominadas anticuerpos (Ab) producidos por los linfocitos B. Esta subclasificación es el principal mecanismo de defensa contra microbios y sus toxinas ubicadas fuera de las células (ejemplo: luz del tracto gastrointestinal y respiratorio) ya que los anticuerpos secretados pueden unirse a estos microbios y los neutralizan para ayudar en su eliminación. (88, 99)

La inmunidad celular está mediada por linfocitos T; esta respuesta tiene gran relevancia en contra de muchos de los microbios que son inaccesibles a los anticuerpos circulantes. La defensa contra tales infecciones promueve la destrucción de microbios en el interior de fagocitos y la muerte de las células infectadas para eliminar reservorios de infección. (99)

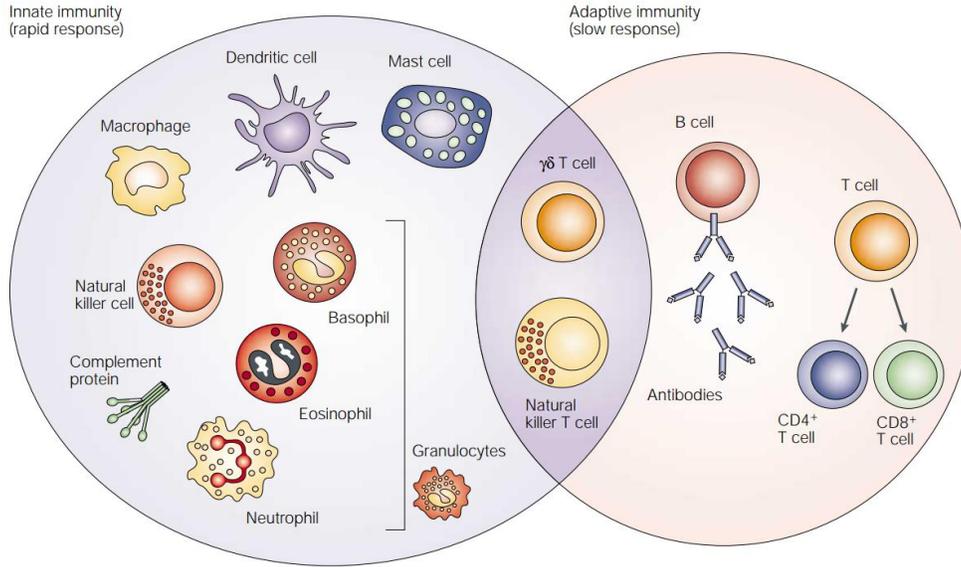


Ilustración 21. Inmunidad innata e inmunidad adaptativa.

Se muestra del lado izquierdo la inmunidad innata como primera línea de defensa contra una infección, en donde están presentes proteínas del complemento y diversos componentes celulares innatos (neutrófilos, mastocitos, macrófagos, etc.). Del lado derecho se muestra la inmunidad adaptativa, una respuesta más lenta en desarrollarse, pero con mayor especificidad antigénica y en donde están presentes Ab, linfocitos B, linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺. Los linfocitos T- $\gamma\delta$ y linfocitos NKT se encuentran entre la interfase de la inmunidad adaptativa.

Fuente: KUBY. Inmunología 8° E. 2020. McGraw Hill Interamericana©

Relación del sistema inmunológico con la hipertensión arterial

La idea de que el SI y la inflamación tienen relevancia en la HTA es un concepto estudiado en los últimos 50 años, sin embargo, durante la última década, encontramos un avance en su comprensión; pues un SI alterado es un factor clave para el desarrollo de HTA. (3)

Gran parte de la investigación sobre la inmunidad, la inflamación y la HTA en la última década se ha centrado en los múltiples aspectos de una respuesta inmune clásica. Estos incluyen:

1. El estímulo que está involucrado en la activación inmunológica.
2. Las células inmunes y mediadores particulares que contribuyen a la respuesta.
3. Objetivos de la respuesta inmune durante la HTA (tejidos / órganos). (89)

No hace más de medio siglo atrás *Grollman y White* mostraron que la inmunosupresión reduce la PA en ratas con infarto renal parcial, además de que desarrollaron Ab contra el tejido renal; también demostraron que la transferencia de células de ganglios linfáticos de estas ratas elevó la PA en ratas receptoras normales confirmando su sospecha. (10)

Para 1970 *Finn Olsen* descubrió en ratas un proceso inflamatorio de vasos sanguíneos en respuesta a una infusión de ang II; Olsen detalló lo que se produce en una infiltración celular compuesta predominantemente por células mononucleares derivadas de sangre.

En este proceso la reacción comenzó como un fenómeno de adherencia correspondiente al endotelio dañado seguido de una penetración de células mononucleares en las paredes arteriolares concluyendo con el debido proceso inflamatorio, esto es comúnmente observado en los casos de enfermedad vascular hipertensiva crónica en diferentes animales de experimentación. En estudios posteriores se han identificado que en la adventicia y el tejido adiposo perivascular de vasos sanguíneos existen sitios de acumulación de células inmunitarias en el desarrollo de HTA. (10)

Puesto que los avances en los campos de la inmunología y la genética consiguieron tecnologías innovadoras, estas permitieron utilizar modelos experimentales genéticamente modificados carecientes del gen activador de recombinasa 1 (RAG-1^{-/-}) el cual es encargado de recombinar las secuencias genéticas que codifican las inmunoglobulinas y el receptor de células T; estos animales al estar privados de células T y B fueron tratados con estímulos hipertensivos; lo que generó ligeras respuestas en cuanto a un aumento de la PA. (3, 89)

Igualmente, los hallazgos de estudios en ciertos modelos animales han sugerido un papel de la inflamación en la fisiopatología de la HTA. Un ejemplo de esto es en las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) dado que son un modelo genético de HTA esencial que desarrollan hipertensión a medida que envejecen.

Estas ratas al alcanzar cierta edad sus riñones tienen niveles más altos de linfocitos y macrófagos infiltrantes y activación del factor nuclear-kappa B (NF- κ B) que en las ratas de control normotensas Wistar Kyoto (Wky). Además, la molécula de adhesión unión (JAM-1) está involucrada en la unión de los leucocitos al endotelio y se ha encontrado que está regulada al alza en el tallo cerebral de SHR en comparación con las ratas WKY. (52)

La relación de la HTA con el SI se basa en una idea general en la cual la acumulación de las células inmunitarias innatas y adaptativas en vasos sanguíneos, en tejido adiposo que rodea dichos vasos, así como también al miocardio, riñones y cerebro ocasionando una respuesta inflamatoria crónica que altera los mecanismos reguladores de la PA. Asimismo, el aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, la producción y liberación de citocinas, quimiocinas y generación de ROS son las causantes del desarrollo de la HTA. (3, 7)

Con base en el conocimiento actual, se ha propuesto una hipótesis general según la cual la HTA se asocia con la activación del SI que conduce el reclutamiento y acumulación de células inmunes (especialmente linfocitos y macrófagos) dentro de órganos que controlan la PA, como la vasculatura y los riñones; estos infiltrados inmunitarios promueven la inflamación local y la fibrosis que, a largo plazo, causan DOB y un control deficiente de la PA. (89)

Inmunidad innata en la hipertensión arterial

La importancia del SI innato radica en primera instancia en el inicio de la respuesta inflamatoria inmediata generada como mecanismo de defensa a partir de mediadores particulares (producción de citocinas / quimiocinas, activación del complemento, fagocitosis y generación de ROS) y por otra lado mediante la activación del SI adaptativo como respuesta a la presentación de antígenos (Ag). (7, 94, 95)

Muchas investigaciones han adoptado a las células presentadoras de antígeno (CPAs) como objeto de estudio, ya que son la principal conexión entre el proceso inflamatorio agudo (innato) y el establecimiento del proceso inflamatorio crónico (adaptativo); una de las principales implicaciones de este descubrimiento es la probabilidad de que se generen neoantígenos específicos, lo que permite promover la elevación de la PA a través de efectos inflamatorios sostenidos principalmente en la función renal y vascular. (89, 90)

Como se ha mencionado, múltiples componentes del SI innato han sido investigados en la génesis de la HTA, dentro de ellos se ha hablado acerca de los PRRs que han demostrado tener un papel importante dentro del proceso inflamatorio relacionado con la HTA. Se sabe que ciertos miembros de la familia TLRs y NLRs son expresados por CPA, linfocitos T, B y células somáticas (incluidas las células del MLV y endotelial) con lo cual PAMPs y DAMPs relacionados influyen para el desarrollo de la inflamación, el estrés oxidativo y la disminución en la contractilidad vascular. (94, 95)

Receptores de reconocimiento de patrones

Toll-like receptors

Los TLRs son glicoproteínas transmembranales que pueden expresarse en la superficie celular (TLR: 1, 2, 4, 5, 6) o en membranas endosomales (TLR3, 7, 8, 9). Una variedad de células, tanto inmunes como somáticas, pueden activarse cuando detectan PAMPs (lipopolisacáridos, ácido lipoteicoico, flagelina, ARN bicatenario) y DAMPs (moléculas liberadas de células necróticas), por medio de inmunoreceptores invariantes como los TLRs. Al unirse a estos, señalan una serie de eventos celulares que incluyen la producción de citocinas y quimiocinas, la expresión de la iNOS y producción de ROS. (10, 96)

Tanto las moléculas derivadas de patógenos como las del huésped pueden funcionar como señales que estimulan el proceso inflamatorio. De este modo, la activación errónea de TLRs se ha implicado en la patogenia de enfermedades autoinmunes como lupus, artritis reumatoide, psoriasis donde su desregulación y su señalización podrían contribuir a la inflamación de bajo grado, así como al desarrollo de la autoinmunidad de la HTA. (10, 96)

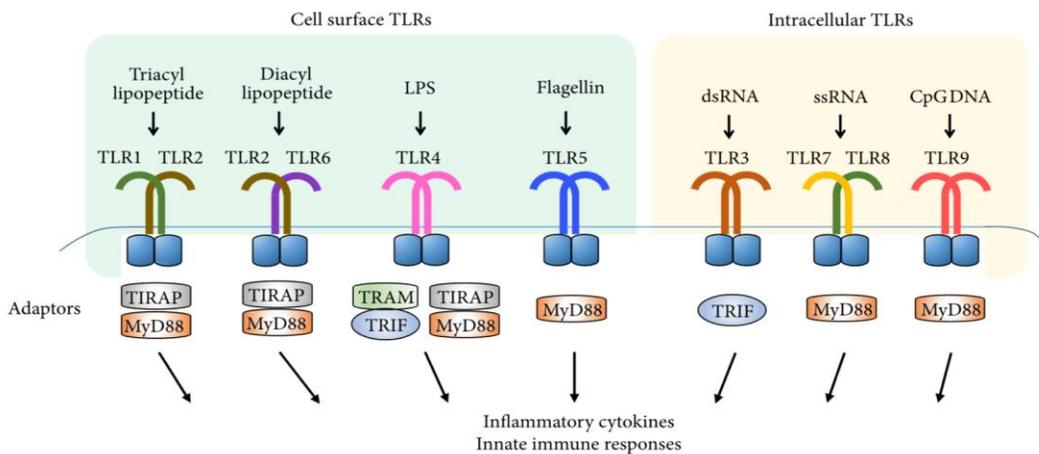


Ilustración 22. Ejemplos de Toll Like Receptors (TLRs).

Se muestra el reconocimiento de PAMPs por TLRs con sus proteínas adaptadoras encargadas de regular distintas vías de señalización celular encargadas de liberar citocinas inflamatorias. Del lado izquierdo se encuentran los receptores ubicados en la superficie celular (TLR1, 2, 4, 5 y 6) y del lado derecho se ubican los receptores presentes intracelularmente (TLR3, 8 y 9).

Fuente: Noh y cols. *Toll-Like Receptors in Natural Killer Cells and Their Application for Immunotherapy*2020. *Journal of Immunology Research*. ©

Independientemente de la etiología de la HTA primaria, es probable que los DAMPs asociados al tejido vascular estén presentes debido al aumento de la muerte celular y la lesión en respuesta al aumento de la presión. Dentro de la vasculatura, los TLR tienen distintos perfiles, y los TLR2 y TLR4 se expresan de forma ubicua. (96)

Varios estudios han demostrado el papel de los TLR, específicamente TLR4, donde la expresión de este receptor está incrementada en la superficie celular de modelos experimentales de HTA inducida por ang II y L-NAME. Otros han demostrado su rol en la mediación de la disfunción vascular y la contribución a la HTA en ratas SHR, como el TLR9 que reconoce ADN mitocondrial y que está incrementado en la circulación. (94, 96)

NOD-like receptors

Los receptores intracelulares similares a NOD (NLR) son otra familia de PRRs, siendo el NLR más estudiado el inflamasoma NLRP3. Este se expresa en células mieloides, células musculares, neuronas y células endocrinas. En estado de reposo, existe como una forma auto inhibida que se activa con la estimulación y se oligomerizan en un gran complejo citosólico que inician una cascada que conduce a la maduración y producción de citocinas altamente proinflamatorias como IL-1 β e IL-18. (92, 94, 97)

De manera general, estos receptores desencadenan la activación del factor NF- κ B, afectando la expresión de los componentes del inflamasoma NLRP3, caspasa-1, y pro-IL-1 β . Posteriormente, el NLRP3 sufre modificaciones posteriores a la traducción (ubiquitinación, fosforilación), que estabilizan la proteína en un estado inactivo, para luego transformarse en un estado activado tras la estimulación. Al activarse, el inflamasoma se ensambla en una partícula madura de complejo multiproteico que es capaz de liberar las interleucinas mencionadas anteriormente. (97)

En el contexto de las enfermedades cardiovasculares, un estudio con ratones como modelos hipertensos (2K1C y sal de DOCA) exhibió una expresión renal aumentada de NLRP3 e IL-1 β , a diferencia de esto, los ratones NLRP3 KO no desarrollaron HTA cuando se sometieron a los mismos estímulos hipertensivos. Por otra parte, se ha demostrado que en ratones hipertensos por sal de DOCA al ser tratados con MCC950, un inhibidor de la oligomerización del inflamasoma NLRP3, se logró reducir de manera significativa la PAS y las citocinas proinflamatorias a nivel renal. (92, 94)

Además, la presencia de polimorfismos del gen NLRP3 humano se han asociado con una PAS y PAD más alta en pacientes mayores de 50 años, esto sugiere la relevancia clínica de explorar más a fondo el papel de este PRR en particular en la HTA. (94)

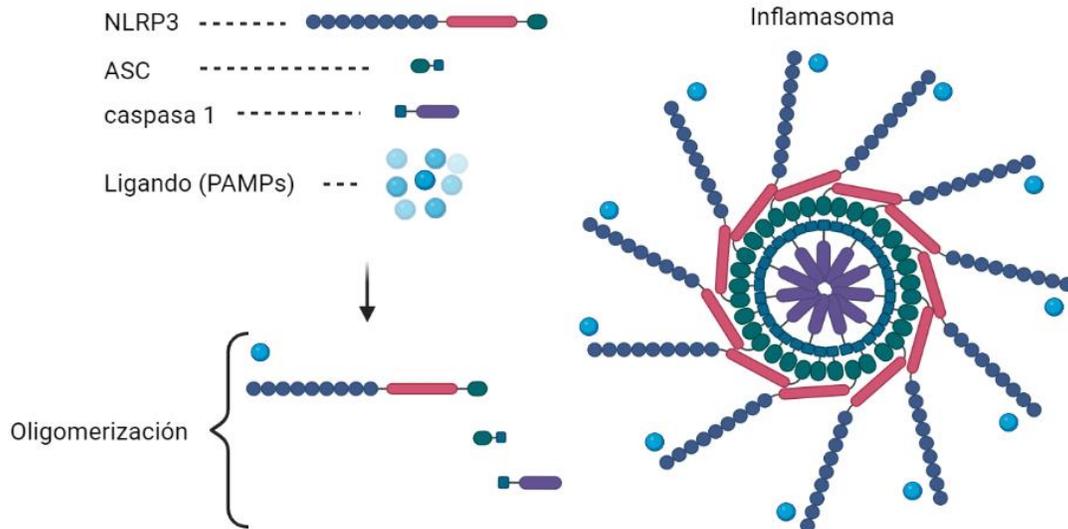


Ilustración 23. Estructura del Inflamasoma NLRP3.

El inflamasoma NLRP3 está compuesto por tres estructuras: una secuencia de reconocimiento, otra adaptadora ASC y una secuencia ejecutora pro-caspasa 1. Para señales específicas como PAMPs, estas secuencias se oligomerizan para ensamblar un complejo supramolecular que dará origen a la activación de la caspasa 1, la cual posteriormente puede activar a la IL-1 β e IL-18.

Imagen de elaboración propia.

Células del sistema inmunológico innato

En el contexto de las enfermedades que cursan con procesos autoinmunes, se han informado varios tipos de células inmunitarias innatas son disfuncionales o tienen actividad alterada, incluidos neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. (96)

Gran parte de la investigación en el campo de la inmunidad, la inflamación y la HTA en la última década se ha centrado en los múltiples aspectos de una respuesta inmunológica innata, en este contexto, la regulación establecida en la activación de las células T por diversas CPAs, hace que estos componentes de la inmunidad innata temprana sean dianas atractivas para la investigación sobre el inicio del desarrollo de HTA. (89, 94)

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) se caracterizan por su capacidad altamente especializada de fagocitar y procesar Ag, con el fin de presentarlos sobre su membrana montadas en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) para estimular la proliferación y diferenciación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ esto se vuelve importante para el sostenimiento y continuación de la respuesta inmunológica. (99)

Esta célula se pueden distinguir diversos subconjuntos específicos; en este caso, se pueden distinguir en células como DC1 los cuales liberan citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α y la generación de ROS; por otro lado, las DC2 liberan la citocina antiinflamatoria IL-10. En su superficie se expresan moléculas coestimuladoras pro o anti inflamatorias que pertenecen a la familia B7. (7, 99)

Aunque poco se sabe sobre las contribuciones relativas de las DCs al desarrollo de HTA; los estímulos pro-hipertensivos pueden afectar y alterar las funciones de esta célula inmunitaria y provocar la generación de DAMPs por una producción excesiva de ROS, en específico de superóxido dependiente de NADPHox; y neoantígenos altamente reactivos como γ -cetoaldehídos: isocetales o isolevuglandinas derivados de la oxidación de lípidos y su depósito en autoproteínas almacenadas dentro de la DC. (3, 92, 98)

La importancia de las γ -cetoaldehídos radica en que son altamente fagocitadas por las DC mejorando su inmunogenicidad; pueden constituir un estímulo activador clave para el aumento en la expresión de moléculas coestimuladoras de la familia B7 (CD80 y CD86) favoreciendo la activación proinflamatoria de las DC (DC1), lo que provoca la proliferación de células T CD8⁺ y la producción de IL-17, IFN- γ y TNF- α promoviendo la disfunción renal y vascular de la HTA. (3, 7, 11, 92)

Los mecanismos por los que se generan los neoantígenos específicos de la HTA sigue siendo un tema de discusión; la narrativa actual describe su generación a partir de una ingesta elevada en Na⁺, estrés oxidativo causado por vasoactivos como ang II o ET-1 e inclusive en respuesta a una lesión traumática mecánica hipertensiva temprana. (3, 90, 98)

Neutrófilos

Se ha informado recientemente que la actividad elevada de neutrófilos en sangre mediante la generación de $\bullet\text{O}_2^-$ y la actividad de la enzima mieloperoxidasa están asociados con una PA alta en modelos experimentales como el SHR. Estos hallazgos no significan que los neutrófilos sean la causa principal de HTA, pero podrían tener implicaciones en la inflamación aguda de bajo grado observada en pacientes hipertensos. (98)

Asimismo, también pueden actuar sobre el SI adaptativo, ya que son capaces de regularlo a través de la secreción de citocinas, la presentación de Ag. (98)

Monocitos / Macrófagos

La infiltración de macrófagos ($\text{M}\emptyset$) en riñones, la pared vascular de la aorta, arterias de mediano tamaño y el miocardio se ha descrito en ciertos modelos experimentales y en pacientes con HTA. Su rol se demostró inicialmente usando ratones con mutaciones en el gen del Factor estimulante de colonias 1 (FEC-1), lo que ocasiona una función deficiente de dichas células. Al poner estos ratones en contacto con estímulos hipertensivos como ang II y DOCA-sal generaban mayor resistencia a la elevación de la PA y una reducción en lesiones vasculares. (7, 95, 98)

Este hallazgo fue ampliado por *Wenzel et al.* utilizando ablación selectiva de células positivas para lisozima M (LysM^+) mediante toxina diftérica en dosis bajas en ratones. La elevación de la PA inducida por ang II y la lesión vascular se redujeron en ratones deficientes en dichas células LysM^+ lo que se revirtió mediante la transferencia adoptiva de monocitos. (95)

Otros estudios sugieren que durante los primeros 7 días de infusión de ang II, los $\text{M}\emptyset$ LysM^+ tienen un papel importante en la promoción de la inflamación vascular y el reclutamiento de células NK, así como en el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Estas células expresaron altos niveles del antígeno de superficie LY6C y las enzimas generadoras de ROS (NOS2 y NOX2) características de un fenotipo del $\text{M}\emptyset$ proinflamatorio M1. (3)

Los estudios que utilizaron períodos más prolongados de infusión de ang II (2-4 semanas) sugirió que los macrófagos tipo M2 (caracterizados como CD206^+ NOS2^-) son el tipo de célula mieloide predominante dentro de la pared vascular y pueden, en tiempo posteriores, tener un papel en la fibrosis de la adventicia y rigidez vascular. (3)

Con respecto a nivel de SNC, se ha informado que la infusión de ang II por vía ya sea intracerebroventricular o subcutánea, induce la activación de la microglía (MØ residente de cerebro). Así mismo, *Shen et al.* informaron que, mediante la misma toxina, extirparon células cerebrales positivas para CD11b (una subunidad de integrina presente en monocitos) y que atenuó el proceso inflamatorio en cerebro, la concentración plasmática de ADH y la PA. (95).

Células natural killer

Diversos estudios han demostrado que las células NK tienen la capacidad de liberar rápidamente citocinas como el IFN- γ , el TNF- α , IL-2 y IL-4 que pueden desempeñar un rol en la inflamación relacionada con la HTA. *Koomans et al.* demostró que los monocitos y las células NK han desarrollado un mecanismo de activación recíproca en la HTA, dichos estudios han sugerido que la inflamación y disfunción vascular inducida por ang II están asociadas con la acumulación de células NK y MØ en la pared aórtica. (95)

Esta infiltración celular en las paredes vasculares mediada por ang II se reduce drásticamente en modelos Tbx21^{-/-} (Tbx21 es un factor de transcripción específico del perfil Th1 que controla la expresión de IFN- γ); y la respuesta puede restaurarse en estos modelos mediante la administración combinada de linfocitos NK competentes en IFN- γ . (95, 98)

Células TCR1

Las células T- $\gamma\delta$ (TCR1) son linfocitos T no convencionales encontrados preferencialmente en epitelios y mucosas, donde se piensa que actúan como primera línea de defensa frente a patógenos. En su mayoría son doble negativo para CD4⁺ y CD8⁺ y las cadenas que conforman su TCR expresan el de tipo 1 ($\gamma\delta$), en lugar del TCR $\alpha\beta$ convencional; al no poseerlo presentan una diversidad más limitada, pues no reconocen Ag peptídicos. Presentan una frecuencia de precursores más alta y una respuesta más rápida después de su activación, incluida la proliferación y liberación de citocinas proinflamatorias. (7, 11)

Es un presentador profesional similar a las DCs y, de manera similar a los linfocitos T citotóxicos (CTL) y linfocitos T cooperadores (TH), pueden producir citocinas y quimiocinas como: IFN- γ , IL-17A, TNF- α y CCL5, éstas en respuesta a citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-23 las cuales son importantes en la HTA y la lesión vascular a consecuencia de la expresión de moléculas CD27 o CCR6 (CD196) en el TCR1. (3, 7, 11, 98)

Recientemente se ha demostrado que en la pared vascular de ratones hipertensos existe un aumento de la activación de las células T atípicas que carecen de CD4 y CD8, algunas de las cuales expresan un TCR- $\gamma\delta$. Este hallazgo se amplió al mostrar que los ratones hipertensos tienen un mayor número de células T- $\gamma\delta$ esplénicas. (3)

Por otra parte, los estudios de *Caillon y cols.* señalaron que los ratones desprovistos de células TCR1, ya sea por mutación del gen que codifica la cadena δ o por tratamiento con un anticuerpo monoclonal específico, estaban marcadamente protegidos de la HTA inducida por ang II y la disfunción endotelial. (3, 7, 100)

Además, estos mismos ratones exhibieron una menor cantidad de linfocitos T CD4⁺ activados que expresan el marcador CD69, tanto en bazo como arterias mesentéricas, lo que sugiere que las células TCR1 podrían tener un papel iniciador en la HTA. (100)

Aún no se han definido los mecanismos precisos por los cuales estas células promueven la HTA, pero las TCR1 son principales productoras de IL-17, esta induce secreción de IL-6 que en conjunto inducen la activación de genes autoinmunitarios y de inflamación autorreactiva. Por ello, parecen contribuir en la aparición de neoantígenos; es claro que la ausencia de células TCR1 protegen contra el aumento de la PA, la disfunción vascular y la remodelación, inducido por la infusión de ang II, por tanto, podría ser clave en el desarrollo de la HTA. (11)

Células supresoras derivadas de mieloides

Las células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) son células del SI antiinflamatorias caracterizadas por la expresión de marcadores CD11b y Gr-1, se ha observado que dichas células tienen un papel importante en poder contrarrestar el desarrollo de la HTA. (7)

Estudios han demostrado que las MDSC aumentaron en sangre, bazo y riñones de ratones infundidos con ang II; estas células produjeron mayores cantidades de H₂O₂ (esencial para los efectos antihipertensivos) que las MDSC de ratones normotensos y suprimieron la activación y proliferación dependiente del antígeno de las células T CD8⁺. (3, 7)

Además, la depleción de estas células por anticuerpos anti Gr-1 exagero la elevación de la PA, causando lesiones renales y cardíacas además de que aumentó los linfocitos T CD8⁺ que expresan IL-17A e IFN- γ (3, 7)

Inmunidad adaptativa en la hipertensión arterial

La inmunidad adaptativa se caracteriza por una respuesta retardada pero dirigida a Ag específicos que da como resultado la generación de memoria inmunológica. La evidencia de su papel en la HTA incluye estudios de presentación de Ag, activación de linfocitos y producción de Ab en donde la interacción con el SI innato es esencial. (95, 101)

Diversos estudios han documentado la contribución de la respuesta adaptativa en la patología de la HTA, clásicamente se entiende que su activación es por medio de las CPA especializadas e inexpertas, propias de la inmunidad innata; paso necesario para el inicio y la subsiguiente respuesta sostenida en el desarrollo de la HTA y la lesión vascular. (7, 94)

Los linfocitos T y B pertenecientes al SI adaptativo son considerados las células que ordenan la respuesta orientando procesos proinflamatorios y antiinflamatorios. Estos ayudan a combatir patógenos específicos (bacterias, virus, parásitos) al producir citocinas y/o Ab. Sin embargo, al existir errores en los mecanismos de regulación, estas células pueden participar en el desarrollo de enfermedades crónicas o autoinmunes. (7)

Asimismo, se han estudiado fármacos inmunosupresores que disminuyen el recuento y actividad linfocitaria protegen del desarrollo de HTA experimental, aminorando la infiltración celular mononuclear, el daño tisular, el desarrollo de hipertrofia y fibrosis cardiaca, además de que la ausencia genética de linfocitos en diferentes modelos experimentales ha protegido parcialmente de PA alta con estímulos hipertensivos como ang II y sal. (102)

Linfocitos T

En cada uno de los millones de linfocitos T que circulan en el cuerpo se expresa un receptor único (TCR) para un epítipo específico y también se caracterizan por sus marcadores de superficie celular que definen su función. Se sabe que en su desarrollo son necesarios múltiples eventos de selección y maduración que dependen de las interacciones de su TCR para dar forma a esta población, de modo que sólo las células restringidas y tolerantes a lo propio dejarán el timo para poblar la periferia. (7, 99)

En una respuesta inmunológica normal la activación del linfocito T se da mediante dos señales primordiales: la activación del TCR y una coestimulación por ligandos.

La primera señal implica la interacción de su TCR con el Ag montado en alguna de las MHC (Tipo I o II) presentado por la CPA (DCs, MØ o células B); en este caso hay una división de funciones, de modo que MHC-I activa las células T CD8⁺, mientras que MHC-II activa las células T CD4⁺. Además de la señal de TCR / MHC, la coestimulación de las células T es necesaria para la activación completa de las células T y no llevarlas a apoptosis; esta señal suele ser la interacción entre los ligandos B7 (CD80 y CD86) de las CPA con el correceptor de células T CD28. (7, 10, 11, 99)

Esta interacción permite el desarrollo de una cascada de emisión de señales que, en combinación con citocinas, culminan en la activación de moléculas efectoras que regulan la supervivencia y diferenciación celular. En especial, los linfocitos T CD4⁺ pueden adoptar al menos 5 distintos subgrupos en que se pueden diferenciar, y que cada uno de ellos puede secretar un grupo distinto de citocinas y proteínas de membrana. (87, 99)

Tabla 8. Subgrupos de Linfocitos T cooperadores.

Subgrupo	Citocinas polarizantes	Regulador transcripcional	Citocinas efectoras	Funciones
TH1	IL-12 IFN- γ IL-18	T-bet	IFN- γ TNF- α	Aumenta la actividad de CPA Aumenta la actividad de CTL Protección de patógenos
TH2	IL-4	GATA-3	IL-4 IL-5 IL-13	Protección de patógenos extracelulares
TH17	TGF- β IL-6	ROR γ	IL-17A IL-22	Protege contra infecciones Contribuye a la inflamación Procesos autoinmunes
Treg	TGF- β IL-2	FoxP3	IL-10 TGF- β	Inhibe la inflamación
TFH	IL-6 IL-21	Bcl-6	IL-4 IL-21	Ayudan a linfocitos B en centros germinales

En la tabla se muestra cada subgrupo de linfocitos T cooperadores, las citocinas polarizantes, es decir, las encargadas de guiar una célula T hacia un perfil cooperador, así como los factores de transcripción característicos, citocinas efectoras y funciones generales de cada subgrupo.

El subgrupo TH1 secreta IL-2, IFN- γ y TNF- β , y se encarga de funciones mediadas por células, incluso activación de CTL y M \emptyset . El subgrupo TH2 secreta IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, y regula la actividad de células B y su diferenciación. Las células TH17 producen miembros de la familia de IL-17 así como IL-6, y promueven la inflamación aguda al ayudar a reclutar neutrófilos en sitios de infección. Las células Treg producen citocinas inhibitoras como IL-10 y TGF- β y ejercen sus acciones a través de mecanismos que dependen del contacto celular. Finalmente, las células auxiliares foliculares (TFH) se han caracterizado por jugar un papel importante ayudando a linfocitos B en la producción de anticuerpos. (87, 99)

En relación con la HTA, está bien establecido que el número de linfocitos T CD4⁺ cooperadores de los subgrupos TH1 y TH17 aumentan en sangre, vasos sanguíneos y órganos como bazo y riñones en modelos experimentales y ensayos clínicos. Esto se basa desde la primera evidencia concluyente del papel de estas células en la patogénesis de la HTA por *Guzik et al.* en 2007 al mostrar que el aumento de la PA causado por la infusión de ang II se redujo significativamente en ratones que carecen del gen 1 activador de recombinasa (RAG-1^{-/-}), una cepa que carece de linfocitos T y B. (3, 90).

Por otra parte, la desactivación genética del gen CD247 que codifica para la cadena zeta de la glicoproteína CD3, esencial para la supervivencia y función como receptor, provocó un agotamiento de linfocitos T, pero dejó las células B intactas. Al compararlo con modelos de HTA demostró una atenuación y disminución de daño en órganos terminales. (90, 94)

Además, estudios más recientes se han centrado en el receptor AXL, miembro de la familia de receptores tirosina quinasa TAM, y necesario para la supervivencia de linfocitos T. En cepas de ratones AXL^{-/-} se demostró por primera vez la atenuación de la HTA inducida por DOCA-sal y también se observó una mejora en la vasodilatación dependiente del endotelio. Dicho lo anterior, se ha demostrado claramente que al afectar las poblaciones de linfocitos a una escala global se tienen efectos dramáticos en modelos animales hipertensos. (94)

Linfocitos B

Los linfocitos B expresan un receptor específico en la superficie de sus células, el receptor de células B (BCR) así como moléculas coestimuladoras (complejo proteico formado por CD19, CD21 y CD81). No obstante, se diferencian de los linfocitos T en que reconocen antígenos en sus formas nativas. (7)

La activación de estos linfocitos inicia mediante el reconocimiento del Ag específico por parte del BCR en órganos linfoides secundarios dando como resultado su proliferación y diferenciación en células plasmáticas secretoras de Ab y células de memoria. (88)

Además, a medida que se desarrolla la respuesta, estos Ab se van uniendo con una afinidad creciente y dominan progresivamente la respuesta por medio de un proceso conocido como maduración de la afinidad, y pueden generar Ab de varias clases funcionales diferentes por medio de un proceso que se conoce como cambio de clase. (87, 88, 99)

De manera general, los Ab protegen al hospedador contra infecciones por tres métodos principales:

1. Al inhibir los efectos tóxicos o la virulencia de agentes patógenos al unirse a ellos (proceso denominado neutralización).
2. Al cubrir estos agentes pueden habilitar ciertas células que reconozcan las fracciones cristalizables del Ab para ingerir o eliminar al patógeno.
3. Al desencadenar la activación del sistema del complemento que potencian en gran medida la opsonización y eliminación de manera directa. (87)

Se ha estudiado su papel y la de Ab que producen en el desarrollo de la HTA; *Chan et al.* mostraron recientemente un aumento en el número de células B activadas y de células plasmáticas en el bazo de ratones hipertensos por infusión de ang II, y encontraron que la IgG circulante aumentó notablemente acumulándose en la adventicia de la aorta. Además, en ratones con deficiencia del receptor del factor activador de células B (BAFF-R^{-/-}) se atenuó el aumento de la PA, la deposición de colágeno y la rigidez aortica. (3, 7, 100)

Por otra parte, la protección frente a la HTA por la administración de anticuerpos anti-CD20, una proteína membranal presente en todos los linfocitos B, resultó en una deficiencia de estas células y una PA más baja en ratones. Además, estudios en ratones homocigotos para el protooncogén c-myc habían reducido los linfocitos B B220+ (marcador específico de células B en ratones) en sangre periférica y riñón revelando una disminución de la PAS y PAD en comparación con los ratones silvestres control. (101)

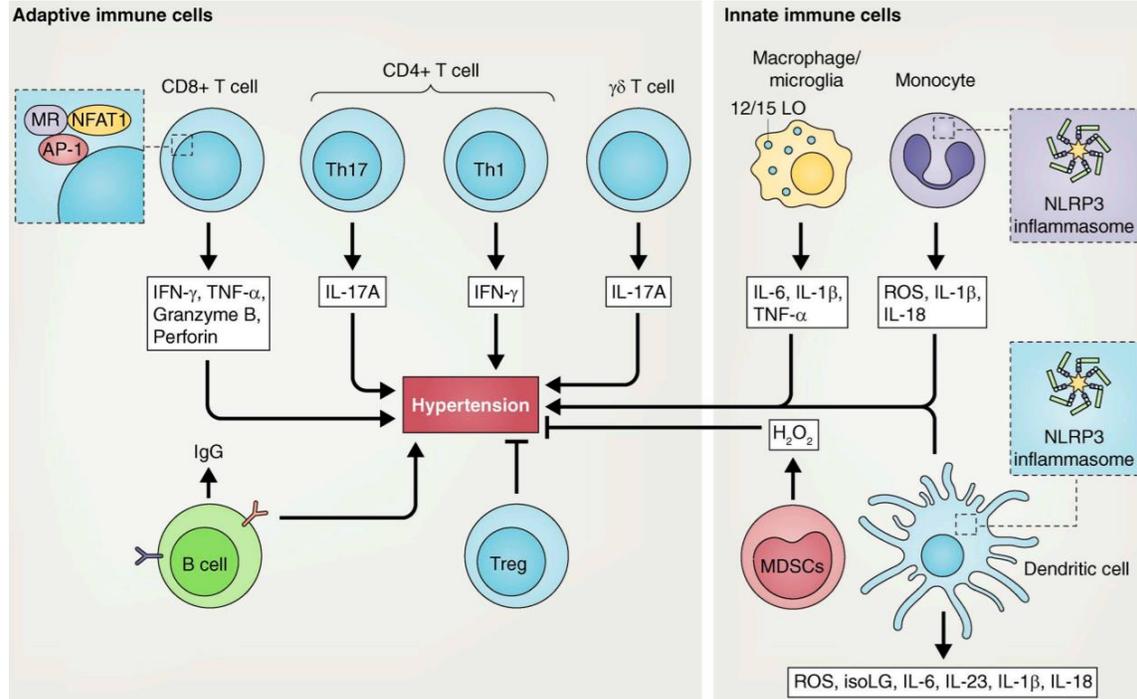


Ilustración 24. Células del Sistema Inmunológico en la HTA.

En la imagen se muestra brevemente el papel de las células del SI en la HTA. Las células del SI innato (macrófagos, monocitos, DCs, MDSCs) pueden producir ROS y citocinas que promueven o inhiben el aumento de la PA. Las células del SI adaptativo (TCD4+, TCD8+, células B) de igual manera tienen un rol fundamental en el desarrollo de la HTA.

Fuente: Norlander y cols. *The immunology of hypertension*. 2018. *The Journal of Experimental Medicine*. ©

Inmunidad entrenada

El concepto de inmunidad entrenada hace referencia a la reprogramación funcional a largo plazo de las células inmunitarias innatas debido a estímulos, exógenos o endógenos, que conducen a una respuesta alterada en un segundo encuentro con estos después de haber permanecido en un estado inactivo. A diferencia de las respuestas inmunitarias adaptativas que se basan en la recombinación genética, en la inmunidad entrenada radica solamente la reprogramación epigenética de las vías transcripcionales. Durante el primer estímulo, el reconocimiento de ligandos específicos por PRRs desencadena una serie de cascadas intracelulares que conducen a la regulación positiva de diferentes vías metabólicas, entre ellas, la glucólisis, el ciclo del ácido tricarbóxico y el metabolismo de los ácidos grasos. (86)

Con ello, ciertos metabolitos derivados de estos procesos (fumarato, acetil coenzima A) pueden activar o inhibir una serie de enzimas involucradas en la remodelación celular a nivel epigenético que conducen cambios específicos en la metilación y acetilación de histonas pertenecientes a genes implicados en las respuestas inmunitarias innatas (86)

En este sentido, la estimulación de células inmunitarias innatas se acompaña de la deposición de marcas de cromatina y cambios en el estado de metilación del ADN, lo que conduce al despliegue de la cromatina facilitando la transcripción y expresión génica de factores proinflamatorios, permitiendo su rápida de transcripción y expresión. (86, 106)

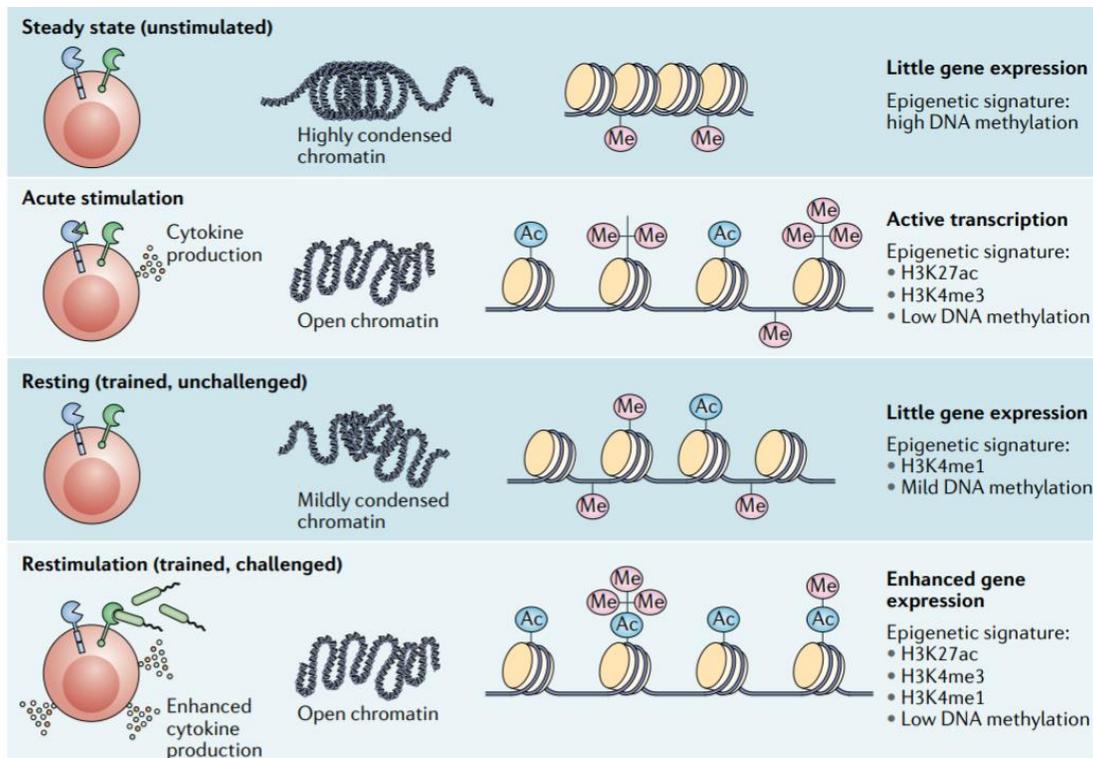


Ilustración 25. Cambios epigenéticos en células mieloides.

Se muestran los estados de cromatina y las firmas de metilación y acetilación en cada etapa de la inmunidad entrenada. En la primera etapa las células no estimuladas poseen una ligera expresión génica pero posterior a una estimulación aguda se activa el mecanismo de transcripción; las células ya entrenadas tienen la capacidad de mejorar su expresión génica.

Fuente: Netea y cols. Defining trained immunity and its role in health and disease. 2020. Nature Reviews Immunology journal. ©

De tal forma que las células están más preparadas para responder eficazmente al segundo estímulo con un margen de reacción y tiempo más ajustado, siendo capaces de secretar altas concentraciones de citocinas inflamatorias incluidas IL-1, IL-12 e IL-23 que promueven la producción de IL-17 e IFN- γ con el objetivo de ejercer una función protectora. (105, 106)

Sin embargo, las respuestas aumentadas del SI innato también juegan un papel importante que pueden llegar a conducir un daño tisular patológico en determinadas situaciones como procesos autoinmunes. Ciertos estímulos endógenos como las partículas oxidadas de lipoproteínas de baja densidad, vimentina y la proteína 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1) pueden inducir la inmunidad entrenada. (86, 105, 106)

Inmunofisiopatología de la hipertensión arterial

Como se mencionó en el capítulo de fisiopatología de la HTA, ciertos factores ambientales que participan en la etiología de la HTA pueden llegar a ocasionar de manera individual o conjunta un aumento de la PA. Dentro de estos factores, el de más importancia es la ingesta alta de Na⁺, pues provoca un aumento de DOB, debido a que polariza las células del Si innato y adaptativo hacia un fenotipo proinflamatorio. Esto se sabe a partir de estudios in vitro con una concentración elevada de NaCl en el medio promueve la diferenciación de linfocitos T CD4⁺ hacia un perfil Th17, atribuyendo este vínculo al factor de transcripción de células T activadas 5 (NFAT5) y la cinasa 1 regulada por glucocorticoides y suero (SGK1). (91)

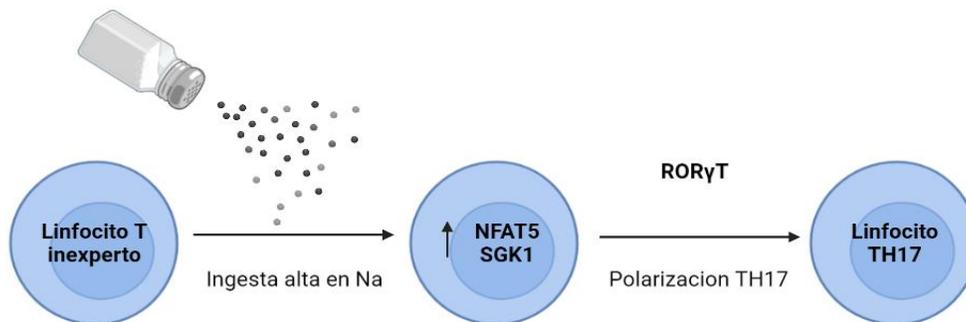


Ilustración 26. Polarización de Linfocitos Th17 inducidos por NaCl.

En estudios in vitro, mediante una mezcla de citocinas proinflamatorias junto con concentraciones aumentadas de NaCl se estimuló sustancialmente la inducción de linfocitos TH17. Esto fue gracias a la regulación positiva de NFAT5 y SGK1 y la activación de ROR γ T.

Ilustración de Elaboración propia.

La función reguladora de NFAT5 se logra por la inducción de genes diana y distintas vías de señalización de manera dependiente como independiente de la tonicidad; particularmente en respuesta al estrés hiperosmótico, NFAT5 induce la generación de células TH17 y MØ-M1 proinflamatorios. Por otra parte, la SGK1 es importante para pensar y responder a cambios extracelulares de Na⁺, y eleva su expresión al encontrarse en un ambiente hipertónico. (91)

Los linfocitos Treg y los MØ-M2 son otras poblaciones de células antiinflamatorias fundamentales para la supresión de la inflamación, el aumento de NaCl ya sea in vitro o en modelos murinos a través de la dieta, deteriora notablemente la función de las células Treg de una manera dependiente de SGK1, además de inhibir la activación de MØ-M2. (91)

Con el aumento de NaCl, la susceptibilidad genética y factores como el estrés desencadenan una sobreactivación del SNS y del SRAA en forma crónica, ocasionando la liberación excesiva de catecolaminas, ang II y aldosterona que estimulan receptores AT1 y MR incrementando el tono vascular, la reabsorción de Na⁺ y la FC. Con el tiempo, el aumento de la PA resulta en un estímulo que induce daño tisular y el inicio del proceso inflamatorio con una presencia importante de marcadores inflamatorios como la PCR; que se encuentra aumentada y con la capacidad de estimular la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) por parte de monocitos, además de favorecer la expresión de moléculas ICAM-1 y moléculas VCAM-1 en el endotelio. (3, 52) (3)

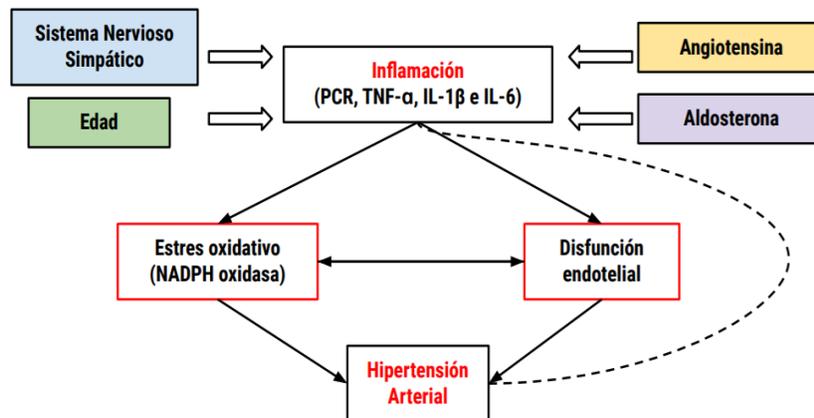


Diagrama 11. Proceso Inflammatorio, Estrés oxidativo y Disfunción endotelial.

Parte de los mecanismos por los cuales se origina la etiología hipertensiva corresponden al desbalance entre el SNS y SRAA los cuales pueden favorecer el incremento del estrés oxidativo.

Diagrama de Elaboración propia.

El *diagrama 11* representa algunos de los factores etiológicos que contribuyen para dar comienzo al proceso inflamatorio, las citocinas y marcadores inflamatorios favorecen el desarrollo del estrés oxidativo y disfunción endotelial, los cuales están altamente relacionados y se sabe contribuyen a la HTA. Se han descrito por lo menos 2 mecanismos iniciales importantes para comprender la inmunofisiopatología de la HTA, estos son la disfunción endotelial y el estrés oxidativo que están altamente relacionados.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es definida como el deterioro de las acciones del endotelio en la vasodilatación, el aumento del estado proinflamatorio y de la actividad protrombótica; estos fenómenos llevan a un estado de inflamación vascular que puede medirse parcialmente por las ROS provenientes de MØ activados. (52)

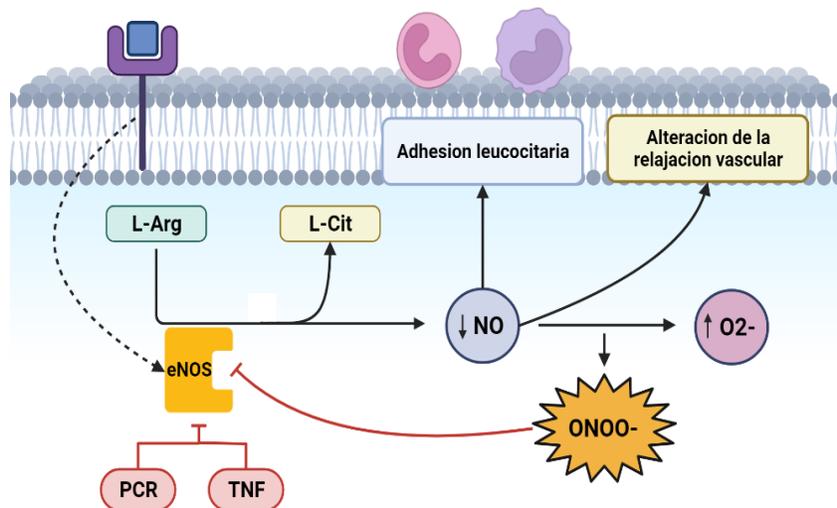


Ilustración 27. Mecanismo de disfunción endotelial.

La manera en que se describe radica en la importancia del NO liberado por eNOS, en el esquema se muestra el mecanismo por el cual él NO es sintetizado, no obstante, el exceso de mediadores inflamatorios como TNF- α y PCr provoca una desestabilización del ARNm regulando de manera negativa esta enzima; disminuyendo su biodisponibilidad; provocando adhesión leucocitaria, la alteración de la relajación vascular; así como la acumulación de $\bullet\text{O}_2^-$ y formación de $\bullet\text{ONOO}^-$ resultando tóxico para la célula. Este mecanismo es capaz de desacoplar eNOS y contribuir a un ciclo vicioso que favorece a formar una mayor cantidad de ROS. (52, 107)

Diagrama de Elaboración propia.

El $\bullet\text{ONOO}^-$ es un poderoso oxidante; que causa daño en el ADN, proteínas, lípidos y de cofactores (BH4) que producen el desacoplamiento de la eNOS, generando mayor cantidad de $\bullet\text{O}_2^-$ aumentando el proceso apoptótico, lesión tisular e inflamación. Además, su desacoplamiento puede aumentar la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos y quimiocinas como la MCP-1 favoreciendo la infiltración de células. (52, 56, 104)

Estrés oxidativo

Por otra parte, la inflamación puede desencadenar la generación de estrés oxidativo que ocurre ante un desequilibrio entre la generación de ROS y los sistemas antioxidantes del organismo. A nivel vascular, las fuentes más importantes de ROS son la eNOS y la NADPHox inducida por ang II y ET-1. (104) Estos niveles elevados de ROS pueden producir daño celular al reaccionar con diferentes biomoléculas, entre ellas se enlistan las siguientes:

- *Lípidos*: Mediante un proceso denominado peroxidación lipídica, se afectan las estructuras ricas en ácidos grasos poliinsaturados, un ejemplo de esto son los electrones de las membranas celulares al ser capturados por las ROS, alterando su permeabilidad, produciendo edema y muerte celular.
- *Proteínas*: Ciertos aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina son susceptibles a ser oxidados por las ROS, además de formar entrecruzamientos de cadenas peptídicas y formación de grupos carbonilo. Estas modificaciones alteran la conformación, estabilidad, actividad y habilidad, modificando su función celular.
- *ADN*: Las ROS pueden generar modificaciones oxidativas de las bases, deleciones, fragmentaciones, interacciones estables y reordenamientos cromosómicos. (107)

Por lo consiguiente, dentro de la patología de la HTA se han descrito ciertos grupos de proteínas sensibles a ROS por mecanismos oxidativos o de nitrosilación, entre ellas se encuentran proteínas involucradas en el manejo del Ca^{2+} intracelular de vías CaMKII o SERCA, otras involucradas en diversas vías de señalización y algunas más implicadas en actividades transcripcionales. (104, 107)

En cuanto a las vías de señalización, la modificación de fosfatasa (PTP 1A, PTP 1B, PTEN) altera la fosforilación de tirosina en las células MLV, siendo importante en el control del tono vascular; por otra parte, la modificación oxidativa de cinasas (PKC, PKA y PKG) da como resultado un trastorno en la señalización del receptor de tirosina cinasa o una fosforilación alterada de los miofilamentos, modulando así la función cardíaca y vascular a consecuencia de los cambios de sensibilidad al Ca^{2+} . (52, 104)

Otras proteínas involucradas en la fisiología cardiovascular son las cinasas Rho, ya que regulan la sensibilidad al Ca^{2+} de los miofilamentos en las células MLV a través de la inhibición de la fosfatasa de cadena ligera de miosina jugando un papel importante en su desarrollo, hipertrofia y motilidad. Por otro lado, las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) son activadas indirectamente por ROS a través de las cinasas sensibles a ROS resultados del estrés oxidativo y citocinas inflamatorias, que también se sabe contribuyen. (107)

El último grupo de proteínas involucradas no solo incluyen factores de transcripción sino también histonas desacetilasas (HDAC). Las mismas ROS pueden estimular la señalización del NF- κ B; importante en la regulación de la cantidad de ROS en la célula puesto que su translocación promueve la sobreexpresión de TNF α , volviéndolo un ciclo, puesto que el TNF α promueve la actividad de la NADPHox por receptores TNFR. (104, 107)

Las HDAC están involucradas en la inhibición de la expresión génica, de tal manera que su oxidación, en específico HDAC4 y HDAC5 expresadas en miocitos cardíacos, da como resultado la inhibición de su actividad relacionándose con la inducción de hipertrofia. (104)

Como dato importante, tras la activación de los factores de transcripción, NF- κ B y AP-1, expresión alterada de MCP-1, metaloproteasa 9 y la estimulación de los efectos proinflamatorios de HSP, la alta concentración de ROS y TGF- β en el endotelio estimula la señalización SMAD que posteriormente, aumenta la expresión del colágeno 1, 3 y 4, fibronectina. Está bien documentado que la activación de estas vías de señalización conduce a una mejor proliferación de células y a una hiper celularidad, una mayor formación de la matriz mesangial y a procesos fibróticos, véase *diagrama 12*. (104)

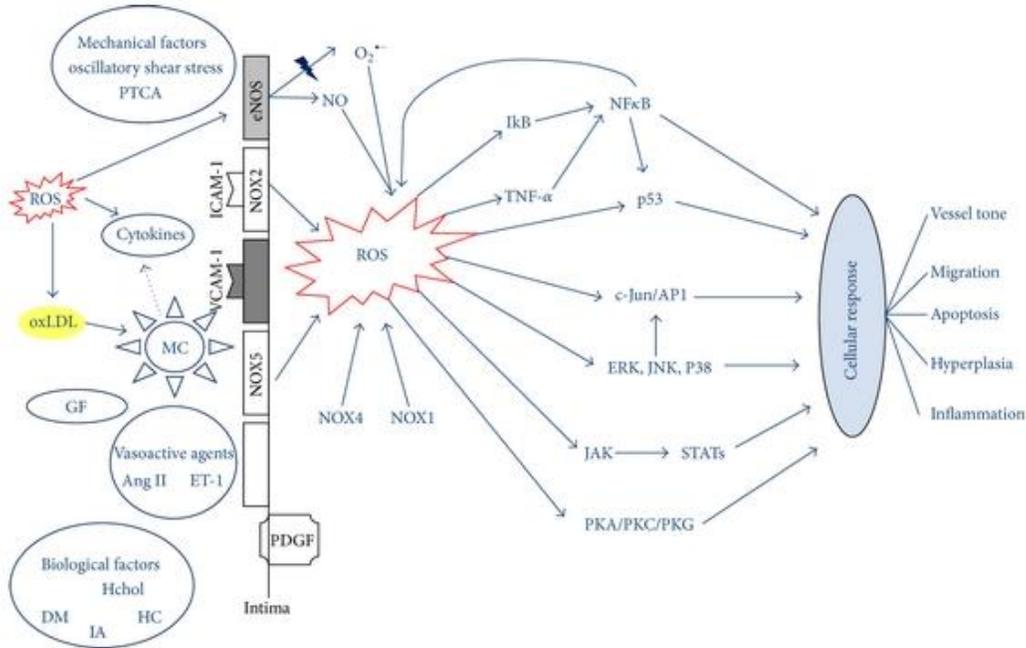


Diagrama 12. Estrés Oxidativo y ROS.

Dentro de la patología de la HTA se han descrito múltiples vías y factores pueden aumentar las concentraciones de ROS, que dan como resultado la activación de sistemas específicos que dan una respuesta celular relevante en el mantenimiento del proceso hipertensivo.

Fuente: Taverne y cols. Reactive oxygen species and the cardiovascular system. 2013. Oxidative medicine and cellular longevity journal. ©

DAMPs y neoantígenos

El incremento de la PA surgido por la alta actividad del SNS, estímulos hipertensivos, marcadores y biomoléculas, que junto con la disfunción endotelial y el estrés oxidativo crean condiciones favorables para el desarrollo de DAMPs y neoantígenos vasculares. (3)

Se ha prestado poca atención a la naturaleza de los DAMPs que activan los TLR durante la HTA. Sin embargo, en procesos de daño celular se conoce que la HMGB1 al ser miembro de las proteínas no histonas, es liberada siendo capaz de activar el receptor TLR4. Así como también el DNA mitocondrial puede activar receptores TLR9 e inducir la liberación de citocinas proinflamatorias. (108)

De la misma forma, la activación de PRRs, específicamente el inflamasoma NLRP3 por DAMPs, PAMPs y citocinas como IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-18 estimulan la activación del NF- κ B a través de sus respectivos receptores. Esto permite el ensamblaje de este complejo multiproteico que lleva a la formación de IL-1 β e IL-18 contribuyendo al desarrollo y mantenimiento de una respuesta inflamatoria de tipo crónica. (109)

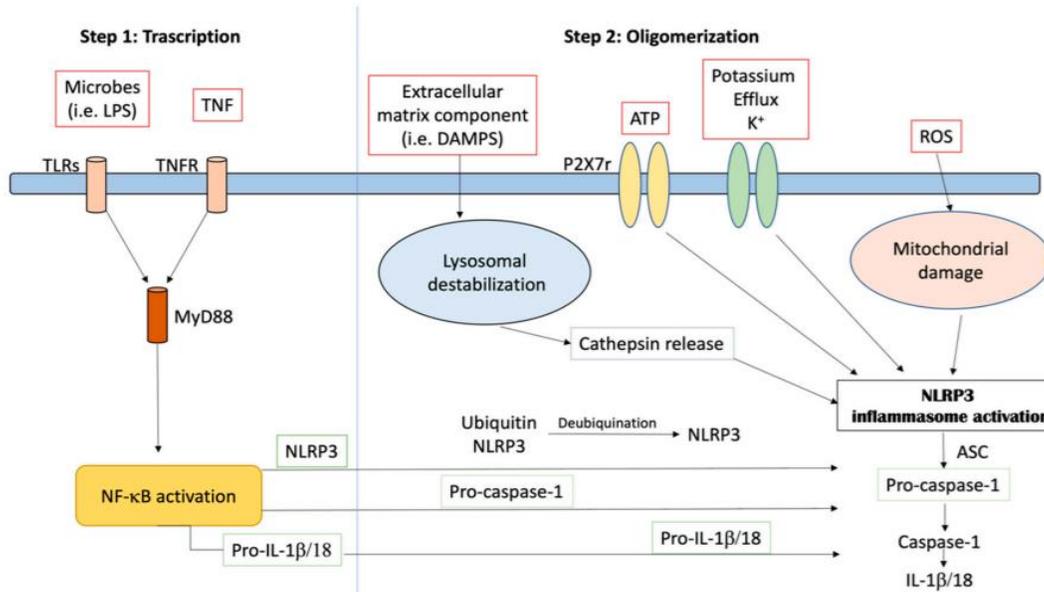


Diagrama 13. Mecanismo de activación del Inflamasoma NLRP3.

Los PAMPs, DAMPs, citocinas proinflamatorias estimulan la activación del NF- κ B por medio de TLRs y receptores para citocinas, lo que conduce a la inducción transcripcional de NLRP3, la procaspasa-1 y Pro-IL-1 β . Posteriormente por medio de DAMPs y ROS se genera la desestabilización lisosomal y la liberación de ADN mitocondrial oxidado respectivamente, esto permite la activación y oligomerización del complejo NLRP3 dando origen a las formas activas de IL-1 β e IL-18.

Fuente: KUBY. *Inmunología 8º E.* 2020. McGraw Hill Interamericana©

Es importante destacar que estos DAMPs generados por un proceso inflamatorio son capaces de participar en la patogenia de la inmunidad entrenada actuando como desencadenantes de una respuesta autoinmune. Como se mencionó con anterioridad, algunos ejemplos de estos estímulos son las partículas oxidadas de lipoproteínas de baja densidad, la vimentina y la HMGB1. (106)

Su participación se ve reflejada en la activación de células mieloides (monocitos, macrófagos, DCs y granulocitos), ya que, al ser estimuladas constantemente por estos DAMPs, activan e inhiben distintas enzimas involucradas en el remodelamiento epigenético de la célula. De forma que promueven la metilación y acetilación de histonas ocasionando un despliegue de la cromatina, facilitando la transcripción y traducción de TNF- α , IL-1, IL-6, IFN, entre otras. Esto promueve la activación de células autorreactivas y la respuesta tisular dirigida se ve reforzada por el exceso de citocinas proinflamatorias. (86, 105, 106)

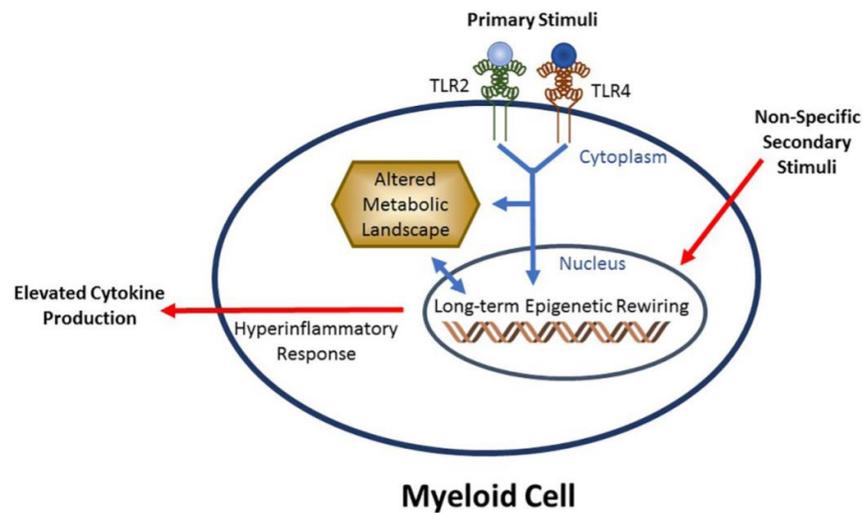


Ilustración 28. Mecanismo fisiopatológico de la inmunidad entrenada.

En la imagen se describe el mecanismo por el cual los DAMPs generados promueven un mecanismo fisiopatológico en células mieloides. La primera estimulación por DAMPs (línea azul) ocasiona cambios metabólicos y epigenéticos que permanecen por un periodo largo de tiempo. Posteriormente, un estímulo secundario (línea roja) permite una respuesta proinflamatoria mediante la producción exagerada de citocinas.

Fuente: Langan y cols. Common innate pathways to autoimmune disease. 2020. Clinical Immunology. ©

De igual manera, la elevación inicial de la PA y / o los estímulos pro-hipertensivos que inducen daño cardiovascular contribuyen a la producción de neoantígenos, estos se han observado sobreexpresados en los riñones de pacientes con HTA. Uno de los principales mecanismos por los cuales surgen es por la reacción de residuos de lisina provenientes de proteínas y los γ -cetoaldehídos (isocetales) productos de la oxidación de los ácidos grasos generados de la activación de la NADPHox durante el estrés oxidativo. (3, 7)

Los neoantígenos formados resultan altamente inmunogénicos, de tal manera que son fagocitados por CPA lo que conlleva a que sean presentados en órganos linfoides secundarios a linfocitos T, y junto con los distintos perfiles de citocinas proinflamatorias induce la activación y diferenciación de ciertos tipos efectores. (3, 7)

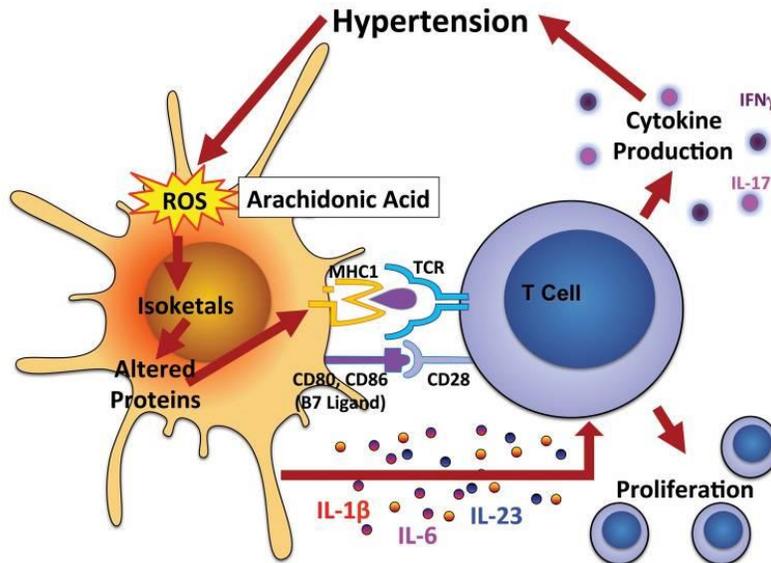


Ilustración 29. Formación de Neoantígenos.

Tras la generación de un estrés oxidativo a consecuencia de altas concentraciones de ROS en la CPA genera isocetales que son acumulados abundantemente; al realizar la presentación de estas moléculas producen grandes cantidades de IL-6, IL-23 e IL-1 β , que se sabe que impulsan la polarización de las células T y la producción de IL-17A, TNF α e IFN- γ , que contribuyen a la HTA.

Fuente: Drummond y cols. Immune mechanisms of hypertension. 2019. Nature Reviews Immunology. ©

Posteriormente, los linfocitos T efectoras salen de los órganos linfoides secundarios y se acumulan en los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones, donde atraen y activan otras células inmunitarias proinflamatorias y profibróticas mediante la liberación de quimiocinas promoviendo el endurecimiento por la deposición de colágeno y disfunción de los vasos sanguíneos, ocasionando así el aumento de la PA. (3) Una de las características distintivas del proceso inflamatorio crónico es el establecimiento de órganos linfoides terciarios por un proceso que se conoce como neogénesis linfóide; su formación es derivado de citocinas como la LT α 1 β 2, RANKL e IL-7. La formación de vénulas de endotelio alto y la presencia de quimiocinas como CCL19, CCL21 y CXCL13 permiten el reclutamiento celular en la periferia de los vasos y tejidos inflamados. (110)

Por último, el papel de los Ab liberados tiene importancia pues se unen a neoantígenos que se encuentran en vasos, riñones y corazón favoreciendo su inflamación y fibrosis al ser reconocidos por receptores; además, algunos Ab tienen efectos agonistas sobre receptores AT1 y adrenerreceptores influyendo en el tono de vasos, la reabsorción de Na⁺ y la FC. (3)

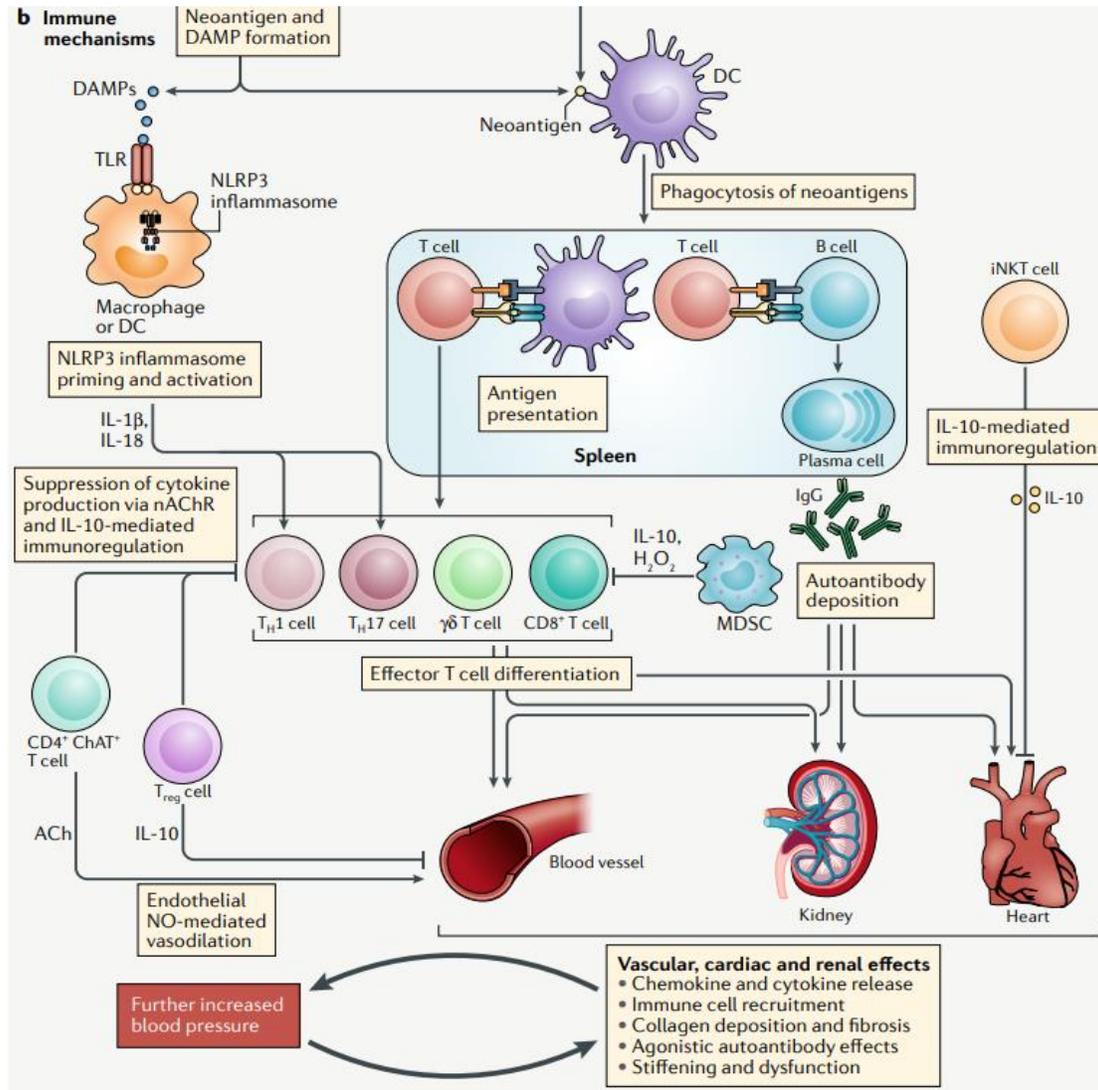


Ilustración 30. Inmunofisiopatología de la HTA.

Se representa la participación de cada una de las células del SI en la HTA; los efectos pro hipertensivos aumentan debido al desbalance en los mecanismos reguladores que involucran a linfocitos Treg y la liberación de IL-10, además de otras células que tratan de cumplir la misma función como células iNKT, MDSCs y linfocitos TCD4 que expresan colina acetiltransferasa.

Fuente: Drummond y cols. *Immune mechanisms of hypertension*. 2019. *Nature Reviews Immunology*. ©

Fármacos antihipertensivos

La prescripción de fármacos antihipertensivos es el paso primordial en el manejo y control de pacientes con HTA; los fármacos ideales mantienen más del 50 % de sus niveles de máximo efecto durante las primeras 24 hrs lo que reduce la PA durante el tratamiento y, lo que es más importante, parece que cuanto mayor es la reducción de la PA, mayor es la reducción del RCV lo que modifica el curso natural del estado hipertensivo. (51)

Al controlar la PA se previenen eventos cardiovasculares en todas las formas de HTA; existen notables diferencias entre las clases de fármacos, pero son relativamente modestas, de hecho, la reducción de la PA se lleva a cabo por medio del control de dos o más biomarcadores relacionados con la PA, proporcionando beneficios cerebrales, cardíacos, renales y vasculares. De acuerdo con las guías más recientes, se recomiendan tres clases de fármacos como terapia de primera línea: bloqueadores del SRAA, diuréticos y antagonistas de Ca^{2+} . (76, 81)

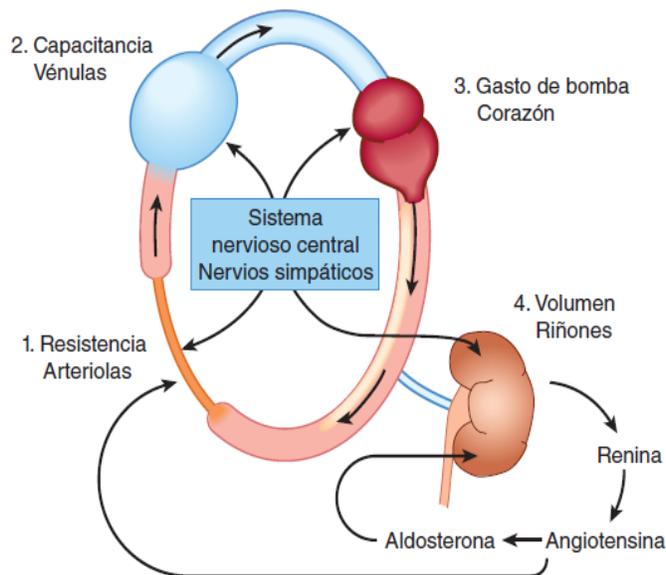


Ilustración 31. Órganos diana para el control farmacológico de la HTA.

La PA se controla mediante la modificación de los diversos mecanismos fisiológicos alterados situados en el sistema nervioso y en el cardiocirculatorio; estos influyen sobre el funcionamiento renal y el equilibrio hidroelectrolítico, dicho control difiere del de individuos sanos porque los sistemas de control se “ajustan” a un nivel más alto. (49)

Fuente: Palomares. *Fichero Farmacológico*. 1° E. 2013. McGraw Hill Interamericana. ©

Hoy en día, datos actuales sugieren que menos del 50% de los pacientes responden favorablemente a la monoterapia, especialmente en estadios más avanzados de HTA: aquellos con HTA grado 2 a menudo necesitan más de un medicamento; esto sugiere que requieren 2 o más agentes para un control adecuado de la PA, proporción que se ha encontrado en la mayoría de los estudios y en la práctica clínica. (31, 65)

Clasificación de antihipertensivos

Las familias de fármacos antihipertensivos que la OMS e ISH o ESC consideran como de primera línea son los diuréticos tiazídicos (DTZ), inhibidores de ECA (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), antagonistas del Ca^{2+} y bloqueadores α / β adrenérgicos; estos antihipertensivos actúan en uno o más de los sitios de control fisiológico señalados y producen sus efectos por interferencia con los mecanismos normales de regulación de la PA. Una clasificación útil los ordena de acuerdo con el sitio de regulación principal o los mecanismos por los que actúan véase *ilustración 32*. (41)

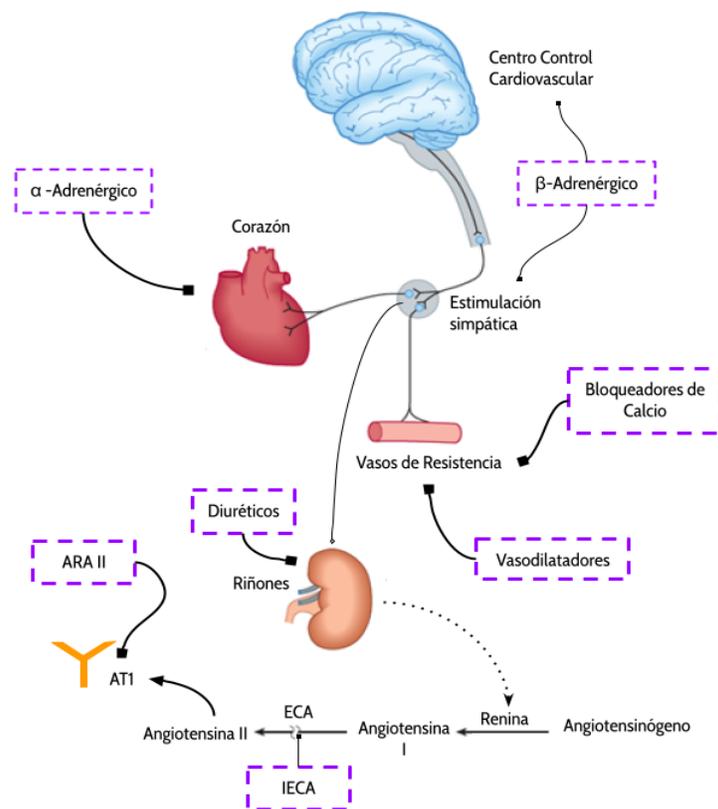


Ilustración 32. Fármacos Antihipertensivos de acuerdo con su órgano diana.

El hecho de que estos grupos de fármacos actúen por diferentes mecanismos permite la combinación de 2 o más grupos, teniendo una mayor eficacia, además de evitar las respuestas compensatorias de los otros sistemas involucrados; en algunos casos el uso de la politerapia reduce la dosis de los fármacos empleados generando una disminución en la toxicidad.

Ilustración de Elaboración propia.

Tabla 9. Efecto Hemodinámico / Hormonal de los fármacos antihipertensivos

Grupo Farmacológico	F.C.	Volumen minuto	RPT	Volumen Plasmático	Actividad Renina Plasmática
<i>Diurético</i>	↔	↔	↓	↓ / ⊥	↑
<i>IECA</i>	↔	↔	↓	↔	↑
<i>ARA II</i>	↔	↔	↓	↔	↑
<i>β-Adrenérgico</i>	↓	↓	↓ / ⊥	↓ / ⊥	↓
<i>α-Adrenérgico</i>	↑ / ⊥	↑ / ⊥	↓	↑ / ⊥	↔
<i>Bloqueador de Ca²⁺</i>	↓ / ↑	↓ / ↑	↓	↔	↑ / ⊥
<i>Vasodilatadores</i>	↑	↑	↓	↑	↑

↑ aumento; ↓ disminución; ↔ s / c; ↑ / ⊥ aumento o s / c; ↓ / ⊥ disminución o s / c.

Una clasificación útil de fármacos antihipertensivos los ordena de acuerdo con el sitio de regulación principal o los mecanismos por los que actúan los agentes activos, en esta clasificación destacan los diuréticos quienes disminuyen la PA principalmente por la eliminación de Na⁺ y por la retención de H₂O generada, los agentes simpaticolíticos los cuales son los bloqueadores α / β adrenérgicos quienes de acuerdo con sus sitios de acción en el arco reflejo simpático reducen la PA por decremento de la RPT, inhibición de la función cardiaca y aumento de la acumulación de sangre venosa en vasos de capacitancia.

En cambio, los vasodilatadores directos reducen la PA por relajación del MLV, de tal manera que dilatan los vasos de resistencia y aumentan también en grados variables la capacitancia. Por último, los fármacos que bloquean el SRAA (IECA y ARA II) aminoran la RPT dando como resultados alterar (potencialmente) el volumen sanguíneo. (49, 117)

¿Monoterapia o terapia combinada?

Después de haber transcurrido por décadas con el tratamiento escalonado con posicionamiento de los diferentes fármacos antihipertensivos según la época, en la actualidad se maneja el criterio de un tratamiento individualizado que implica la indicación de uno o más medicamentos antihipertensivos según el perfil del paciente que permitan alcanzar los objetivos terapéuticos, independientemente del tratamiento antihipertensivo empleado, pues el paciente se encontrará más protegido de no presentar RCV o ECV. (50)

En la elección entre monoterapia o un tratamiento combinado se debe considerar:

- Nivel de PA a tratar (Estadio de HTA).
- Ausencia o la presencia de DOB.
- Factores de riesgo asociados al paciente (Diabetes, ERC).

De acuerdo con esta situación, la terapia escalonada constituye el abordaje inicial habitual en la mayoría de las personas con HTA, se elegirá un agente único en dosis bajas teniendo en cuenta que si no se alcanza el objetivo de PA, se aumentará la dosis o se cambiarán por combinaciones farmacológicas, en donde se enfocarán todos los esfuerzos buscando una máxima eficacia, así como también mayor grado de adherencia. (50, 123)

Esta combinación se ha de basar en la adición de una nueva clase farmacológica a la prescrita inicialmente, siempre y cuando ésta no deba ser retirada por la aparición de efectos adversos o por un efecto nulo sobre las cifras de PA. En comparación con el uso de dosis más altas de una clase de fármaco, la combinación de múltiples clases de fármacos mecánicamente sinérgicas se asocia con una disminución mayor y rápida de la PA, con menos efectos secundarios cuando se administra como terapia inicial. (121, 122)

Terapia combinada

Se sabe que el tratamiento antihipertensivo combinado con dos o más fármacos es imprescindible en más del 60% de los pacientes hipertensos para lograr los objetivos terapéuticos. (50)

La evidencia sobre el beneficio que aportan las combinaciones farmacológicas para alcanzar el control de la PA se ha ido reforzando en los últimos años y esto es debido a que se ha demostrado que la combinación de dos clases de antihipertensivos resulta en una reducción de las cifras de PA cinco veces superior que la de duplicar la dosis de cualquiera de los fármacos antihipertensivos en monoterapia; enfatizando que el tratamiento individual es eficaz en un escaso número de pacientes con HTA, teniendo la necesidad de utilizar combinaciones de fármacos antihipertensivos con mecanismos de acción, a veces aditivos y otras sinérgicos, para incrementar el grado de control de la PA. (120, 121)

Las ventajas descritas se basan en que la HTA es una enfermedad sistémica multifactorial, en la que están implicadas varias vías; en consecuencia, la inhibición de sólo una de ellas resulta habitualmente insuficiente, mientras que la combinación de antihipertensivos con mecanismos de acción diferentes presenta una mayor eficacia a consecuencia del bloqueo de las vías compensatorias de la PA, así como una menor incidencia de efectos adversos, en unas ocasiones es necesaria una menor dosis de fármaco y en otras porque se ponen en marcha mecanismos compensatorios. Además, las combinaciones fijas frente a las libres mejoran el cumplimiento terapéutico, lo que podría facilitar la adherencia al tratamiento. (120)

Combinaciones antihipertensivas

Es indudable los beneficios que otorgan las combinaciones farmacológicas antihipertensivas; pero no todas las asociaciones son beneficiosas, las últimas pautas de tratamiento sugieren evitar combinaciones de medicamentos que se dirijan a sistemas similares de control de la PA; en cambio, recomiendan combinar fármacos que actúen sobre distintos mecanismos complementarios, logrando bloquear las respuestas contrarreguladoras. (50, 122) Todos los grupos de antihipertensivos son eficaces para la reducción de cifras tensionales, aunque ciertas combinaciones tienen mejor perfil de acción que otras; véase *diagrama 15*.

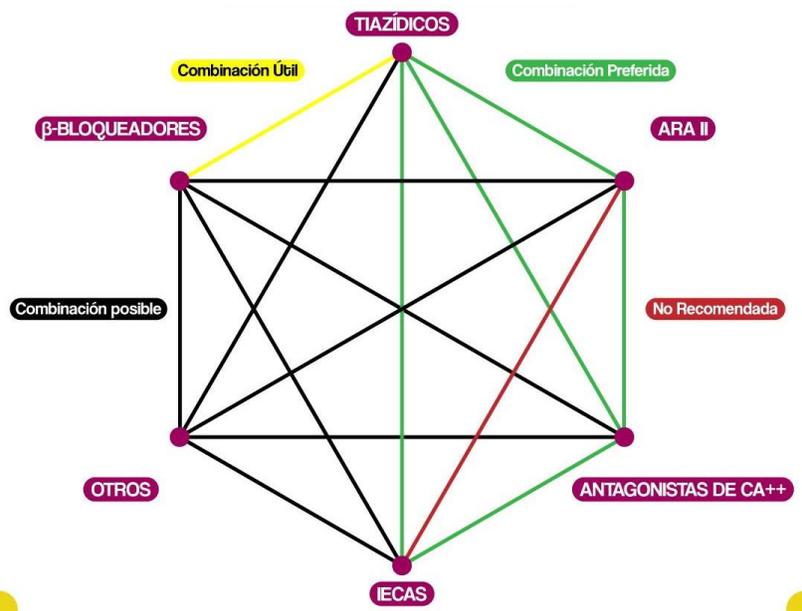


Diagrama 14. Combinaciones farmacológicas de antihipertensivos.

Fuente: Palomares. *Fichero Farmacológico*. 1º E. 2013. McGraw Hill Interamericana. ©

Por lo expresado anteriormente, las combinaciones recomendadas son:

- IECA o ARA II + DTZ
- IECA o ARA II + Antagonista Ca^{2+}
- DTZ + diurético ahorrador de K^+ .

Las combinaciones desaconsejadas son:

- ARA II + IECA por el riesgo de fallo renal e hipercalcemia.
- β - bloqueantes + Diuréticos por efectos metabólicos desfavorables.
- β - bloqueantes + Bloqueantes de Ca^{2+} por el cronotropismo e inotropismo negativos.

Debe tenerse precaución con el uso de combinaciones en pacientes con una HTA severa con mayor rigidez vascular y riesgo de hipotensión ortostática, además en pacientes con múltiples comorbilidades en donde la expectativa de vida y el estado general del paciente deben ser la guía fundamental a la hora de elección de la terapéutica. Algunos fármacos han demostrado efectos adicionales de protección al DOB más allá del control de los valores de PA, y ellos podrían ser de utilidad en forma combinada. (50)

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los IECAs son un grupo numeroso de fármacos que interfieren el SRAA y que han demostrado ser eficaces para tratar la HTA y la falla cardiaca congestiva principalmente. Este grupo de fármacos comenzó a utilizarse a principios de 1980, siendo el Captopril el primer IECA lanzado a la práctica clínica. (115)

Se clasifican fundamentalmente en 3 grupos en función de la composición química del ligando que se une al ion cinc del centro activo de la ECA:

- Inhibidores que contienen grupo sulfhídrico.
- Inhibidores que contienen un grupo carboxilo.
- Inhibidores que contienen un grupo fosfato (37)

Captopril

Es un fármaco clasificado dentro de los IECA, es un inhibidor competitivo altamente selectivo de la ECA y es clasificado en el grupo de los IECA que contienen un grupo sulfhidrilo. (112)

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la ECA tanto tisular como circulante; enzima responsable de la conversión de Ang I a ang II y, en consecuencia, el bloqueo de la cascada del SRAA. Esta acción la ejercen al interaccionar con el átomo de zinc que contiene la ECA en su centro activo y que es el lugar de unión de la Ang I. De este modo, el Captopril atenúa las respuestas de la ang II al impedir su transformación por esta vía. (37)

Es importante señalar que la ECA es una enzima que tiene muchos sustratos, y uno de ellos es la bradicinina que ejerce una acción vasodilatadora a través de receptores B2 endoteliales y que median la liberación de prostaglandinas y NO, por lo tanto, la ECA al estar inhibida permite la acumulación de bradicinina generando efectos terapéuticos contra la HTA. (37)

Perfil farmacocinético

- *Absorción:* Se absorbe rápidamente y alcanza una concentración plasmática máxima en 60-90 minutos. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción en un 30-40%. Tiene una biodisponibilidad sistémica del 65%.
- *Distribución:* La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 25-30%.
- *Biotransformación:* Es metabolizado en el hígado, sus metabolitos disulfuros (disulfuro de Captopril y disulfuro de cisteína de Captopril.) carecen de actividad farmacológica.
- *Eliminación:* La vida media en plasma es de 2 horas aproximadamente. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina en orina en un lapso de 24 horas; del 40 al 50% del fármaco permanece inalterado y el resto como metabolitos inactivos. (49, 115, 116)

Interacciones farmacológicas

El efecto hipotensor se ve aumentado con medicamentos del tipo diuréticos, inhibidores de Ca^{2+} , β -bloqueadores adrenérgicos, vasodilatadores, liberadores de renina, bloqueadores ganglionares barbitúricos, alcohol y fenfluramina. Por otra parte, se observa una disminución del efecto hipotensor con AINEs y colestiramina.

Los medicamentos ahorradores de K^+ se deben administrar con precaución ya que pueden presentar un aumento de K^+ sérico. Se ha reportado un aumento de litio sérico y síntomas de toxicidad en pacientes que reciben tratamiento concomitante con IECAs. (115)

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los ARA-II son un grupo de fármacos que actúan bloqueando de forma específica y altamente selectiva la unión de ang II a receptores AT1 presentes en la pared arterial y otros tejidos en el organismo. A diferencia de los IECAs, no interfieren en la degradación de bradicinina haciendo que esta no se acumule y genere tos o angioedema (113)

Losartán

El Losartán es un fármaco perteneciente a los ARA-II de duración prolongada que no tiene actividad agonista y que ha demostrado ser efectivo en la HTA. (111)

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los ARA-II es mediante el bloqueo de la unión de Ang-II a los receptores AT1 presentes en el MLV, SNS, riñón, neurohipófisis y glándula suprarrenal. Como consecuencia de este bloqueo se produce una inhibición del efecto vasopresor del MLV, al actuar sobre el SNS inhibe la liberación de NA evitando una vasoconstricción de tipo sistémica, en el riñón evita la reabsorción de Na^+ y H_2O .

Además, inhibe la liberación de ADH y de aldosterona evitando el aumento del volumen sanguíneo. Al no bloquearse la síntesis de Ang-II, esta actúa sobre los receptores AT2 produciendo vasodilatación y otros efectos terapéuticos como natriuresis y aumento de la producción de orina. (113)

Perfil farmacocinético

- *Absorción:* Se absorbe muy bien por el tracto digestivo, pero experimenta un importante metabolismo de primer paso, su biodisponibilidad sistémica es del 35% aproximadamente. Las concentraciones séricas máximas se obtienen al cabo de una hora para el Losartán y de 3-4 horas para su metabolito activo.
- *Distribución:* La distribución tanto el Losartán como su metabolito activo se unen extensamente a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina. Además, este fármaco no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.
- *Biotransformación:* En el efecto de primer paso, aproximadamente el 14% de una dosis oral es metabolizada en el hígado al ácido carboxílico E-3174, el metabolito hidroxilado activo. Al igual que otros de sus metabolitos, son inactivados por el citocromo P430 por los sistemas CYP2C9 y CYP3A4.
- *Eliminación:* El 35% de una dosis oral se excreta por vía renal, en donde un 4% se elimina como Losartán y el resto en forma de metabolitos. Por otra parte, el 60% de la dosis se excreta en heces. (117, 118)

Interacciones farmacológicas

El efecto del Losartán con fármacos que disminuyen la PA como efecto principal (antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno) pueden aumentar el riesgo de hipotensión. La administración con diuréticos ahorradores de potasio, heparina o suplementos de potasio puede provocar aumentos de los niveles plasmáticos de potasio.

El uso de AINEs puede incrementar los niveles de K⁺ sérico, disminuir la función renal y disminuir el efecto hipertensivo del Losartán. Por último, el empleo de medicamentos que bloquean el SRAA ocasiona con mayor frecuencia eventos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal. (113)

Diuréticos

Medicamentos que favorecen la diuresis por su acción sobre el contenido y el volumen de la orina excretada; han sido la piedra angular en el tratamiento antihipertensivo desde la década de 1970. Previenen accidentes cerebrovasculares y enfermedades de las arterias coronarias y son particularmente efectivos para reducir el riesgo de IC. (37) Estos fármacos pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de acción en 8 grupos:

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica.
- Diuréticos osmóticos.
- Inhibidores del cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}$ (diuréticos del asa).
- Inhibidores del cotransportador $\text{Na}^+ - \text{Cl}$ (DTZ).
- Inhibidores de los canales de Na^+ de la membrana epitelial (ahorradores de K^+).
- Antagonistas de receptores de mineralocorticoides.
- Antagonistas de receptores de vasopresina V2.
- Inhibidores del cotransportador Na^+ - glucosa tipo 2 (SGLT-2) (37)

Hidroclorotiazida

La Hidroclorotiazida (HDTZ) es un fármaco que pertenece al grupo de los inhibidores del cotransportador $\text{Na}^+ - \text{Cl}$ (DTZ) y su uso es como antihipertensivo. (114)

Mecanismo de acción

La HDTZ es un diurético de acción corta, este inhibe la reabsorción de Na^+ principalmente en la porción proximal del túbulo contorneado distal por un mecanismo que implica la inhibición del cotransportador $\text{Na}^+ - \text{Cl}$ de la membrana luminal. Las células epiteliales del túbulo distal poseen en su membrana luminal un cotransportador $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ (NCC) que utiliza la energía originada por la bomba de Na^+ de la membrana basolateral, que es la que crea el gradiente electroquímico para el Na^+ . De este modo entra el Cl en la célula contra gradiente y sale después al intersticio a través de un canal de Cl^- . (37)

Perfil farmacocinético

- *Absorción:* Se absorbe en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad oral relativamente rápida, varía entre el 65 y 80%. El alimento retrasa la velocidad y disminuye el grado de absorción sobre un 10-20%.
- *Distribución:* El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 40 al 68%, además de acumularse en los eritrocitos. El fármaco cruza la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica.
- *Biotransformación:* No sufre procesos de biotransformación
- *Eliminación:* Es un fármaco que se puede eliminar en la orina por medio de filtración y secreción de los riñones. La semivida de eliminación es de 2.5 horas. (119)

Interacciones farmacológicas

El empleo de HDTZ con AINEs disminuye su efecto antihipertensivo, junto con esteroides y anfotericina B se aumentan las pérdidas de K^+ . La HDTZ incrementa las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol; disminuye la depuración de litio, aumenta la hiperglucemia con diazóxido y disminuye la eficacia de fármacos hipoglucemiantes.

Junto a fármacos como ciclosporina el tratamiento puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso. Asimismo, su empleo junto con tetraciclinas aumenta el riesgo de incremento de urea. (114)

Por último, la HDTZ con agentes anticolinérgicos puede aumentar la biodisponibilidad del diurético debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad del vaciado del estómago. (114)

4. Justificación

El deficiente control de la PA de pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo se debe en gran parte a la poca comprensión de cada sistema involucrado en su regulación; pues las razones por las cuales se desencadena la HTA obedecen a perturbaciones en distintos sistemas que se accionan de manera individual y en conjunto.

Es evidente la eficacia de antihipertensivos que bloqueen el SRAA como terapia de primera línea y que su combinación con fármacos involucrados en otros sistemas tiene un mayor impacto que la monoterapia, pues bloquean las respuestas compensatorias, permitiendo reducir los efectos adversos al mínimo al usar menores dosis que en la monoterapia.

Aunque existe poca información, se tiene conocimiento que los fármacos antihipertensivos tienen cierta influencia en células inmunológicas además del efecto sobre el ambiente inflamatorio en tejidos afectados.

El uso de antihipertensivos como IECA o ARA II se ha descubierto que tienen la capacidad de aumentar la expresión de enzimas homologas a la ECA como ECA 2; además de poder modificar la expresión de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Debido a esto, el presente trabajo permite comprender cómo la PA y el proceso inflamatorio pueden verse modificados al emplear fármacos antihipertensivos combinados, esto genera un panorama diferente sobre el control de la PA en pacientes hipertensos, ya que su conocimiento permite dar respuesta sobre qué terapia resulta más conveniente para mantener los niveles de PA controlados; además del papel que juega cada terapia en el control de la respuesta inmunológica y el ambiente inflamatorio de vasos sanguíneos y órganos blanco al comienzo de la HTA.

5. Objetivos

General

Evaluar el efecto farmacológico e inmunológico de la terapia captopril-hidroclorotiazida y losartán-hidroclorotiazida sobre la regulación de la PA y el proceso inflamatoria del SI a través del estudio de la reactividad vascular por curvas concentración respuesta a distintos vasoactivos del SRAA y el SNA y la medición de la expresión relativa de ARNm en tejido aórtico, mesentérico, esplénico y pulmonar de citocinas *pro* y *anti* inflamatorias que permita comprender la relación entre el sistema inmunológico y el sistema renina angiotensina aldosterona en rata SHR macho.

Particulares

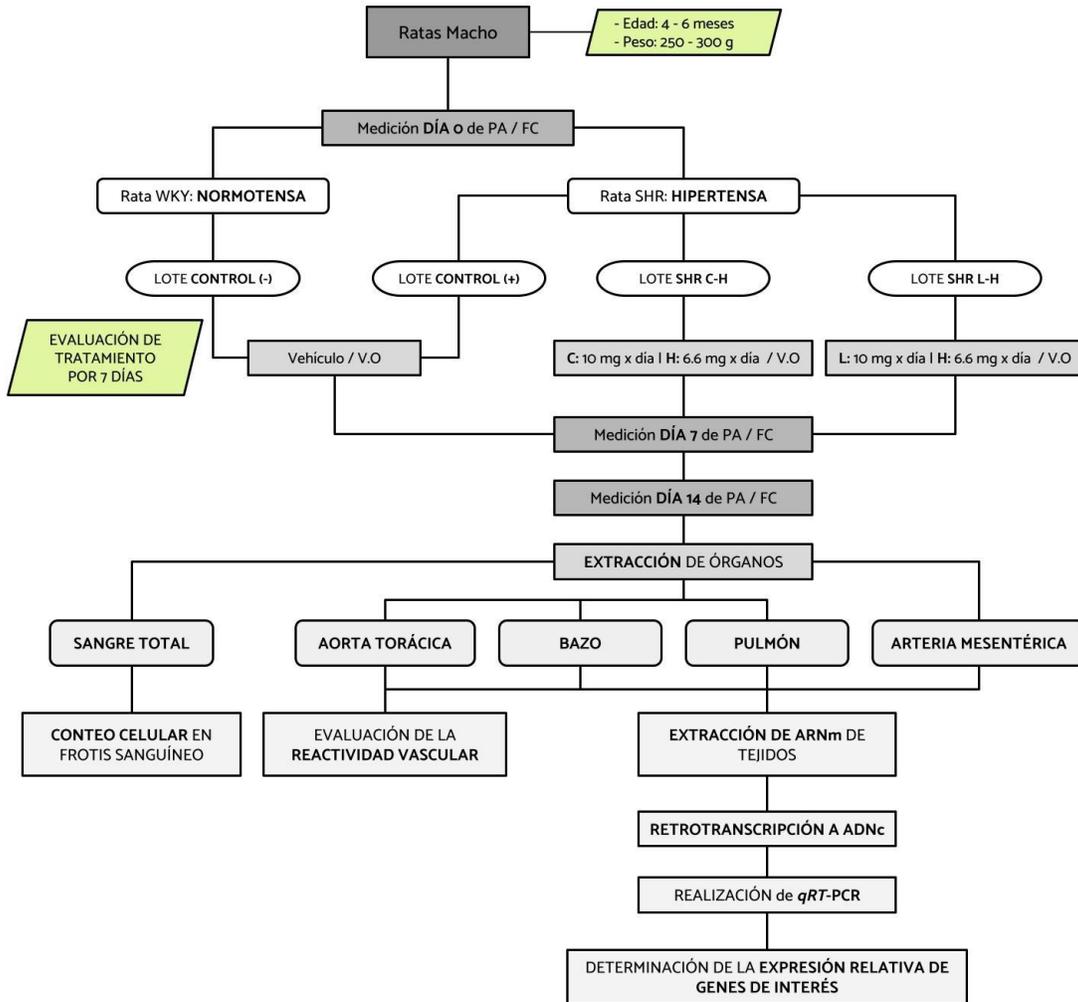
- Medir la PAS, PAD y FC de forma indirecta en ratas SHR y WKy antes y después de la aplicación del tratamiento farmacológico para evaluar su eficacia.
- Diferenciar cada linaje leucocitario proveniente de sangre periférica de ratas SHR y WKy por medio de la tinción de Wright en frotis sanguíneo utilizando microscopio óptico para observar si existe alguna alteración en las subpoblaciones.
- Evaluar la reactividad vascular de anillos aórticos de rata SHR y WKy a diferentes concentraciones de angiotensina II, fenilefrina y acetilcolina para determinar la influencia de cada tratamiento sobre la contracción - relajación de cada anillo.
- Determinar la expresión relativa de ARNm de IL-10, TGF- β , TNF- α , IL-1, ECA y ECA2 en tejido aórtico, mesentérico, esplénico y pulmonar de ratas SHR y WKy por medio de *qRT-PCR* al término de cada tratamiento.

6. Hipótesis

El empleo de la terapia combinada antihipertensiva que inhiba al SRAA y las acciones compensatorias del riñón podrá modificar el curso de la etiología hipertensiva, logrando el manejo adecuado de la PA, el control de la reactividad vascular, la regulación de subpoblaciones leucocitarias y la expresión de biomarcadores pro y anti inflamatorios de tejidos que puedan alterar la respuesta inmunitaria que se encuentra asociada a la HTA.

7. Metodología experimental

Diagrama metodológico experimental.



La parte experimental se llevó a cabo en un lapso de 14 días; en el día 0 se verificó la PA y FC de los 24 animales, en base a ello se manejaron 4 lotes con 6 ratas macho, (1 normotenso y 3 hipertensos) de acuerdo con su condición fueron divididos en 4 tratamientos a aplicar por 7 días. Se realizó una segunda y tercera medición de PA y FC al día 7 y 14; en donde en el último día todos los animales fueron sacrificados obteniendo los tejidos de interés: *sangre total*, *aorta torácica*, *bazo*, *pulmón* y *arteria mesentérica*. La sangre total se utilizó para el conteo celular en frotis sanguíneo; un segmento de aorta de cada animal se sometió a *angiotensina II*, *fenilefrina* y *acetilcolina* evaluando su respuesta dilatadora y constrictora. Los tejidos aórtico, mesentérico, esplénico y pulmonar fueron utilizados en la expresión relativa de genes (*IL-1β*, *TNF-α*, *IL-10*, *TGF-β*, *ECA*, *ECA2*) mediante *qRT-PCR*.

Materiales

Modelo biológico experimental

La HTA responde a diversos factores heterogéneos (neurales, hormonales, genéticos e inmunológicos) es por ello que uno de los modelos más adecuados para el estudio del desarrollo de HTA es la rata espontáneamente hipertensa o SHR (*Spontaneously Hypertensive Rat*) ya que la etiología hipertensiva de este modelo es similar al ser humano con HTA esencial; las semejanzas incluyen:

- Predisposición genética sin etiología específica.
- Aumento de resistencia vascular periférica.
- Alteración del eje SNS / CCC.
- Elevación de la PA debido a la vejez.
- Complicaciones observadas en el hombre como RCV / ECV.

Este modelo proviene del uso de ratas endogámicas (no transgénicas) derivadas del desarrollo de su cepa control normotenso Wistar Kyoto (WKy) en donde después de varias generaciones, las ratas SHR han presentado PAS mayor que 150 mm Hg. (124)

Se usaron 6 ratas normotensas WKy y 18 SHR; ambos grupos se encontraron conformados por machos con una edad aproximada de 4 meses y un peso \bar{X} de 300 g.

Tanto las ratas WKy como SHR son procedentes del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM las cuales fueron almacenadas dentro de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán con las condiciones acordes a su especie decretadas en la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio y la NOM-062-ZOO-1999. Su alimentación consistió en una dieta balanceada de nutricubos estandarizados y paletizados para roedores de la marca Labdiet® Rodent Diet 5001 en un aproximado de 20 g por día y agua a saciedad; la HTA de las SHR se corroboró con la toma de presión por triplicado durante 7 días.

Soluciones.

- Solución de Tratamiento farmacológico.
 - Solución Tween 80.
- Solución para conteo celular.
 - Solución de Wright.
- Soluciones de Reactividad Vascular
 - Solución de Krebs.
 - Solución stock de angiotensina II.
 - Solución stock de fenilefrina.
 - Solución stock de acetilcolina

Reactivos

- Tratamiento farmacológico.
 - Hidroclorotiazida.
 - Captopril.
 - Losartán.
- Conteo celular en frotis sanguíneo.
 - Wright.
 - Metanol.
 - Buffer de fosfatos.
- Extracción de RNA.
 - TRIzol.
 - Cloroformo.
 - Isopropanol.
 - Etanol.
 - Agua para PCR
 - Kit extracción en columna.
- Realización de *qRT*- PCR.
 - EVA Green Master Mix.
 - Agua para PCR.
- Evaluación de Reactividad Vascular.
 - Agua destilada.
 - Agua desionizada.
 - Agua Milli-Q.
 - Éter etílico.
 - Buffer PO₄.
 - Fenilefrina.
 - Angiotensina II.
 - Acetilcolina.
 - NaCl.
 - Dextrosa.
 - NaHCO₃.
 - MgSO₄ • 7 H₂O.
 - KH₂PO₄.
 - CaCl₂ • 2 H₂O.
 - Ca • Na • EDTA.
 - RNAlater.
 - Gas O₂ y CO₂

Preparación de soluciones.

Tween 80.

Solución requerida como vehículo, permite la solubilidad y estabilidad de cada principio activo usado en cada combinación farmacológica; esta emulsión mantiene la formulación en suspensión facilitando así la administración oral de cada combinación.

Para su uso se empleó al 2% a un volumen de 1000 mL. Con una probeta se midieron 20 mL de tween 80 los cuales fueron depositados en un matraz aforado; el tween 80 se fue diluyendo con ayuda de agua bajo constante agitación hasta obtener una solución homogénea. Esta solución preparada rinde para 10 días de experimentación en 2 ratas.

Solución de Krebs.

La solución de Krebs es un buffer que contiene diversos componentes que permiten la estabilidad del tejido mediante el control de la presión osmótica, permitiendo conservarlo en condiciones fisiológicas estables. Para la elaboración de 2 litros de esta solución se deben pesar en orden los siguientes reactivos ubicados en la siguiente tabla.

Tabla 10. Pesaje para preparación de 2 litros de solución de Krebs.

Reactivo	Peso g
NaCl	13.8
Dextrosa	4.2
NaHCO ₃	4.2
KCl	0.7
MgSO ₄ • 7 H ₂ O	0.58
KH ₂ PO ₄	0.32
CaCl ₂ • 2 H ₂ O	0.74
Ca • Na • EDTA	0.02

El siguiente paso consiste en ir diluyendo cada reactivo con agua destilada en un vaso de precipitado (a un volumen no mayor de 75 mL) e irlos añadiendo al matraz aforado, todo este procedimiento se realiza siempre bajo constante agitación para la solubilización de cada sal.

Las últimas dos sales (CaCl₂ • 2 H₂O y Ca • Na • EDTA) se pesan y disuelven en conjunto para finalmente ser añadidas al mismo matraz aforado donde yacen los demás reactivos.

Stock de angiotensina II, fenilefrina y acetilcolina.

La preparación de soluciones stock de estos reactivos nos permite realizar sistemas que contengan una menor concentración del vasoactivo (vasoconstrictor o vasodilatador) útiles para la realización de curvas dosis - respuesta permitiendo determinar la reactividad vascular del anillo de aorta torácica del modelo experimental.

Tabla 11. Vasoactivos utilizados para la evaluación de la reactividad vascular.

Reactivo	Pesar	Diluir	Concentración [M]
Angiotensina II	0.0010 g	1 mL	1×10^{-3}
Fenilefrina	0.0016 g	1 mL	1×10^{-2}
Acetilcolina	0.0018 g	1 mL	1×10^{-2}

En un vial se pesa la cantidad de reactivo requerido para cada stock con ayuda de la balanza analítica, una vez pesado el reactivo se diluye en 1 mL de disolvente.

Para angiotensina II y acetilcolina por ser de naturaleza peptídica se diluyen en agua desionizada y desmineralizada (Milli-Q) la cual evita su degradación; el reactivo restante (Fenilefrina) será diluido en agua destilada, todo el procedimiento se realiza en constante refrigeración (4° C) para evitar la degradación de los vasoactivos.

Reactivo de Wright.

El colorante de Wright es utilizado para la diferenciación morfológica de las células sanguíneas debido a que produce múltiples coloraciones permitiendo el contraste de sus distintos componentes cuando son examinadas bajo el microscopio.

Para preparar 100 ml se pesan en la balanza 0.40 g del colorante, que después son disueltos en 75 mL de metanol bajo agitación; una vez disuelto el colorante se adiciona el volumen restante de metanol, previamente calentado a baño maría.

Una vez homogeneizada la solución se filtra con ayuda de un embudo cubierto con papel filtro en un frasco ámbar. Para favorecer la “madurez” del colorante se debe preparar con un mes de anticipación y debe agitarse perfectamente antes de su manejo.

Equipos

Equipos de medición.

- Equipo SPAM (*Instituto Nacional de Cardiología, México*).
- Transductor isométrico BIOPACTM-100 (*BIOPAC, California: USA*).
- Epoch BIOTEK (*Agilent Technologies, Santa Clara: USA*).
- Termociclador Mx3005P (*Agilent Technologies, Santa Clara: USA*).
- Termociclador MULTIGENE MINI TC-020-24 (*Labnet, New Jersey: USA*).

Equipos de transducción de datos.

- MP-100A-CE BIOPAC Systems. (*BIOPAC, California: USA*).

Equipo de Laboratorio

- Centrifuga.
- Microcentrífuga refrigerada.
- Balanza granataria.
- Balanza analítica.
- Baño recirculación.
- Agitador magnético.
- Ultracongelador.
- Cámaras para tejido.
- Matraz volumétrico de 1000 mL
- Vasos PP. de 50, 100 y 200 mL
- Micropipetas 0.5, 50, 200, 500 μ L
- Equipo de cirugía.
- Viales ámbar con rosca.
- Campana de microbiología.

Software.

- Programa SIEVART-1.
- Acknowledge software 3.9.0.
- Programa Epoch Gen5 2.01.
- Programa PCR Mx3005P v4.10.
- Graphpad v 8.0.1.
- Programa Primer-BLAST.
- Programa Nucleotide Database.
- Paquetería Microsoft office 2022.

Diseño de la investigación

Lotes experimentales

Se organizo en 4 grupos de 6 ratas macho cada uno, fueron planeados por el método *culebra japonesa*, que considera el peso de cada animal; se distribuyeron verificando que no existiera una variación de ± 10 gramos entre lotes. A partir de la 2° semana de experimentación cada lote fue sometido a un tratamiento que se administró diariamente durante 7 días de forma oral; evaluando el efecto de los fármacos comúnmente utilizados para el control de la PA.

Tabla 12. Formación de Lotes Experimentales.

Lote	Modelo	X Peso (g)	Combinación	Tratamiento	Dosis (mg / día)	Abreviatura
1	WKy	312.16	Control (-)	Vehículo	---	WKy
2	SHR	304.16	Control (+)	Vehículo	---	SHR
3	SHR	310.33	IECA + Diurético	Captopril	10	SHR C-H
				Hidroclorotiazida	6.6	
4	SHR	308.16	ARA + Diurético	Losartán	10	SHR L-H
				Hidroclorotiazida	6.6	

Medición de la PA y FC

Los valores de PAS, PAD y FC evaluados en cada lote fueron determinados de forma no invasiva mediante la técnica de *Tail-Cuff* el cual permite mediciones fiables y repetidas en un mismo animal; siempre y cuando las condiciones durante la medición sean controladas.

El método no invasivo está basado en la pletismografía, requiere del uso de un brazalete equipado con una bomba de insuflación y un microprocesador que permita detectar los cambios de presión generados al disminuir la obstrucción del flujo sanguíneo, y así distinguir la primera aparición del pulso cardíaco hasta una vez igualada la presión generada entre la bomba y la PA del animal. La evaluación de la PA se obtuvo por el uso del equipo SPAM (*Instituto Nacional de Cardiología, México*) el cual traduce la señal enviada por el microprocesador mediante la detección del ión Fe^{2+} presente en la hemoglobina.

Se llevó a cabo la lectura por triplicado en cada uno de los animales obteniendo un promedio como resultado; la evaluación fue en 3 fases diferentes: Pre-administración del tratamiento, durante la administración y al finalizar el tratamiento. Estas evaluaciones se realizaron por la mañana para obtener mejores resultados y procurando que estén lo menos estresados.

Cabe señalar que los animales se ubican dentro de un cepo el cual solo expone su cola para la medición; debe ser metálico y con calefacción que mantenga una temperatura de 37°C; es importante ya que por convección se favorece la vasodilatación periférica permitiendo una adecuada valoración. La lectura se realizó usando el programa informático *SIEVART-1*, que muestra un panel de lectura con 3 canales disponibles y comandos.

Tabla 13. Panel del programa *SIEVART-1*.

Canales Activos	C1 (VERDE)	Medición de pulso	
	C3 (ROJO)	Presión en mm Hg	
	C4 (VIOLETA)	Medición de la PAD	
Comandos	Inicial	F1	Inicio lectura
		F2	Revisar lectura
		F3	Salvar lectura
		F4	Cargar archivo de lectura
		ESC	Terminar lectura
		BARRA	Continuar lectura
		P	Pausar lectura
		F1	Subir canal
		F2	Bajar canal
	Selección Comando F2 (Revisar Lectura)	F3	Amplificar canal
		F4	Reducir canal
		F5	Expandir pantalla
		F6	Contraer pantalla
		F7	Suavizar canal
		F9	Medidas de lectura
		ESC	Regresar al menú
		Re Pág	Página siguiente
		Av Pág	Página anterior
	Selección Comando F9 (Medidas)	F4	Medidas manuales
		ENTER	Marcar lectura
		ESC	Regresar al menú

Ya ubicado el animal dentro del cepo metálico se colocó el brazaletes y el microprocesador para iniciar la lectura; para verificar que se han colocado adecuadamente la línea del canal C1 debe ampliar al menos tres veces su tamaño original al iniciar la lectura.

Al conseguir la amplitud deseada se procedió a detener la lectura con la tecla P e inmediatamente con la bomba de insuflación se llevó a una presión de 180 - 200 mm Hg para continuar la lectura. Cuando la presión llegó a 50 mm Hg se presionó ESC para terminar la lectura y para dar comienzo a su revisión oprimiendo la tecla F2.

Para determinar la PAS se debe colocar el cursor en el canal C1 e ir revisando la lectura a modo de encontrar en donde el pulso se mantiene constante en intervalos (elevaciones) a partir de ello la zona de interés se traslapo en el canal C3 obteniendo el valor correspondiente de PAS. Para la PAD se intercaló el canal C4 con el canal C1 buscando en la lectura el punto donde existe una similitud de picos; al encontrarla de igual manera la región obtenida es traslapada con el canal C3 determinando la PAD.

La FC se determinó manualmente mediante la visualización de dos picos de magnitud similar en el canal C1; al encontrarlos se utilizó el comando F9 en donde la opción F4 permite marcar ambos picos y así obtener la lectura de pulso.

Extracción de tejidos de interés

Posterior a la 2ª semana de experimentación para la evaluación de cada tratamiento antihipertensivo en combinación se llevó a cabo la recolección de tejidos de interés; se procedió a sacrificar a cada modelo biológico utilizado; esto se realizó mediante la introducción del animal en una cámara de vidrio saturada en su interior con éter etílico.

Para la conservación de cada tejido estos fueron depositados en hielo y embebidos en el reactivo *RNAlater* el cual protege la degradación del ácido ribonucleico (ARN) a consecuencia de la presencia de RNAsas en el tejido y en el medio.

Continuando con la necropsia, es necesario colocar el cadáver sobre una superficie previamente esterilizada y en una posición decúbito supino; correctamente sujeta. En un inicio se comenzó con un pequeño corte de piel en la región pelviana que permita seguir cercenando por la línea media longitudinal, hasta llegar a la barbilla, lo que posibilita la visualización de las cavidades torácica y abdominal.

Para la apertura de la cavidad torácica se seccionaron las costillas hacia ambos lados del esternón, desde las últimas costillas hasta la entrada del cuello, retirando el triángulo de la caja torácica lo que permite observar los tejidos de interés de esta cavidad: un lóbulo de pulmón; corazón y la aorta torácica.

Se comenzó por la obtención de la sangre total para ello ante la abertura de la caja torácica con una jeringa con vacío se punciona la zona ventricular; se toma alrededor de 4 a 5 mL los cuales fueron depositados rápidamente en un tubo adicionado con EDTA para evitar la coagulación de la muestra sanguínea, esta se rotula y se guarda para su utilización.

En la lobectomía se seccionó una porción del lóbulo de cualquier pulmón, la cual fue llevada a un tubo eppendorf para su posterior conservación. Para la toracolaparotomía (extracción de aorta torácica) es necesario retirar rápidamente todo aquello que impida la correcta visualización de la porción torácica de la aorta; esta debe apreciarse adherida a la columna vertebral, se retiró con tijeras y pinzas de pequeño tamaño teniendo cuidado de no rasgarla.

Una vez extraída fue enjuagada con solución de Krebs y rápidamente limpiada mecánicamente buscando retirar los restos de sangre, tejido perivascular y tejido graso. Al ser requerida en dos metodologías esta fue dividida en 2 segmentos: una parte se llevó a un tubo eppendorf y el otro segmento se dividió en anillos aórticos de un grosor aproximado de 3 mm para la evaluación de la reactividad vascular.

La apertura de la cavidad abdominal se llevó a cabo cortando los músculos abdominales siguiendo la línea media ventral partiendo del esternón hasta el pubis; una vez abierto facilitó la recolección de los órganos de interés; la esplenectomía fue realizada en el cuadrante superior izquierdo traccionando ligeramente el bazo para seccionar los vasos y ligamentos que lo adhieren.

En la extracción de la arteria mesentérica es necesario extraer todo el paquete intestinal, es seccionado a partir del duodeno hasta el colon; una vez separado se enjuaga con solución de Krebs. Para la extracción es necesario ubicar la porción entre el ciego y el colon donde se encuentran las ramificaciones de la arteria; ya ubicada se retiró teniendo cuidado de no rasgar la rama principal; al igual que la aorta torácica es limpiada manualmente de restos de sangre, tejido perivascular y tejido graso.

Curvas dosis - respuesta

Es una herramienta que evalúa la actividad farmacológica combinada utilizada en cada lote experimental, permite identificar alguna modificación en la cantidad o sensibilidad de receptores presentes en el tejido a consecuencia de la terapia o inclusive por la misma etiología hipertensiva; lo que permite evaluar la fuerza de contracción - relajación del MLV.

La aorta torácica requerida en esta metodología no debe de contener restos de otros tejidos pues puede influir en los resultados al agregar los agentes vasoactivos. Además, debe ser tratada rápidamente y sin tanta manipulación mecánica pues corre el riesgo de despolarizarse y morir el tejido. Una vez dividida en anillos de 3 mm de longitud son colocados en cámaras de vidrio con solución de Krebs, las cuales brindan las mejores condiciones al tejido para mantenerlo vivo, entre ellas, oxigenación con gas carbógeno (5% CO₂ y 95% O₂) a una temperatura de 36.5° y pH fisiológico; estas condiciones fueron sometidos cada anillo por 1 hora con lavados cada 15 minutos y a una tensión inicial de 3 g.

Cada anillo se fijó a 2 ganchos de acero inoxidable, uno para fijarlo a la cámara y el otro a un transductor isométrico BIOPACTM-100 (*BIOPAC, California: USA*) el cual estaba conectado a un equipo de adquisición de datos MP-100A-CE BIOPAC Systems (*BIOPAC, California: USA*) y éste al computador que nos muestra por medio del software *AcqKnowledge 3.8.1*. la fuerza de contracción de los anillos sometidos bajo cada vasoactivo.

Evaluación de reactividad vascular

Cada lote experimental se sometió a 3 agentes vasoactivos (angiotensina II, fenilefrina y acetilcolina) de los cuales a partir de un stock se fueron realizando diluciones para obtener diferentes concentraciones de mayor a menor grado de concentración.

Tabla 14. Concentración inicial y final en orden de adición de cada vasoactivo evaluado.

Agente	Vasoactivo	Concentración inicial (M)	Concentración final (M)
Angiotensina II	Vasoconstrictor	10 ⁻⁸	10 ⁻⁴
Fenilefrina	Vasoconstrictor	10 ⁻⁸	10 ⁻⁴
Acetilcolina	Vasodilatador	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁴

Cada curva se realizó por separado donde se comenzó agregando 100 μ L de la solución menos concentrada a cada cámara dejándose esperar 3 min, 2 min y 2 min y medio para angiotensina II (ang II), fenilefrina (fen) y acetilcolina (aCh) respectivamente. Posterior a eso, se agregó la siguiente solución de la misma manera hasta llegar hasta la concentración más concentrada.

Después de cada vasoactivo se esperaron 5 min al término de cada concentración se realizó un lavado para eliminar cualquier interferencia con el próximo vasoactivo una vez concluido se esperan 15 minutos para un segundo lavado con el cual se comienza la evaluación del siguiente vasoactivo.

Conteo celular en frotis sanguíneo

A fin de establecer una valoración de la serie leucocitaria se realizó un frotis de sangre periférica el cual proporcionó información básica del número y morfología de las células sanguíneas de nuestro interés, cuya modificación se puede asociar a procesos inflamatorios dentro del organismo causados por la HTA o para vigilar la respuesta fisiológica al tratamiento farmacológico utilizado en cada lote experimental.

La técnica influye en el espesor del frotis para lograr diferenciar adecuadamente la morfología celular además del tipo de tinción a utilizar; la forma más sencilla de realizar el extendido es colocar una gota en el primer tercio del portaobjetos y con ayuda de otro portaobjetos apoyarse en un ángulo de 45° con el cual dispersaremos la gota de sangre hasta el último tercio del portaobjetos con la misma fuerza y bajo un mismo movimiento.

Al dejarlo secar completamente se le colocara el colorante de Wright dejándolo reposar hasta el momento en que se torne ligeramente desecado momento exacto para aplicar la solución amortiguadora de fosfatos. Se retirará la mezcla del extendido hasta apreciar un tono verde metálico con abundante agua.

Posterior a ello cada frotis fue examinado bajo el microscopio identificando y enumerando cada subpoblación leucocitaria de un total de 100 células que se encuentren (neutrófilo, linfocito, monocito, eosinófilo y basófilo).

Realización de PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR)

Extracción de ARNm

El primer paso para analizar la expresión de genes consiste en extraer el ARNm de los tejidos conservados en RNAlater con anterioridad. Debido a esto, se realizaron 2 técnicas diferentes con el mismo objetivo que se describen a continuación.

Extracción de ARNm con TRIzol (Tiocianato de guanidina)

Para esta técnica, los tejidos que se trabajaron fueron aorta torácica, arteria mesentérica y pulmón. De esta manera, se extrajeron cada muestra de su tubo Eppendorf y se dejó secar cada tejido del excedente de RNAlater tratando de no dejar residuos del compuesto.

A continuación, en un tubo Eppendorf de 1.5 mL se agregó 1 mL del reactivo de TRIzol (*Life technologies, CA, USA*) y se disgregó el tejido por 5 minutos, después se agregó 200 µL de cloroformo al homogenizado mezclándose en vortex por 15 seg. Se dejó reposar 15 minutos a temperatura ambiente permitiendo ver la separación de las fases y se centrifugó a 14,000 rpm a 4° C por 15 min. La fase acuosa se transfirió a otro tubo Eppendorf y se mezcló en vortex durante pocos segundos, más adelante, se añadió 500 µL de isopropanol y se dejó precipitar por 10 minutos a temperatura ambiente.

A continuación, se centrifugó el tubo a 14,000 rpm a 4° C por 15 min; se eliminó el sobrenadante y se lavó la pastilla por triplicado con etanol al 70% y se centrifugó a 14,000 rpm a 4° C por 10 min. Finalmente, se eliminó el sobrenadante y se dejó secar la pastilla a temperatura ambiente por 10 minutos para diluirla con 20 µL de agua PCR.

Extracción de ARNm con EZ-10 DNAaway miniprep kit

El kit de extracción de ARN con EZ-10 DNAaway miniprep (*BIO BASIC, NY: USA*) permite la purificación eficiente del ARN total de muestras a partir de células y tejidos utilizando un formato de columna de centrifugado rápido. El tejido de interés que se utilizó fue el bazo, en donde los primeros pasos de su tratamiento son similares al de extracción por el método de TRIzol, sin embargo, el kit sugiere utilizar de 15 - 30 mg del tejido; por lo que se seccionó y peso el órgano en ese rango con ayuda de una balanza analítica.

La técnica comienza por colocar el órgano en un tubo Eppendorf de 1.5 mL; al que se añadió 350 µL de buffer de lisis-DR y con ayuda de unas tijeras se disgregó el tejido para después mezclar en vortex y esperar 5 minutos a temperatura ambiente.

Seguidamente se colocó una columna eliminadora de gDNA en un tubo colector de 2 mL y se transfirió el homogenizado a la columna, se mantuvo en reposo por 1 min y después se centrifugó a 9748 rpm a temperatura ambiente por 1 min.

El eluyente se mandó hacia un nuevo tubo libre de RNAsas, se le añadió 250 µL de etanol y se mezcló en vortex por unos segundos. Al mismo tiempo se colocó una columna RNA EZ-10 en un tubo colector y se transfirió el eluyente del tubo libre de RNAsas a la columna RNA EZ-10 para su posterior centrifugación a 9748 rpm a temperatura ambiente por 1 min.

Luego se colocó la columna RNA EZ-10 en el tubo colector y se le añadió 500 µL de solución GT, se mantuvo en reposo 1 minuto y se centrifugó a 9748 rpm a temperatura ambiente por 1 min para desechar el eluyente. Más adelante se añadió 500 µL de solución NT a la columna, se mantuvo a temperatura ambiente por 1 minuto y se centrifugó a 9748 rpm a temperatura ambiente por 1 min para de igual manera desechar el eluyente.

A continuación, se colocó la columna en el tubo colector y se centrifugó a 9748 rpm a temperatura ambiente por 2 min, se transfirió la columna en un nuevo tubo libre de RNAsas y se dejó abierto hasta que haya evaporado completamente el etanol en un tiempo alrededor de 3 - 5 min. Finalmente, se añadió 30 - 50 µL de agua de PCR, se mantuvo a temperatura ambiente por 2 min y se centrifugó a 9,000 g por 2 min.

Retrotranscripción a ADNc (rt-PCR)

El siguiente paso consiste en convertir el ARNm de las muestras a ADNc con la ayuda de un kit denominado Enhanced Avian First Strand Synthesis (SIGMA, Missouri: USA), el cual utiliza una transcriptasa reversa de un virus de mieloblastosis aviar (eAMV-RT) altamente purificado capaz de transcribir una gran producción de ADNc a partir de ARN total.

En la tabla número 15 se muestran los reactivos que se utilizaron, así como el volumen y concentración final para cada una de las reacciones de rt-PCR.

Tabla 15. *Reacción 1 para inicio de retrotranscripción.*

Reactivo	Volumen	Concentración Final
RNA	2 μ L	0.005 - 0.25 μ g / μ L
Mix Desoxinucleótidos	1 μ L	500 μ M
Oligo (dT)	1 μ L	3.5 μ M
Agua PCR	6 μ L	---
10 μ L de Volumen Total		

Todos los componentes se añadieron en tubos seriados de 8 para PCR hasta llegar a un volumen de 10 μ L en cada reacción. Posteriormente se colocaron en el termociclador MULTIGENE MINI TC-020-24 (*Labnet, New Jersey: USA*) el cual los mantuvo a una temperatura de 70 C° por un tiempo de 10 minutos.

Más adelante, se agregaron los reactivos de la tabla número 16, los cuales son requeridos para la segunda parte de la reacción, esto fue agregado a cada uno de los tubos de reacción.

Tabla 16. *Reacción 2 para retrotranscripción.*

Reactivo	Volumen	Concentración Final
Buffer 10x	2 μ L	1X
RT aviar	1 μ L	1 unidad / μ L
Inhibidor de RNAsas	1 μ L	1 unidad / μ L
Agua PCR	6 μ L	---
20 μ L de Volumen Total		

Al agregar los reactivos restantes de la rt-PCR en cada tubo para PCR, se volvieron a colocar en el termociclador MULTIGENE MINI TC-020-24 (*Labnet, New Jersey: USA*) manteniéndolos a una temperatura de 65 C° por 50 minutos.

Nuevamente con ayuda del espectrofotómetro de microplacas Epoch BIOTEK (*Agilent Technologies, Santa Clara: USA*) nos permite conocer la calidad y concentración de nuestro ADNc que se observa en la tabla número 32.

Cuantificación de la concentración de ARNm y ADNc.

Ambos métodos permitieron extraer el ARNm de las muestras que junto con ayuda del espectrofotómetro de microplacas Epoch BIOTEK (*Agilent Technologies, Santa Clara: USA*) nos ayudó a conocer su concentración (*ver capítulo Cuantificación de la concentración de ARNm y ADNc*) que se puede ver en el anexo de la tabla número 31 y 32.

Para la evaluación de la concentración y pureza de cada muestra de ácido nucleico (ARNm / ADNc) se realizó mediante un análisis espectrofotométrico en la región UV/VIS. Esto se basa en la capacidad de absorbancia de cada compuesto: una parte de la luz ultravioleta pasará y otra será absorbida por el ADN / ARN, cuanta más luz absorbe la muestra, mayor será la concentración de ácido nucleico en la muestra.

La cuantificación de cada compuesto se realizó por duplicado en el espectrofotómetro de microplacas Epoch BIOTEK (*Agilent Technologies, Santa Clara: USA*); la información recopilada de cada lectura se procesó con la interfaz del software *Gen5*. Para ello se aplicaron 2 μ L de muestra en cada pocillo de la placa y se realizó la lectura a 260 y 280 nm, para medir ácidos nucleicos y proteínas contenidas respectivamente.

En cuanto a la evaluación de la pureza de cada ácido nucleico obtenido esto se llevó a cabo por medio del cociente de la relación de absorbancias A260/280 el cual nos marca que se considera un ácido nucleico de pureza óptima tiene un ratio en torno 1.6 - 2.2; un ratio menor de 1.8 se relaciona con la presencia de contaminantes con los cuales podría comprometerse su funcionalidad.

Tabla 17. Relación de absorbancias 260 / 280.

Parámetro	Rango	Criterio
260/280	1.8 - 2.0	Ácido Nucleico de pureza óptima
	> 1.6	Ácido Nucleico de pureza aceptable
	< 1.6	Contaminación con compuestos aromáticos

Determinación de primers.

El análisis de primers nos permite determinar la especificidad de la secuencia a amplificar; en este proyecto realizamos la amplificación de genes de enzimas del SRAA y de citocinas pro y anti inflamatorias que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la HTA; pudiendo modular la respuesta inflamatoria local y la estabilidad de receptores que sufran alguna modificación en cuanto a su expresión en los tejidos seleccionados.

Selección de primers.

La presente selección de primers para este protocolo se obtuvieron de Ramírez D.A. (2019): *“Determinación de citocinas proinflamatorias en hipertensión arterial bajo tratamiento con Nebivolol-Lisinopril y Nebivolol-Valsartán”* para el gen de IL-10 y Lezama-Martínez D. (2015): *“Determinación del efecto del [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] en la expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina y Enzima Convertidora de Angiotensina 2 en SHR”* para los genes de GAPDH, ECA y ECA II.

GAPDH

Enzima constitutiva presente en cualquier tejido del organismo; la cual es capaz de desempeñar diferentes funciones, siendo su principal función la producción de energía celular. (125)

Los primers empleados amplifican una región altamente conservada del gen GAPDH, con lo cual se verificó las condiciones del ADNc para realizar el análisis por *qRT-PCR*; además de que fue evaluada en cada lote experimental para normalizar la expresión relativa de cada gen definido en este protocolo experimental.

IL-1 β

Citocina principal en la regulación de la expresión de varios genes implicados en diversos procesos inflamatorios; juega un papel importante en diversas enfermedades inflamatorias, incluido los principios de HTA. La inducción sostenida de IL-1 β aumenta la intensidad de la respuesta inflamatoria y crea un microambiente inflamatorio en beneficio de la iniciación y/o promoción de la fase crónica. La cantidad de IL-1 β secretada al microambiente se regula a nivel de ARN mensajero (ARNm). (126)

TNF- α

Posee un papel determinante en el inicio, progresión, riesgo y gravedad del proceso inflamatorio; se ha relacionado de manera crítica con la patogénesis de diversas enfermedades crónicas inflamatorias, incluyendo enfermedades cardiovasculares.

Al ser una potente citocina pleiotrópica con múltiples funciones celulares puede regular diversos eventos biológicos fundamentales celulares, tales como la activación de los leucocitos, la liberación de diversas citocinas y quimiocinas por medio de la activación de factores transcripcionales (NF- κ B), y la producción de ROS y NOS pudiendo promover la disfunción endotelial interrumpiendo la circulación micro y macrovascular. (127)

IL-10

Entre las citocinas antiinflamatorias, la IL-10 es capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por distintos linajes leucocitarios (Macrófagos y Células T activadas) así como otras funciones inflamatorias de estas células.

Esto lo logra a través de la inhibición de factores de transcripción (NF- κ B o STAT) mediante el aumento de la degradación del ARNm de dichas moléculas; dando como resultado una reducción de la síntesis de interleucinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, factores de crecimiento y quimiotácticos de células del sistema inmunológico que limita la respuesta inflamatoria local en los vasos. (128)

TGF- β

Es una citocina induce procesos celulares como proliferación, la apoptosis, hematopoyesis, migración, adhesión, la producción de proteínas de la MEC y la organización del citoesqueleto; por sus actividades multifuncionales y dependientes del medio e interacción con células vasculares e inmunológicas; considerada como una citocina inmunomoduladora.

Bajo condiciones que perturben funcionalmente su señalización, debido a estrés oxidativo, alteraciones genéticas puntuales llegando a generar síndromes vasculares específicos, incluidos la expresión de factores de crecimiento, como PDGF, resultando una proliferación anormal del endotelio descrito en patologías cardiovasculares incluida la hipertensión arterial pulmonar. (129)

ECA

Como se habló anteriormente, el SRAA juega un papel para la regulación de la PA, se sabe que una de sus principales enzimas es la ECA, en condiciones hipertensivas los niveles circulantes de ECA se hallan aumentados pudiendo ser un mecanismo común para el aumento de la PA. Esto es dado ya que la presencia de ECA genera ang II, el potente vasoconstrictor que conlleva a una diversidad de acciones. Además, ECA participa en la degradación de otros péptidos tales como bradisininas; esta enzima degrada los péptidos vasodilatadores a su forma inactiva BK-(1-7) y BK-(1-5); teniendo un papel doble, promoviendo la producción de ang II y a su vez inactivando a las cininas. (9, 130)

ECA II

En general esta enzima del SRAA se expresa en todos los tejidos de interés de este proyecto; tiene como función principal mantener el equilibrio entre los efectos vasoconstrictores, proinflamatorios, proliferativos, profibróticos y oxidantes resultantes de la unión de ang II a los receptores AT1 teniendo funciones de tipo vasodilatador y antiproliferativo.

A raíz de la pandemia ocasionada por SARS-CoV-2 se han publicado distintos estudios sobre los posibles efectos benéficos que podría tener la ECA II a nivel cardiovascular, renal y pulmonar; en particular la generación de Ang 1-7 desencadena efectos protectores contrarreguladores. También observaron que la evolución de infección por SARS-CoV-2 y de enfermedades como HTA eran peor si se producía un descenso en la expresión de ECA II, como sucedía la HTA pulmonar pues favorece la progresión de procesos inflamatorios y trombóticos desencadenados por la hiperactividad local de ang II. (131, 132)

Análisis in silico de primers.

El análisis fue realizado mediante los softwares del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (*NCBI*); en específico, la obtención de cada gen de interés fue de la especie *Rattus norvegicus* utilizando el programa Nucleotide Database y finalmente, se determinó la especificidad de cada primer de acuerdo con los valores de identidad (Ident) y E-Value presentados en el programa de *Primer-BLAST*. El realizar este tipo de análisis favorece la tasa de éxito de la *qRT-PCR* de nuestras muestras; siendo nuestro punto de partida para la elección de la temperatura de fusión óptima de cada amplicón de cada gen de interés.

Tabla 18. *Tamaño del Gen / producto del gen a amplificar.*

Gen	Tamaño Gen (Pb)	Tamaño amplicón (Pb)
GAPDH	1306	207
ECA II	3268	281
TNF- α	1687	118
IL-1 β	1339	337
IL-10	682	352
TGF- β	1482	103
ECA I	4142	442

Se muestra el amplicón resultante de cada primer para cada gen a evaluar; el gen de mayor peso es el de ECA mientras que el de menor peso es IL-10; es similar al peso de los amplicones, el más grande es ECA y el menor TGF- β .

Tabla 19. *Especificaciones de cada primer utilizado.*

Primer	Secuencia (5' \rightarrow 3')	LP	Tm	IP	FP
GAPDH F	AGACAGCCGCATCTTCTTGT	20	59.68	28	47
GAPDH R	CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT	20	59.46	234	215
ECA II F	GGAGAATGCCCAAAGATGA	20	55.69	215	234
ECA II R	CGTCCAATCCTGGTTCAAGT	20	57.81	495	476
TNF- α F	CACCACGCTCTTCTGTCTACT	21	59.46	276	296
TNF- α R	AGATGATCTGAGTGTGAGGGTC	22	58.97	393	372
IL-1 β F	GAGGCTGACAGACCCCAAAGA	22	62.20	126	147
IL-1 β R	GCACGAGGCATTTTTGTTGTTCA	23	61.28	462	440
IL-10 F	CAATAACTGCACCCACTTCC	20	56.70	82	101
IL-10 R	ATTCTTCACCTGCTCCACTGC	21	60.61	433	413
TGF- β F	TTGCCCTCTACAACCAACACAA	22	60.36	1164	1185
TGF- β R	GGCTTGCGACCCACGTAGTA	20	62.22	1266	1247
ECA I F	GCCACATCCAGTATTTTCATGCAGT	24	61.70	3013	3036
ECA I R	AACTGGAAGTGGATGATGAAGCTGA	25	62.27	3454	3430

F: Forward, R: Reverse, LP: Longitud de Primer Pb, Tm: Temperatura de fusión, IP: Inicio primer, FP: Final primer.

Evaluación de la expresión de ADNc por *qRT-PCR*.

Una vez obtenido el ADNc por medio de la retrotranscripción, es posible evaluar la expresión de los genes de interés por la técnica de *qRT-PCR*. El principio de esta técnica se basa en una reacción enzimática *in vitro* que amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN durante varios ciclos repetidos.

La *qRT-PCR* se diferencia de la PCR convencional en varios puntos, sin embargo, el más importante es que nos permite saber cuánto hay de cada gen estudiado. Esto lo logra basándose en el uso de moléculas intercalantes que tienen afinidad por el ADN de doble cadena y que al ser oxidados generan una señal fluorescente.

Esta fluorescencia emitida es capturada en la etapa de extensión de cada ciclo y es proporcional al número de copias de ADN obtenidas en donde el reportero más usado para estos fines se llama SYBR Green. (133) Para este proyecto de investigación se utilizó el kit Forget-Me-Not EvaGreen qPCR Máster Mix, (*Biotium, CA, USA*) en donde se siguió la metodología establecida que se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 20. Reactivos requeridos para *qRT-PCR*.

Reactivo	Volumen	Concentración Final
qPCR Máster Mix	10 μ L	1x
Primer forward	1 μ L	0.1 - 0.5 μ M
Primer reverse	1 μ L	0.1 - 0.5 μ M
ADN	3 μ L	50 pg - 50 ng
Agua PCR	5 μ L	---
20 μ L de Volumen Total		

Cada reacción se llevó a un volumen de 20 μ L en total contenidos en tubos para PCR de tiras de 8 y se procedió a utilizar un termociclador Mx3005P (*Agilent Technologies, Santa Clara: USA*) el cual tiene la capacidad de mantener los tubos a diferentes temperaturas de desnaturalización, hibridación y extensión, y que los datos recopilados son analizados con ayuda del software *PCR Mx3005P v4.10* instalado en un ordenador.

Tabla 21. Temperatura de alineamiento de cada gen evaluado.

Gen de interés	Temperatura de alineamiento (C°)
ECA	58
ECA II	56
IL-1b	64
IL-10	57
TGF-b	64
TNF-a	59

Apoyándonos de los valores de Tm in silico de cada primer, se realizaron distintas reacciones para verificar cual era la temperatura de hibridación; el número adecuado de ciclos y las especificaciones con las cuales la Taq Polimerasa generaba un mayor rendimiento, observados en la tabla número 21. Con estos valores, se establecieron las condiciones que permitieron la amplificación de los genes evaluados. Véase *ilustración 33*.

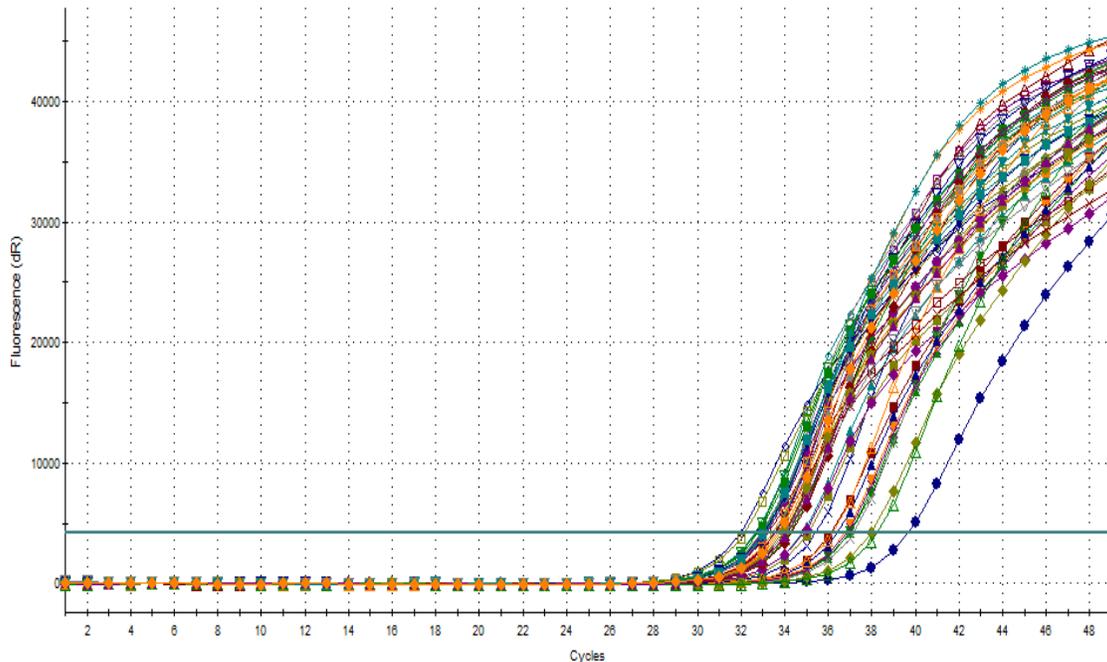


Ilustración 33. Curva de amplificación TNF- α .

Ilustración obtenida de software PCR Mx3005P v4.10

La única desventaja de utilizar el *EVA Green* es que puede unirse a cualquier molécula de ADN de doble cadena, incluyendo dímeros de primers. Muchos laboratorios, para evitar esta situación, optimizan sus reacciones realizando una curva de disociación al final de la reacción, cuya función es la de evaluar si se formó un producto único o si hay presencia de dímeros de primer, véase Ilustración número 34. (133)

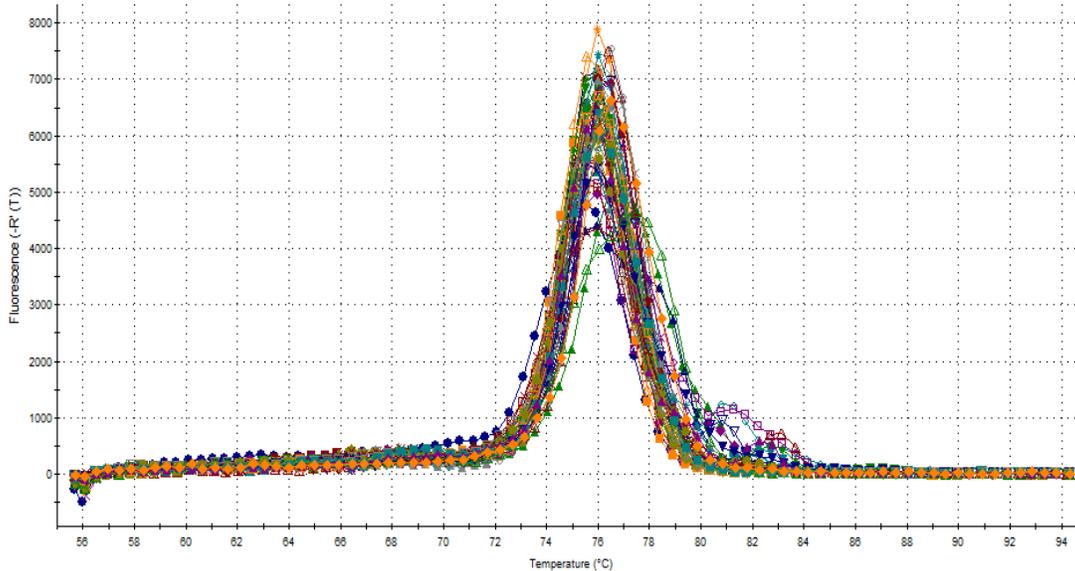


Ilustración 34. Curva de disociación TNF- α .

Ilustración obtenida de software PCR Mx3005P v4.10

Análisis matemático Δ Ct.

Cuando se evalúan los cambios en la expresión de genes en distintos tratamientos se emplea un tipo de cuantificación relativa que se basa en los niveles de ARN comparados con un gen de referencia que no cambia su expresión; en este caso se utilizó el gen *GAPDH*.

Otro punto importante que se debe tener en cuenta es el de definir el Ct o ciclo de cuantificación, ya que se refiere al número de ciclos en la que la señal fluorescente cruza la línea del umbral de detección, y determina el número de ciclos en que la prueba es capaz de identificar la presencia del gen de interés. Dicho lo anterior, se enumerará paso a paso el procedimiento para realizar el análisis matemático:

1. Calcular Δ Ct: $\Delta Ct = Ct \text{ gen interés} - Ct \text{ gen housekeeping}$
2. Calcular el **promedio de Δ Ct** del lote control (+)
3. Calcular $\Delta\Delta$ Ct: $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct - \text{Promedio de } \Delta Ct$
4. Calcular $2^{-\Delta\Delta Ct}$: $2^{-\Delta\Delta Ct} = \text{Cuantificación relativa del gen de interés}$

Análisis estadístico

Medición de PAS, PAD y FC

De cada determinación se tomó el promedio (\bar{X}) y medidas de dispersión (S y SE) apoyados del programa *Excel 2022, Microsoft Office*. Con estos valores se hizo el análisis de varianza (ANOVA) de 2 vías del software *GraphPad Prism v 8.0.1, Dotmatics*. Esto permitió realizar 2 análisis estadísticos post hoc: *Dunnnett* para el análisis grupal y *Tukey* para el análisis temporal, donde las diferencias estadísticamente significativas son con valores de $p < 0.05$.

Conteo celular en frotis sanguíneo

Del conteo de cada subpoblación celular se tomó \bar{X} , S y SE para el análisis de varianza (ANOVA) de 2 vías, *GraphPad Prism v 8.0.1*. Se empleo el análisis de *Dunnnett* para el análisis grupal de datos en donde las diferencias significativas son los valores de $p < 0.05$.

Curvas dosis - respuesta

El \bar{X} , S y SE de la tensión (g) generada en cada lote fue utilizado en el análisis de varianza (ANOVA) de 2 vías, *GraphPad Prism v 8.0.1*. Se utilizo la prueba de Tukey para el análisis grupal en donde las diferencias significativas son con valores de $p < 0.05$.

Efecto máximo (E_{MAX}) y Concentración efectiva 50 (EC_{50})

Con los resultados de las curvas dosis respuesta y del programa *GraphPad Prism v 8.0.1* se obtuvieron valores de E_{MAX} y EC_{50} junto con su cifra de SE. Posteriormente se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de 1 vía empleando la prueba de Sidak y Tukey para E_{MAX} y EC_{50} respectivamente empleando la diferencia significativa con valores de $p < 0.05$.

Análisis Estadístico de *qRT-PCR*

Con los valores de $2^{-\Delta\Delta Ct}$ proveniente de cada tejido y de la expresión relativa del gen de interés se tomó el \bar{X} , S y SE para realizar un análisis de varianza (ANOVA) de 2 vías del software *GraphPad Prism v 8.0.1*; se empleó la prueba *post hoc* de Tukey para encontrar las diferencias significativas con valores de $p < 0.05$.

8. Resultados Experimentales.

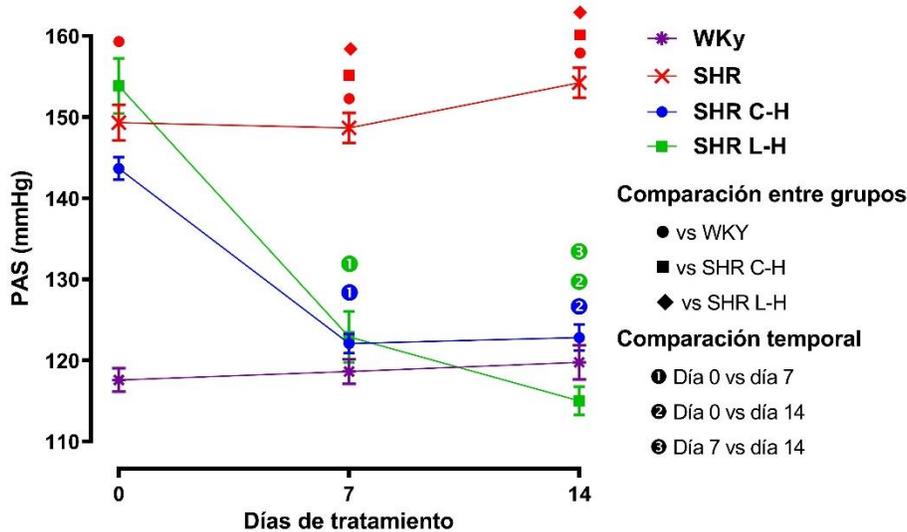
Las diferencias significativas (DS) al realizar el ANOVA de las pruebas de rango *post hoc* de todos los valores experimentales son expresadas mediante símbolos en cada una de las gráficas. En la tabla número 22 se muestra la identificación de cada lote experimental.

Tabla 22. Coloración de cada lote.

Color	Lote Experimental
■ (Púrpura)	WKy
■ (Rojo)	SHR
■ (Azul)	SHR C-H
■ (Verde)	SHR L-H

Medición de PAS, PAD y FC.

Gráfica 3. Modificación temporal de PAS en grupos control y tratamientos antihipertensivos.

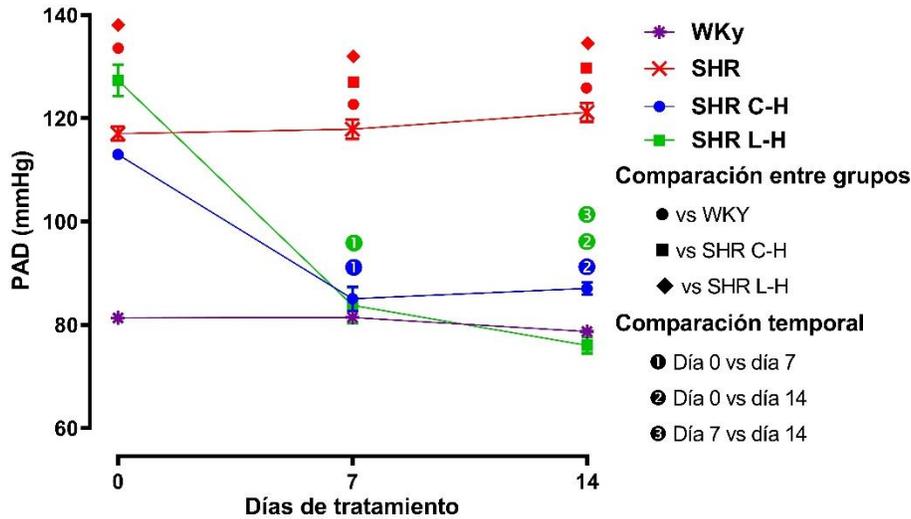


ANOVA de dos vías: Dunnett (grupal) $p < 0.05$ vs SHR Tukey (temporal) $p < 0.05$ vs Día n

En la gráfica no. 3 se encuentra sobre el eje de las ordenadas los valores de PAS en mm Hg contra el tiempo de tratamiento en el eje de las abscisas que fueron exactamente evaluados antes (día 0), durante (día 7) y después (día 14) para cada uno de los lotes experimentales.

Hubo un cambio de PAS a consecuencia del transcurso de cada tratamiento; los lotes controles tuvieron el curso esperado, en cambio los lotes con tratamiento antihipertensivo tuvieron un descenso. El análisis *grupal* indica que existe DS entre el lote SHR vs WKy en el día 0; al transcurso del experimento la diferencia fue en todos los lotes debido a la HTA. En el análisis *temporal* los lotes con tratamiento antihipertensivo comienzan elevados y van disminuyendo conforme el curso del tratamiento siendo notable para el tratamiento con L-H.

Gráfica 4. Modificación temporal de PAD en grupos control y tratamientos antihipertensivos

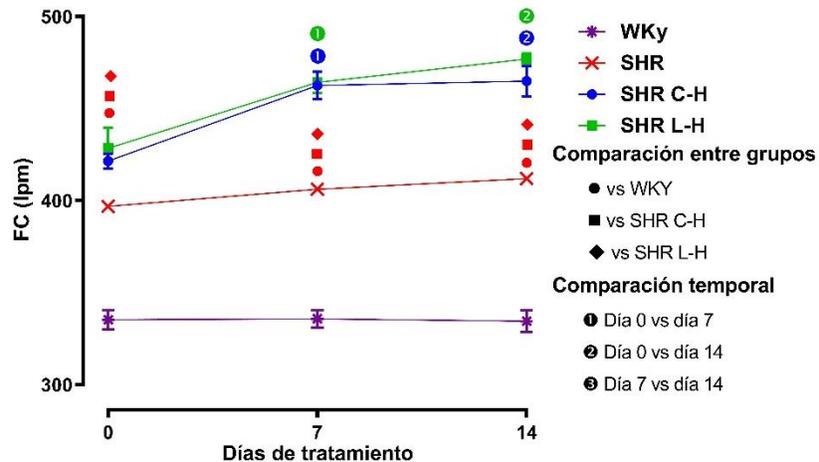


ANOVA de dos vías: Dunnett (grupal) $p < 0.05$ vs SHR Tukey (temporal) $p < 0.05$ vs Día n

En la ordenadas esta la PAD en mm Hg contra el tiempo de tratamiento en el eje de las abscisas que fueron exactamente evaluados antes (día 0), durante (día 7) y después (día 14) para cada uno de los lotes experimentales.

Se aprecia un cambio pues existe DS entre los lotes WKy y SHR-LH vs SHR; además existió un cambio para los tratamientos antihipertensivos mismo que se mantuvo hasta el final.

Gráfica 5. Modificación temporal de FC en grupos control y tratamientos antihipertensivos.



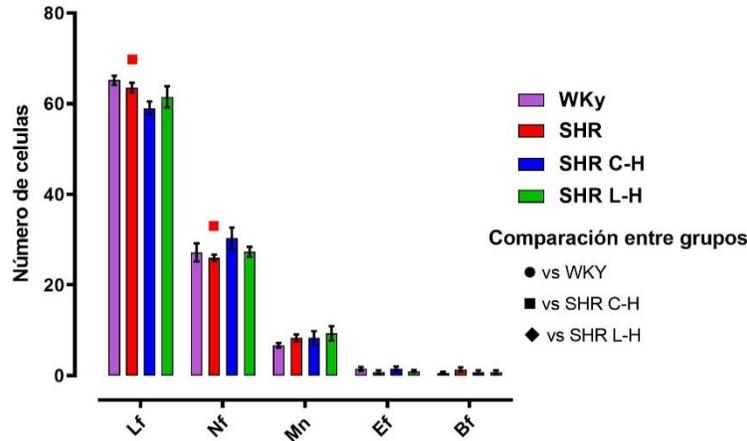
ANOVA de dos vías: Dunnett (grupal) $p < 0.05$ vs SHR Tukey (temporal) $p < 0.05$ vs Día n

La gráfica no. 5 se encuentra sobre el eje de las ordenadas los valores de FC en bpm contra el tiempo de tratamiento en el eje de las abscisas que fueron exactamente evaluados antes (día 0), durante (día 7) y después (día 14).

En cuanto a la medición de la FC, véase gráfica 5, se puede apreciar un incremento de bpm en los lotes con antihipertensivos demostrando la ineficacia de los tratamientos para controlar la FC.

Conteo celular en frotis sanguíneo.

Gráfica 6. Conteo leucocitario diferencial en grupos control y tratamientos antihipertensivos



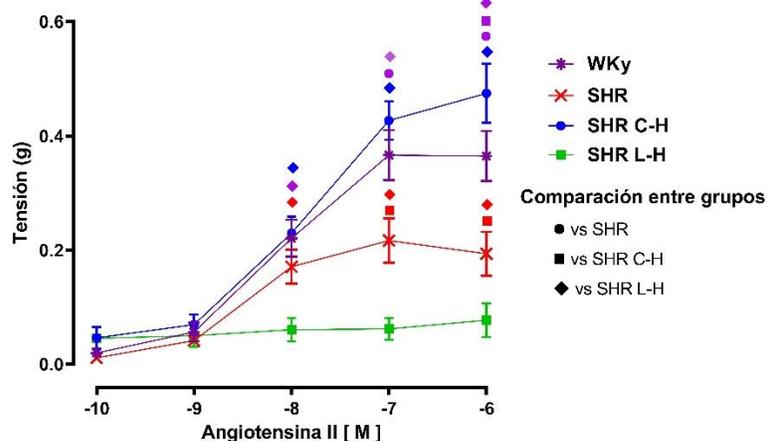
ANOVA de dos vías: Dunnett (grupal) $p < 0.05$ vs SHR

En la gráfica no. 6 se expresa sobre las ordenadas el número de células contra cada subpoblación leucocitaria; Lf: linfocito, Nf: Neutrófilo, Mn: Monocito, Ef: Eosinófilo y Bf: Basófilo evaluado después de cada tratamiento.

En el conteo las subpoblaciones se vieron modificadas; los linfocitos se vieron disminuidos encontrándose DS en el lote de C-H, de igual manera aumento la población de neutrófilos; el tratamiento con L-H tuvo una tendencia a formar un efecto similar, aunque sin DS.

Evaluación de la Reactividad Vascular.

Gráfica 7. Respuesta contráctil a angiotensina II en grupos experimentales al día 14.

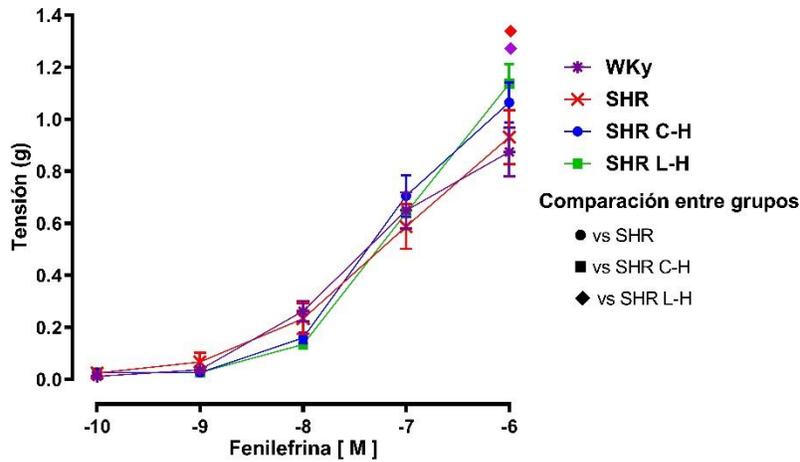


ANOVA de dos vías: Tukey (Temporal) $p < 0.05$ vs SHR

Se muestra sobre el eje de las ordenadas la tensión (g) generada contra cada concentración [M] de angiotensina II en el eje de las abscisas evaluado en anillos aórticos después de cada tratamiento.

El lote SHR L-H tuvo una menor vasoconstricción significativa en comparación con los demás lotes, teniendo en cuenta que SHR C-H fue quien obtuvo mayor vasoconstricción.

Gráfica 8. Respuesta contráctil a fenilefrina en grupos experimentales al día 14.

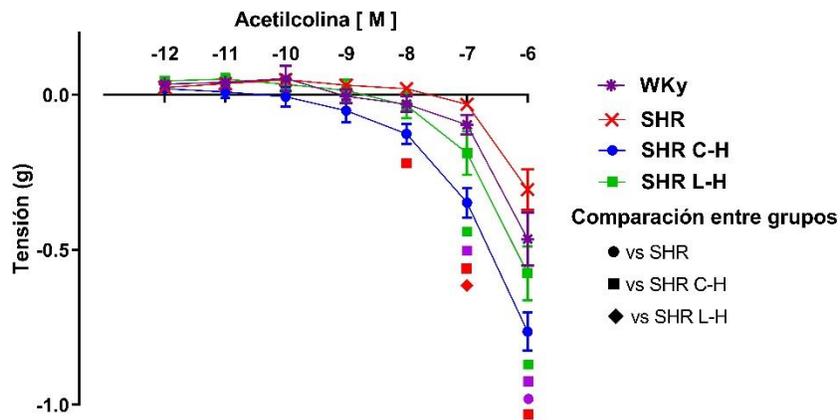


ANOVA de dos vías: Tukey (Temporal) $p < 0.05$ vs SHR

Se muestra sobre el eje de las ordenadas la tensión (g) generada contra cada concentración [M] de fenilefrina en el eje de las abscisas evaluado en anillos aórticos después de cada tratamiento.

En la gráfica 8 la respuesta a fenilefrina se tiene un comportamiento similar en la respuesta vasoconstrictora entre cada lote experimental, aunque el lote L-H tiene DS contra los lotes control.

Gráfica 9. Respuesta contráctil a acetilcolina en grupos experimentales al día 14.



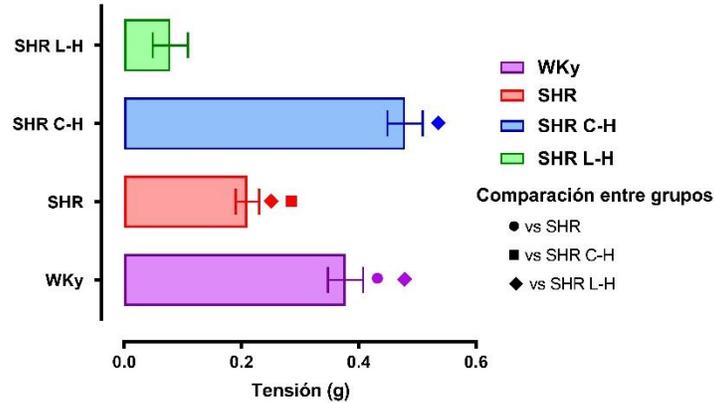
ANOVA de dos vías: Tukey (Temporal) $p < 0.05$ vs SHR

Se muestra sobre el eje de las ordenadas la tensión (g) generada contra cada concentración [M] de acetilcolina en el eje de las abscisas evaluado en anillos aórticos después de cada tratamiento.

En cuanto a la gráfica 9 se aprecia como la tensión decrece conforme va aumentando la concentración de acetilcolina, de manera general, se puede ver el lote con C-H posee una mayor actividad vasodilatadora; presentando una DS vs los demás tratamientos.

Resultados de E_{MAX} y EC_{50}

Gráfica 10. Promedio de E_{MAX} de angiotensina II evaluado en grupos experimentales.

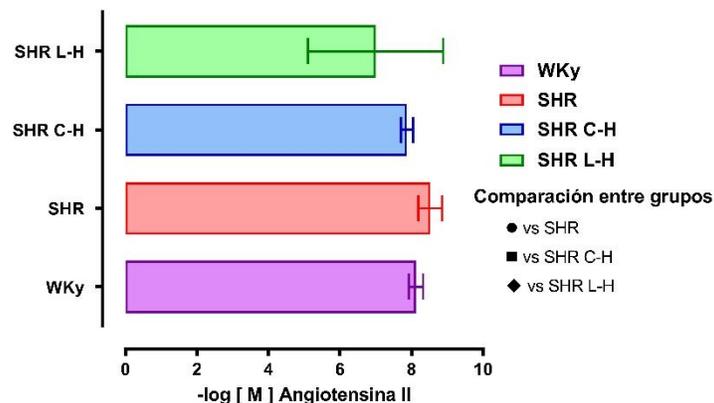


ANOVA de una vía: Sidak (Grupal) $p < 0.05$ vs grupo

Se muestra en el eje de las ordenadas los lotes experimentales evaluados y en el eje de las abscisas se encuentra el efecto máximo generado en forma de tensión (g) para angiotensina II después de cada tratamiento.

La gráfica del efecto generado por angiotensina II demuestra que el lote L-H presenta una menor tensión en comparación con los 3 tratamientos restantes; por otra parte, hay DS entre el efecto generado del lote Wky contra el SHR; mismo que tuvo diferencia comparándolo con el lote C-H.

Gráfica 11. Promedio de EC_{50} para angiotensina II evaluado en grupos experimentales.

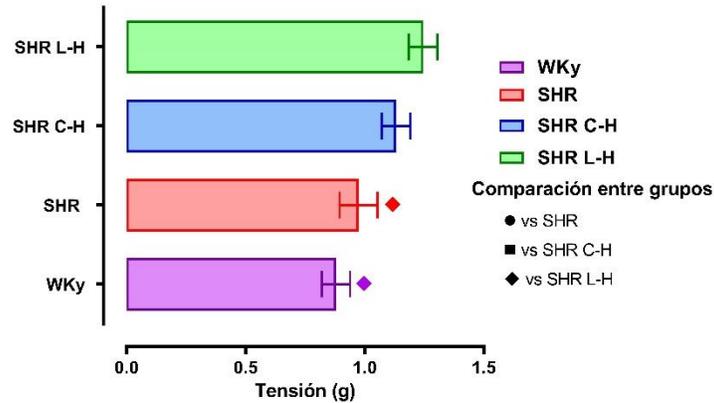


EC_{50} ANOVA de una vía: Tukey (Grupal) $p < 0.05$ vs grupo

Se muestra en las ordenadas cada lote experimental; en el eje de las abscisas se encuentra la concentración de angiotensina II requerida para producir el 50% del efecto vasoconstrictor en cada lote después de cada tratamiento.

En cuanto a la EC_{50} se aprecia que en los tratamientos es requerida una concentración semejante para lograr constreñir la aorta de cada lote; sin embargo, el lote con L-H tiende a requerir una menor concentración para obtener el efecto deseado; el análisis estadístico no encontró DS.

Gráfica 12. Promedio de E_{MAX} de fenilefrina evaluado en grupos experimentales.

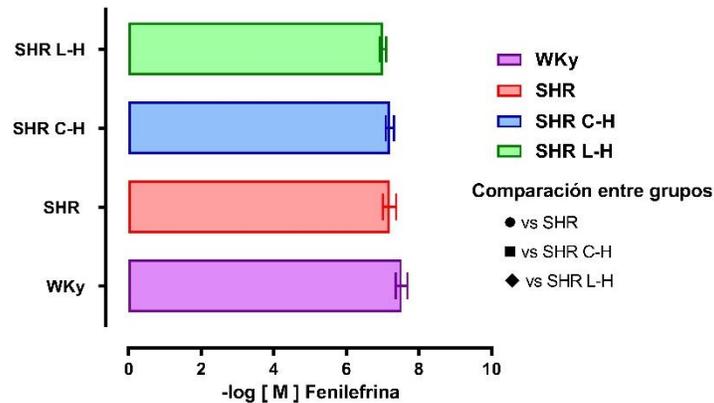


ANOVA de una vía: Sidak (Grupal) $p < 0.05$ vs grupo

Se muestra en el eje de las ordenadas los lotes experimentales evaluados y en el eje de las abscisas se encuentra el efecto máximo generado en forma de tensión (g) para angiotensina II después de cada tratamiento.

Al igual que la gráfica 8 se observa cierta similitud en el efecto constrictor de fenilefrina; no obstante, existe una DS entre los lotes control frente al tratamiento L-H presentando un mayor efecto vasoconstrictor.

Gráfica 13. Promedio de EC_{50} para fenilefrina evaluado en grupos experimentales.

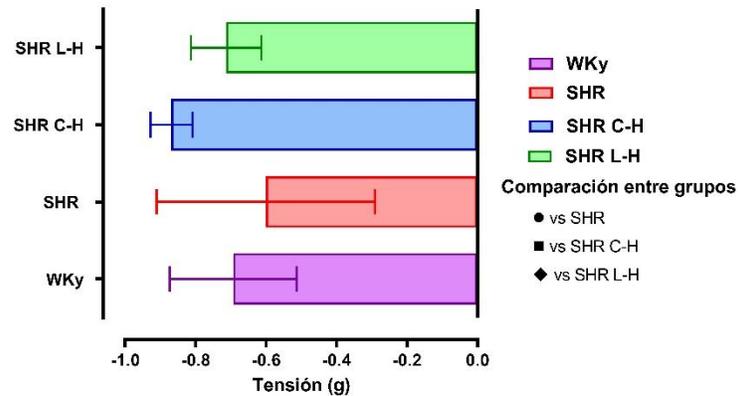


EC50 ANOVA de una vía: Tukey (Grupal) $p < 0.05$ vs grupo

Se muestra en las ordenadas cada lote experimental; en el eje de las abscisas se encuentra la concentración de fenilefrina requerida para producir el 50% del efecto vasoconstrictor en cada lote después de cada tratamiento.

La representación de la EC_{50} calculada para fenilefrina es similar en todos lotes; al realizar el análisis correspondiente no se encontró alguna DS en la evaluación de EC_{50} ; sin embargo, el tratamiento con L-H tiende a requerir una menor concentración para obtener el efecto deseado.

Gráfica 14. Promedio de E_{MAX} de acetilcolina evaluado en grupos experimentales.

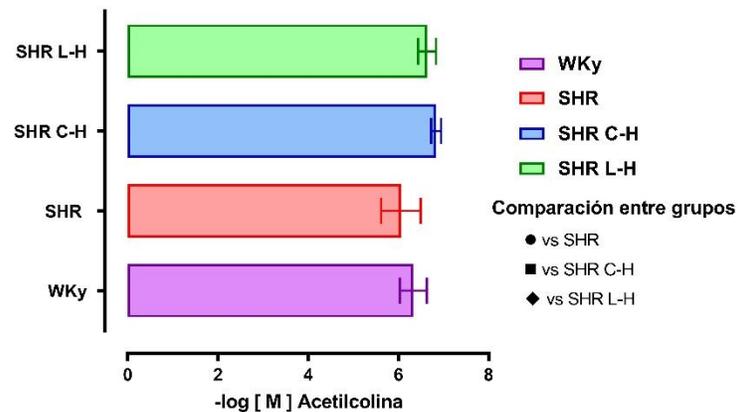


ANOVA de una vía: Sidak (Grupal) $p < 0.05$ vs grupo

Se muestra en el eje de las ordenadas los lotes experimentales evaluados y en el eje de las abscisas se encuentra el efecto máximo generado en forma de tensión (g) para angiotensina II después de cada tratamiento.

El efecto máximo de acetilcolina muestra resultados negativos debido a su efecto dilatador; haciendo el análisis correspondiente no se encontró ninguna DS entre los lotes a pesar de que el tratamiento de C-H tiende a generar un mayor efecto vasodilatador y el SHR un menor efecto.

Gráfica 15. Promedio de EC_{50} para acetilcolina evaluado en grupos experimentales.



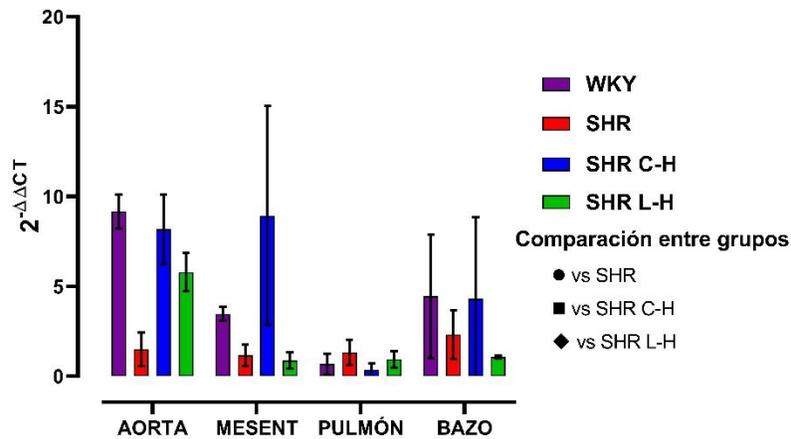
ANOVA de una vía: Tukey (Grupal) $p < 0.05$ vs grupo

Se muestra en las ordenadas cada lote experimental; en el eje de las abscisas se encuentra la concentración de acetilcolina requerida para producir el 50% del efecto vasoconstrictor en cada lote después de cada tratamiento.

La gráfica 15 muestra que la concentración requerida de acetilcolina es similar en cada lote; dado el resultado obtenido se procedió a realizar el análisis estadístico el cual demostró que no existe DS entre cada lote experimental.

Expresión relativa de genes pro y anti inflamatorios.

Gráfica 16. Expresión relativa de $IL-1\beta$ después de cada tratamiento aplicado.

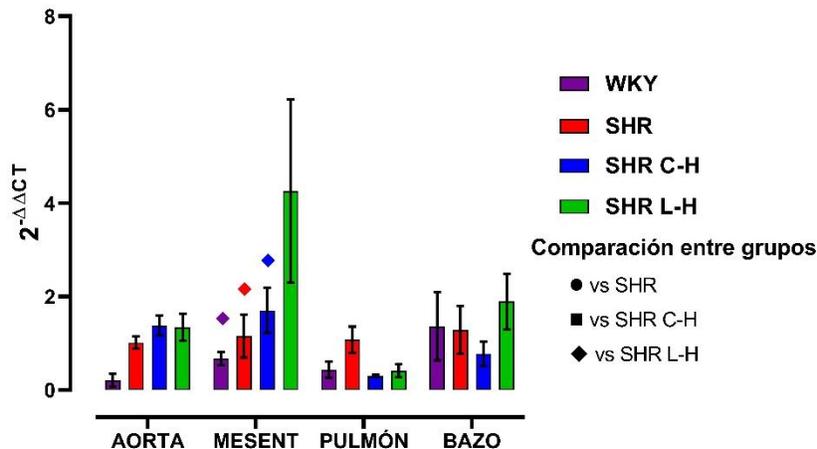


ANOVA de dos vías: Tukey (grupal) $p < 0.05$ vs grupo

La gráfica se expresa sobre las ordenadas la expresión relativa $2^{-\Delta\Delta Ct}$ del gen $IL-1\beta$; en el eje de las abscisas se encuentran divididos los lotes y cada tejido evaluado al término de cada tratamiento.

La gráfica de $IL-1\beta$ determina que no existe alguna DS en ningún lote experimental; siendo el pulmón quien menor expresión genética posee.

Gráfica 17. Expresión relativa de $TGF-\beta$ después de cada tratamiento aplicado.

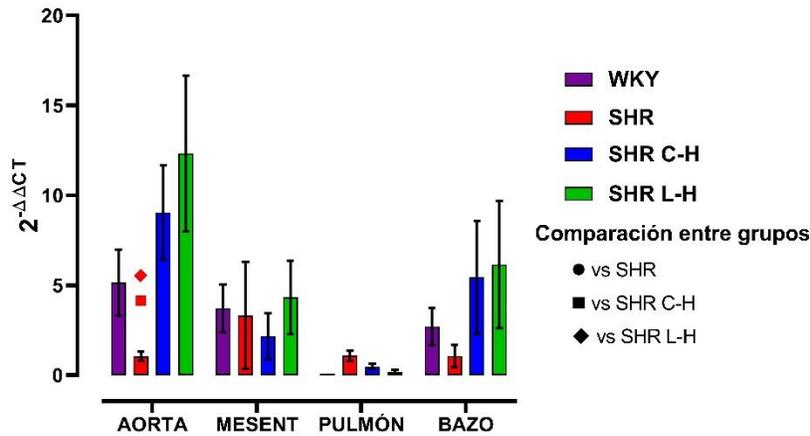


ANOVA de dos vías: Tukey (grupal) $p < 0.05$ vs grupo

La gráfica se expresa sobre las ordenadas la expresión relativa $2^{-\Delta\Delta Ct}$ del gen $TGF-\beta$; en el eje de las abscisas se encuentran divididos los lotes y cada tejido evaluado al término de cada tratamiento.

En el caso del $TGF-\beta$ se aprecia una DS del tratamiento L-H en comparación con los demás lotes en arteria mesentérica, de manera visual el tejido de menor expresión es el pulmonar.

Gráfica 18. Expresión relativa de TNF- α después de cada tratamiento aplicado.

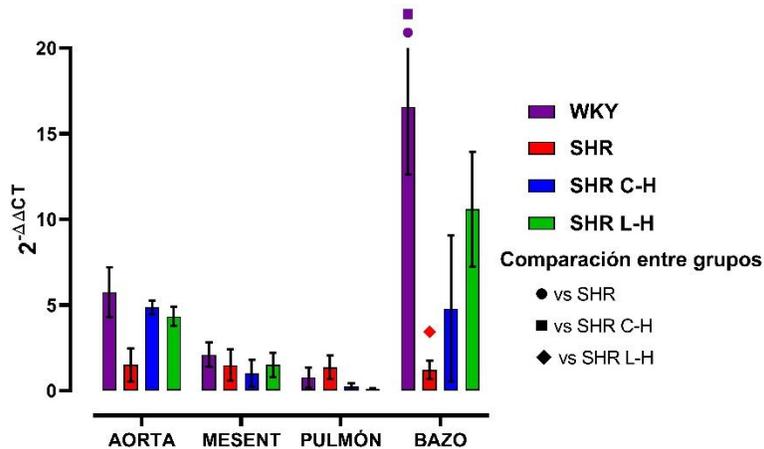


ANOVA de dos vías: Tukey (grupal) $p < 0.05$ vs grupo

La gráfica se expresa sobre las ordenadas la expresión relativa $2^{-\Delta\Delta Ct}$ del gen TNF- α ; en el eje de las abscisas se encuentran divididos los lotes y cada tejido evaluado al término de cada tratamiento.

Su expresión se encuentra elevada en la aorta, siendo los lotes con tratamiento quienes expresan una DS contra el lote SHR; en el caso del bazo se encuentra incrementada la expresión de ambos tratamientos dando una tendencia al incremento en comparación a los otros lotes.

Gráfica 19. Expresión relativa de ECA después de cada tratamiento aplicado.

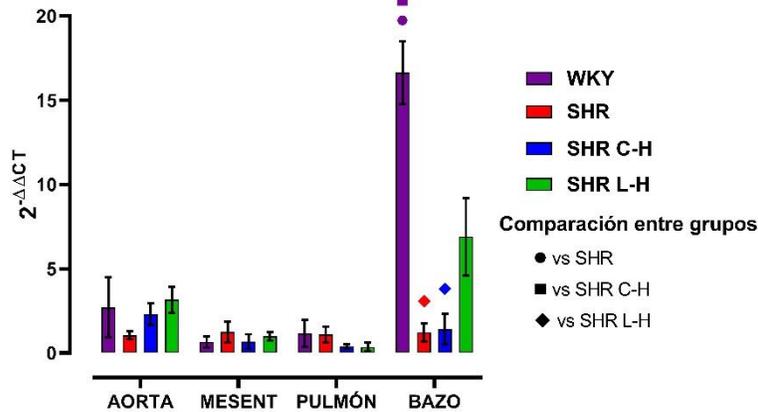


ANOVA de dos vías: Tukey (grupal) $p < 0.05$ vs grupo

La gráfica se expresa sobre las ordenadas la expresión relativa $2^{-\Delta\Delta Ct}$ del gen ECA; en el eje de las abscisas se encuentran divididos los lotes y cada tejido evaluado al término de cada tratamiento.

La ECA se expresa más en bazo donde se encontró una DS del SHR en contra del tratamiento L-H; en aorta la expresión del SHR se encuentra disminuido comparándola con los otros lotes.

Gráfica 20. Expresión relativa de ECA 2 después de cada tratamiento aplicado.

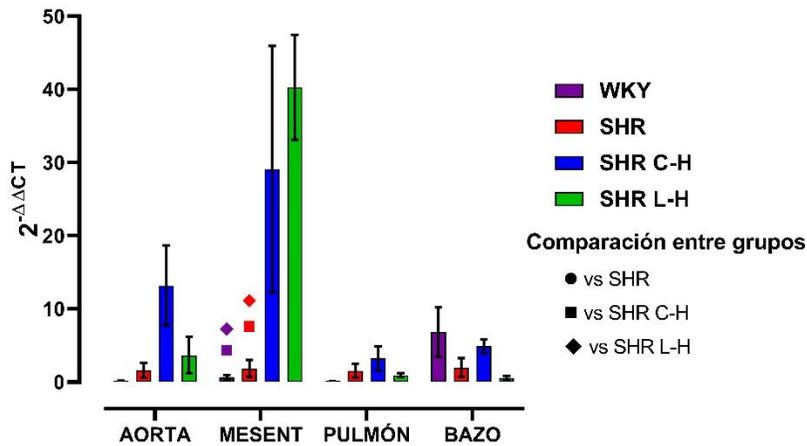


ANOVA de dos vías: Tukey (grupal) $p < 0.05$ vs grupo

La gráfica se expresa sobre las ordenadas la expresión relativa $2^{-\Delta\Delta Ct}$ del gen ECA 2; en el eje de las abscisas se encuentran divididos los lotes y cada tejido evaluado al termino de cada tratamiento.

De manera similar su expresión es mayor en bazo donde el WKy tiene una DS contra los demás lotes experimentales, además de que el L-H la presenta contra C-H y el control SHR.

Gráfica 21. Expresión relativa de IL-10 después de cada tratamiento aplicado.



ANOVA de dos vías: Tukey (grupal) $p < 0.05$ vs grupo

La gráfica se expresa sobre las ordenadas la expresión relativa $2^{-\Delta\Delta Ct}$ del gen ECA 2; en el eje de las abscisas se encuentran divididos los lotes y cada tejido evaluado al termino de cada tratamiento.

Como se observa en la gráfica, los resultados experimentales marcaron una mayor expresión de IL-10 en la arteria mesentérica, ya que existe una DS del lote WKY y el SHR vs ambos tratamientos farmacológicos. Cotejando cada resultado se aprecia una menor expresión de esta citocina en todos los tejidos, siendo los tratamientos quienes se expresan en una mayor cantidad.

Tabla 23. Resumen de resultados obtenidos por antihipertensivo en cada evaluación.

Tratamiento antihipertensivo		IECA – DTZ	ARA II - DTZ
<i>Presión Arterial</i>	<i>Presión arterial sistólica</i>	↓	↓↓
	<i>Presión arterial diastólica</i>	↓	↓↓
	<i>Frecuencia cardíaca</i>	↔	↔
<i>Conteo Celular</i>	<i>Monocitos</i>	↑↑	↑↑
	<i>Neutrófilos</i>	↑↑	↑
	<i>Linfocitos</i>	↑↑	↑
	<i>Eosinófilos</i>	↔	↔
	<i>Basófilos</i>	↔	↔
<i>Respuesta vascular</i>	<i>angiotensina II</i>	↑	↓↓
	<i>fenilefrina</i>	↔	↔
	<i>acetilcolina</i>	↓↓	↓
<i>Expresión relativa de genes</i>	<i>IL-10</i>	↑↑	↑↑
	<i>IL-1β</i>	↔	↔
	<i>TNF-α</i>	↑↑	↑↑
	<i>TGF-β</i>	↑	↑↑
	<i>ECA</i>	↓↓	↓
	<i>ECA 2</i>	↓↓	↓↓
<i>Recuento de puntos por tratamiento</i>	<i>Ventajas</i>	6	6
	<i>Desventajas</i>	2	2

↑↑ aumento significativo, ↑ aumento, ↓↓ disminución significativa, ↓ disminución, ↔ sin cambios

* Resultados comparativos contra el lote control (+) hipertenso [SHR].

9. Discusión

Modelo SHR

La investigación básica y estudios clínicos han demostrado que la HTA esencial comprende una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales, humorales y neurales que desencadenan el aumento de la PA. Sin embargo, a pesar de lograr un progreso en la comprensión de su fisiopatología en los últimos años, las múltiples interacciones entre estos sistemas han logrado aclarar varios mecanismos subyacentes en el desarrollo de la HTA teniendo un papel sumamente importante el SI.

Con el fin de tener un vínculo que reconozca cambios bioquímicos e inmunológicos entre ambos sistemas se utilizó el modelo SHR que nos dio la pauta de poder obtener resultados que puedan ser comparables en seres humanos debido a su etiología multifactorial.

Tomando en cuenta los resultados experimentales en la medición de la PA y FC ubicados en la tabla *número 23* se puede observar en primera instancia que el modelo SHR mantiene una PA y FC elevada a partir de su cuarto mes de vida a consecuencia de cambios relacionados con un aumento en la RPT y la característica disfunción endotelial; esto tiene como resultado una intensa vasoconstricción renal con una marcada reducción del flujo sanguíneo lo que concluye con una marcada reducción en el número de células endoteliales glomerulares, daño tubular y fibrosis intersticial en la zona medular. (141)

Los autores *Lao David y cols.* mencionan que las ratas SHR pre hipertensas de 2 a 3 semanas de edad a causa de la estenosis arterial renal obtienen una reducción de la perfusión renal y la presión en la arteriola aferente, esta actividad provoca una intensa sobreestimulación para la liberación de renina y, por lo tanto, la sobreactivación del SRAA elevando las concentraciones de ang II y aldosterona. (136)

Además, numerosos autores han publicado en guías de reproducción, cuidado y uso del modelo SHR la relación entre el metabolismo y síntesis de catecolaminas, originando evidencia de que los niveles plasmáticos de adrenalina y NA se encuentran elevados, sugiriendo alteraciones del eje simpaticoadrenal y su relación con su alta PA. (135)

Dicho lo anterior, la sobreproducción de ang II por parte de la ECA es capaz de entrar en contacto con su receptor AT1 presente en diferentes órganos y tejidos lo que inducirá una serie de cambios que tienen la finalidad de aumentar el GC y la RPT. (44)

Dentro de estas modificaciones permite tener vasoconstricción en arterias y arteriolas a través del MLV y el aumento en la expresión de moléculas de adhesión vasculares VCAM-1 e ICAM-1 en el endotelio. Además, a nivel del SNS, la liberación excesiva de catecolaminas ejerce efectos de vasoconstricción sistémica mediados especialmente por NA en receptores α -1 adrenérgicos de vasos de resistencia elevando la RPT, que junto con la adrenalina por estímulos β -adrenérgicos aumenta la contractibilidad del miocardio y la FC. (26)

Este eje es considerado como uno de los reguladores más poderosos del equilibrio del Na^+ , ya que al estimular la glándula suprarrenal permite la liberación de aldosterona actuando sobre los receptores MR citosólicos de las células principales del túbulo distal lo cual conduce a una mayor permeabilidad en su membrana apical al Na^+ por medio de canales ENaC, ROMK y Na^+ / K^+ ATPasa, favoreciendo la reabsorción de H_2O e incrementando el volumen sanguíneo; dicho efecto también puede ser mediado con la ayuda de la ADH al unirse a receptores V2 de la membrana basolateral lo que favorece el paso de H_2O de manera pasiva por medio de acuaporinas. (33, 137)

Evaluación de la presión arterial: PAS, PAD y FC

Bajo este fundamento, recomendaciones actuales de guías como ESC 2021 e ISH 2020 para el manejo de HTA sugieren en pacientes con niveles de PA de entre 10 y 20 mm Hg por encima del objetivo ofrecer como primera línea de tratamiento la terapia combinada, siendo la diana terapéutica los mecanismos reguladores del SRAA incluyendo los medicamentos antihipertensivos como IECA, ARA II y DTZ. (41, 141)

Se evaluó la combinación de un IECA (Captopril) más un DTZ (Hidroclorotiazida) para un lote y de un ARA II (Losartán) más un DTZ (Hidroclorotiazida) para el otro; estos fármacos fueron seleccionados porque involucran la participación de distintos receptores del SRAA para el desarrollo hipertensivo en nuestro modelo experimental, pudiendo generar múltiples cambios regulatorios que den un mejor rendimiento ante el desarrollo de la HTA.

La dosis utilizada fue modificada a partir del tratamiento que se da comúnmente en humanos; se utilizó una quinta parte para Captopril y Losartán (10 mg / día) y media dosis para Hidroclorotiazida (6.6 mg / día) quedando en una dosis para ambos tratamientos de 10 mg / 6.6 mg / día con la finalidad de comparar ambos tratamientos bajo una misma dosis y observar la eficacia de cada tratamiento.

En las *gráficas 3 y 4* se puede observar una notoria reducción de la PA en ambos lotes de tratamiento comparándolo frente al lote SHR reduciendo de manera eficaz la PA llegando inclusive a ser equivalente a la del lote WKy.

Estos valores cumplen con los criterios establecidos para un control eficiente de la HTA por las guías internacionales ESC / ISH, disminuyendo los valores de PAS por debajo de 130 mm Hg y PAD por debajo de 90 mm Hg por lo que se considera el tratamiento como eficaz para el manejo de la PA; lo que cumple con los objetivos esperados: el evitar padecer algún RVC o ECV no deseada.

Este resultado es atribuible a los mecanismos de acción de cada uno de los fármacos, pues el Captopril inhibe la acción de la ECA, disminuyendo la producción de ang II; mientras que el Losartán actúa bloqueando los receptores AT1 inhibiendo así el efecto de la ang II; y en específico, la hidroclorotiazida inhibe los cotransportadores de Na⁺ y Cl⁻ favoreciendo la natriuresis y la pérdida de K⁺. (120, 139)

El adecuado manejo de la combinación farmacológica logró un efecto de suma en el tratamiento, resultando en un control de la PA. El diurético activa el SRAA, lo que favorece que la PA sea más dependiente del aumento de ang II, lo que secundariamente aumenta la eficacia del antihipertensivo inhibidor del SRAA (IECA o ARA II) y como efecto adicional el diurético evita la hiperpotasemia generado por los inhibidores del SRAA, evitando empeorar el perfil del paciente hipertenso volviéndola una opción terapéutica eficaz y segura. (120)

Ambos tratamientos ejercieron un comportamiento semejante a lo largo de la experimentación teniendo una disminución continua de la PA; realizando la comparación entre ambos lotes, el lote SHR L-H mostró tener una mayor disminución al día 14 del tratamiento en comparación con el SHR C-H.

Dicho fenómeno se puede atribuir a que, aunado a su propio mecanismo de acción, autores como *Feng Peng y cols* encontraron que el tratamiento con losartán en modelos SHR es efectivo manteniendo la PA y/o retrasando su aumento a largo plazo, además de tener efectos protectores y de reducir la remodelación vascular; asimismo *Shimizu S. y cols* demostraron que el tratamiento con losartán disminuyó los niveles de MDA y bFGF relacionados con una disminución de ROS y remodelación de la MEC endotelial. (143, 155)

Asimismo, *Rincón J. y cols.* proponen que el tratamiento con losartán eliminó la expresión renal de subunidades de la NADPHox (gp91, p22 y p47) evitando así la acumulación de ROS y disminuyendo la producción del estrés oxidativo. (144)

Por otra parte, *Feldstein Carlos A.* menciona que la ECA tiene como una de sus labores la degradación de cininas, de forma que los tratamientos con IECAs potencian las acciones de la bradicinina al inhibir su degradación; lo que aumenta el acoplamiento de la bradicinina a sus receptores B1 y B2, sin embargo, también alteran las afinidades de los sitios de acoplamiento a los receptores B2 encargados de reducir la RPT. (8)

Los resultados obtenidos en la lectura de la FC nos muestran la diferencia entre el lote WKy y los lotes SHR; el control normotenso mantuvo constante su FC durante toda la experimentación, encontrándose cercano a el límite inferior del valor de referencia (300 - 500 lpm) mientras que los lotes SHR mostraron un incremento de la FC ubicándose siempre en el límite superior del valor de referencia. (146)

Dicho lo anterior, el tratamiento con IECA + DTZ y ARA II + DTZ no mostró alguna disminución de la FC; tomando en cuenta los estudios realizados por *Galván L. y cols.* se encontró que al realizar el tratamiento de IECA y ARA II en pacientes con HTA esencial no modifica la FC a pesar del efecto antihipertensivo de los fármacos; hallazgos semejantes a los descritos por *Guastí y cols* en un estudio comparativo de los efectos de Enalapril y Losartán. (145)

El hecho de que la FC no se modificara pese a la disminución de la PA sugiere que durante la inhibición de los efectos de la ang II se produce un reajuste de la función barorreceptora (*baroreceptor resetting*) aumentando el umbral de activación y disminuyendo su sensibilidad, permitiendo que se regule en niveles más altos, lo que causa un aumento de la actividad simpática descrito en pacientes hipertensos y en el modelo SHR. (33, 145)

Reactividad Vascular.

Por otro lado, se ha demostrado que tratamientos como IECA y ARA II tienen la capacidad de poseer potenciales efectos regulatorios en la secreción de citocinas, quimiocinas, receptores, la propia alteración del crecimiento profibrótico y moléculas de adhesión en el endotelio vascular, lo que puede modificar el estado inflamatorio que genera la HTA. (147)

Esta inflamación sistémica de bajo grado se distingue por el aumento de 2 a 3 veces en los niveles plasmáticos de citocinas y proteínas de fase aguda las cuales van a tener un mecanismo fisiopatológico importante en el desarrollo del estrés oxidativo y en el transcurso de la disfunción endotelial, que resulta en un ciclo de activación constante. (52)

La evaluación de la función endotelial puede ser medida por su capacidad para ejecutar diferentes funciones, incluyendo los cambios del tono vasomotor a través del estímulo de distintos vasoactivos; permitiendo conocer su reactividad.

El mecanismo de contracción del MLV, depende de la activación de receptores colinérgicos que permiten la entrada de Na^+ produciendo un flujo que despolariza la membrana del MLV, y que desencadena el deslizamiento de filamentos finos y gruesos entre sí.

Dicho desplazamiento es posible por la unión del Ca^{2+} proveniente del retículo sarcoplásmico a la troponina, lo que genera el desplazamiento de la tropomiosina, exponiendo sitios de unión a la miosina, y que mediante un mecanismo cíclico con la intervención de ATP se genera ese movimiento entre filamentos que modifican la longitud del vaso sanguíneo. (148)

El análisis de las curvas dosis - respuesta permitió poder comparar el efecto de distintos vasoactivos sobre la aorta torácica, y su relación con alguna modificación en la cantidad o afinidad de receptores presentes en el endotelio, a consecuencia del tratamiento empleado o inclusive por la misma etiología hipertensiva; lo mencionado anteriormente se basa en la teoría ocupacional del receptor de *AJ Clark*, un modelo en donde el efecto farmacológico es proporcional al número de receptores ocupados por el agonista. (158)

Al observar la *gráfica 7* obtenido tras la respuesta a ang II, logramos determinar que la terapia antihipertensiva logró modificar la reactividad vascular del anillo aórtico en comparación con los lotes control. Esto conlleva a que durante la terapia existió un cambio por parte del receptor AT1 modulando la cantidad y afinidad para generar vasoconstricción.

La respuesta obtenida en el lote SHR generó una menor tensión en altas concentraciones de ang II comparándolo con el WKy, este efecto es atribuible a una alteración genética que resulta en una rigidez en los grandes vasos de conductancia, quizás debido a cambios en el tejido (acumulación de colágeno, proteoglicanos, fibronectina) (157).

Sin embargo, *Drummond Grant R. y cols.* atribuyen este efecto a la sobreactivación de vías clásicas (SRAA, SNS) que ocasionan estrés mecánico en la vasculatura y riñones; esto resulta en la liberación de DAMPs provenientes de células endoteliales: como ADN mitocondrial y HMGB1 que son reconocidos por TLR9 y TLR4 respectivamente. (52)

A su vez, trae como consecuencia la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, esta última se encuentra muy relacionada con la liberación de proteínas de fase aguda, destacando la PCr como un marcador inflamatorio asociado con la HTA. (3, 52, 138)

En relación con la disfunción endotelial se sabe que es una de las principales causas de la progresión en la HTA; pues comprende una pérdida del balance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores del endotelio, donde el estado vasoconstrictor es el dominante, conservando características proinflamatorias, prooxidantes y proliferativas. (149)

Se ha demostrado que el TNF- α tanto como la PCr atenúan la producción de NO al desestabilizar el ARNm de eNOS en la vasculatura, lo que reduce la expresión de la NOS. Además, la carencia del factor BH4 produce un desacoplamiento de eNOs en la reducción de oxígeno y la oxidación de arginina, ocasionando la generación de $\bullet\text{O}_2^-$, que, al ponerse en contacto con el NO, reaccionan rápidamente para dar lugar al radical $\bullet\text{ONOO}^-$ una molécula altamente reactiva siendo capaz de contribuir al ciclo vicioso. (52)

Otra de las principales fuentes generadoras de ROS es la NADPHox que puede estimularse mediante ang II, aldosterona y citocinas (TNF- α) en el MLV y endotelio por medio de receptores; esta estimulación es excesiva y conlleva directamente a la sobreproducción de ROS y elevación de la PA de forma indirecta, tal y como ocurre en la HTA y otras patologías cardiovasculares, véase *diagrama 15*. (104)

La reactividad vascular presente en el lote SHR L-H mostró una menor respuesta en comparación con los demás lotes, esto es atribuible a que *De-Hua He* demostró que el Losartán en modelos SHR es capaz de alterar el equilibrio de receptores AT1 / AT2 con

proporciones que favorecen condiciones hipotensoras gracias a la una mayor expresión del receptor AT₂; lo que *Gendron G. y cols* percibieron como una disminución sin cambio de afinidad indicando una regulación a la baja del número de receptores AT₁. (142, 157)

Estos resultados son comparables con los obtenidos por *Lezama Martínez y cols.* en donde la interacción inducida por Propranolol-Losartán disminuyó la vasoconstricción por ang II, gracias a que promovió un aumento en la señalización de AT₂ incrementando la actividad de la vía de bradicinina. (156)

En cambio, el lote SHR C-H fue el que generó una mayor tensión llegando a valores más altos en su mayor concentración; *Ponce Gutiérrez Y. y cols* mencionan que el Captopril posee un papel antioxidante debido a que regula positivamente la expresión de la eNOS, incrementa la vía de señalización del receptor B₂ y la liberación o acción de NO facilitando la síntesis de prostaciclina que protegen al endotelio de ROS; lo que pudiera mantener un equilibrio entre el estado oxidativo dentro del microambiente celular. (107, 156)

Para la gráfica número 8 de fenilefrina se generó un comportamiento similar en todos los tratamientos debido a que el mecanismo de acción tanto del IECA como del ARA II no participan en la vía de contracción del MLV dependiente de receptores α_1 adrenérgicos.

No obstante, como se puede apreciar los lotes SHR presentaron una mayor tensión en comparación con WKy; esto es debido a que en ratas SHR aumenta la cantidad de receptores α_1 -adrenérgicos en la vasculatura; este efecto es atribuido a que se ha demostrado en experimentos in vitro que la transcripción genómica de receptores adrenérgicos vasculares es dependiente de ang II (elevada en el modelo SHR). (151)

Aunado a los resultados previstos por los dos vasoconstrictores el último vasoactivo utilizado fue ACh; este ejerce su efecto de manera indirecta al estimular la liberación del NO por la eNOS de células endoteliales.

El NO liberado difunde hacia el MLV activando la enzima GS que cataliza la síntesis intracelular de GMPc a partir de GTP, el cual actúa como segundo mensajero a través de la PKG disminuyendo la concentración de Ca²⁺ intracelular lo que ejerce un efecto relajante sobre el músculo vascular. (152)

Por lo tanto, la vasodilatación inducida por ACh en el lote SHR presentó un notorio decremento de su función en comparación con el WKy debido al desequilibrio presente; en particular, se ha descrito que niveles de GMPc estimulados por ACh y su actividad disminuyen en el SHR, resultado atribuido a la reducción del NO endotelial. (156)

Se ha informado que los pacientes con HTA esencial muestran disfunción endotelial en las arterias pequeñas; fenotipo típico de múltiples modelos hipertensos (SHR). El deterioro de la liberación de NO causado por el aumento del estrés oxidativo a consecuencia del incremento de ROS, el aumento de factores inflamatorios y estrés mecánico vascular causan un deterioro de la relajación vascular. (153)

Los experimentos realizados por *Zhang, F. y cols* para demostrar el efecto de la ACh en ratas SHR demostraron una disminución significativa de la vasodilatación en la arteria mesentérica, arteria coronaria y la arteria pulmonar de ratas SHR en comparación con su control WKy, resultados comparables con nuestro estudio.

Además, estos autores encontraron que los niveles de NO, cGMP y PKG de arterias importantes en SHR eran mucho más bajos que en WKy, lo que sugiere que además de la presencia de disfunción endotelial en SHR, la vía de señal NO-cGMP-PKG juega un papel importante durante la disfunción endotelial en la SHR. (153)

En la gráfica también se puede observar que el lote SHR L-H generó una mayor respuesta vasodilatadora en comparación con el SHR; *Juan Tamargo y cols* mencionan que ante la presencia de un ARA-II, puede estimular a receptores AT2 que no se encuentran bloqueados, aumentando la liberación de NO, bradicinina y prostaglandinas (PGE2, PGI2) que presentan propiedades vasodilatadoras; tal como *Mohamed A. Bayorh y cols* percibieron en su estudio, pues los niveles plasmáticos de NO aumentaron además de disminuir los niveles de tromboxano A₂ con el tratamiento de Losartán. (150, 154)

Como se puede apreciar, el lote SHR C-H obtuvo una mayor vasodilatación en comparación con los demás lotes en las concentraciones más altas, esto se puede atribuir a que numerosos estudios indican que una parte importante de los efectos terapéuticos de los IECA están mediados por un aumento de la disponibilidad de prostaciclina y del NO; y se ha constatado que son capaces de estimular la síntesis de NO a través de la activación directa de receptores B2 de cininas. (37)

Conteo celular en frotis sanguíneo.

Las células inmunitarias juegan un rol muy importante en el desarrollo de la HTA, ya que contribuyen al progreso de mecanismos proinflamatorios alterando el endotelio vascular o desregulando vías que protejan a órganos diana.

En primera instancia, al observar la *gráfica 6* se puede ver que el número de monocitos en sangre periférica se encuentra disminuido en el lote WKy comparándolo con las SHR sin tratamiento; esto es atribuible a que, una vez generado el desbalance de ROS, los lípidos de membrana, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados, son más susceptibles a oxidarse por medio de un proceso denominado peroxidación lipídica que ocasiona una pérdida de la fluidez en la membrana, produciendo edema y muerte celular.

Esto permite una mayor presencia de macrófagos de fenotipo M1 que se acumulan en la vasculatura por medio de MCP-1; además de permitir la oligomerización del NLRP3 por la presencia de los mediadores como TNF- α , ROS y DAMPs en el microambiente. (7, 109)

Sin embargo, las células de los lotes SHR con tratamiento farmacológico superan el valor de referencia, indicándonos que el tratamiento modifica el porcentaje de monocitos en sangre.

Autores como *Harwani Sailesh* indican como un cambio de perfil en macrófagos hacia un fenotipo M2 por medio del bloqueo del receptor AT1 presente en la célula, con fármacos como olmesartán, resultando en el tipo de célula predominante dentro de la pared vascular, resultados que se asocian a nuestro experimento al emplear un ARA II. (159)

En dicho modelo, los fármacos pueden dirigirse directamente a las células debido a la expresión de determinados receptores membranales, notando un ligero aumento en su disponibilidad en sangre periférica; resultado de modificaciones que eviten su infiltración o inclusive su mecanismo de acción en el tejido vascular. (160,161)

Felkle y cols mencionan que los IECA reducen la expresión del receptor quimiotáctico de quimiocinas CC tipo 9 en los monocitos circulantes responsable de la capacidad de adhesión y migración. Paralelamente, el receptor AT1, que macrófagos tienen en su superficie puede ser bloqueado (ARA II) inhibiendo NADPHox y la producción de ROS. (160,161)

En segundo lugar, el número de neutrófilos en los lotes WKy y SHR permanecieron normales, no obstante, los lotes con tratamiento antihipertensivo mostraron niveles más altos. Dicho fenómeno se atribuye a que en sí el modelo con HTA es capaz de inducir cambios a nivel epigenético en células mieloides promoviendo el despliegue de su cromatina y facilitando la transcripción y expresión de factores inflamatorios (105, 107)

Anderson P. y cols mencionan que los IECA pueden proteger al endotelio contra el daño causado por neutrófilos; dicho efecto fue gracias a la disminución de expresión del receptor de TNF- α en células endoteliales que desencadenan una regulación negativa de moléculas de adhesión y señalización como ICAM-1 y E-selectina. (161)

Además, se ha informado que los IECA afectan la producción de leucotrieno B4 (LTB4) por parte de los neutrófilos. Según *Cao y cols*, LTB4 es una molécula clave responsable de la función biológica de la ECA en estas células. Las diferencias en la expresión de ECA afectan la producción de ROS, la secreción de citocinas y quimiocinas, además de afectar la NETosis. (161, 162)

Por otra parte, ARA II reduce significativamente la entrada de varias fracciones de leucocitos en los tejidos inflamados al inhibir la expresión de moléculas de adhesión y receptores quimioatrayentes como el CCR2b. *Silveira Kátia y cols* demostraron que los ARA II tienen la virtud de disminuir el reclutamiento de neutrófilos como de aminorar la producción local de CXCL1, una quimiocina importante en el reclutamiento y activación de estas células en sitios de infección. (161, 163)

Finalmente, en relación con la población linfocitaria se observa que tanto el lote WKy como el SHR están dentro del rango de referencia, véase *tabla 24*. Sin embargo, siguiendo con el curso de la etiología hipertensiva, las ROS generan la oxidación de ciertas proteínas, principalmente en aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina; además de formar entrecruzamientos de cadenas peptídicas y formación de grupos carbonilo lo que permite el desarrollo de nuevos neoantígenos; estos son procesados por CPAs y presentados a linfocitos T y B; en donde al activarse las células T se infiltran en la vasculatura y el riñón, promoviendo disfunción endotelial, vasoconstricción, retención de sal y agua y, en última instancia HTA severa. (3, 140)

La misma tabla muestra un decremento en la población linfocitaria de los lotes con tratamiento farmacológico con respecto al lote SHR, *Waltman T. J.* demostró la influencia de un IECA como Enalapril en la disminución de niveles circulantes de linfocitos, además, ciertos estudios han demostrado que el bloqueo de ang II por un IECA inhibió el desarrollo de células autorreactivas Th1 y Th17, mientras que promovió el número de linfocitos T reguladores específicos de Ag. El mecanismo de acción se puede asociar a través de la inhibición del NF- κ B, ya que *Boskabadi J.* evidenció la disminución de citocinas proinflamatorias de dicho perfil mientras lo asociaba a la activación de la vía NF- κ B2. (161)

Por otra parte, los ARA II también reducen la maduración, la movilización y la actividad de los leucocitos. En específico, se ha demostrado que un ARA II como el Telmisartán inhibe la expresión de las proteínas del canal de K⁺ (Kv1.3 y KCa3.1) teniendo como consecuencia un bloqueo en el aumento de la entrada de iones de Ca²⁺, esto resulta en la inhibición en la activación y proliferación de los linfocitos T. (161)

Expresión relativa de genes pro y anti inflamatorios.

La medición en la expresión de genes tiene como fin el observar el efecto de la terapia farmacológica sobre diferentes órganos a través de la expresión relativa de enzimas y citocinas pro y anti inflamatorias. Considerando el amplio espectro de mecanismos implicados en la acción de los fármacos antihipertensivos y la prevalencia de sus receptores diana en las células inmunes, se sabe que tienen posibles efectos moduladores que pueden ejercer efectos en la reducción de PA y que pueden alterar la función inmunitaria. (161)

Gracias a esto, se dio mayor importancia a vasos de resistencia como la aorta torácica y arteria mesentérica debido a que permiten la redistribución sanguínea mediante la regulación del tono vascular por factores locales, humorales y nerviosos, destacando entre estos últimos la infiltración celular generada por procesos inflamatorios. (164)

Además, involucramos al bazo, un órgano linfoide secundario encargado de encontrar Ags de circulación sistémica y desencadenar respuestas proinflamatorias en donde existe una gran cantidad de macrófagos, linfocitos T y B. Y finalmente el pulmón, en donde se sabe que es uno de los sitios de mayor relevancia para la localización de enzimas como ECA y ECA 2 presentes en neumocitos alveolares. (99)

La gráfica de IL-10 nos muestra un notable incremento en la expresión relativa de dicha citocina en el tejido de arteria mesentérica en ambos lotes con tratamiento, esto resulta favorecedor pues indica una inhibición en la síntesis de citocinas del perfil Th1 (IFN- γ), además de contrarrestar su proliferación y supervivencia de linfocitos T, disminuyendo el proceso inflamatorio. (168)

Miguel-Carrasco y cols a través de sus estudios en marcadores inflamatorios cardíacos encontraron en animales SHR una expresión elevada de IL-1 β e IL-6 además de una intensa activación del factor transcripcional NF- κ B y una expresión reducida de su inhibidor I κ B; tras la administración de Captopril ellos encontraron una menor expresión de NF- κ B atribuyendo este resultado al IECA; a través del incremento del I κ B; resultados comparables con los obtenidos por *Bryniarski y cols* quienes bajo el tratamiento de Captopril-Hidroclorotiazida encontraron aumentada la expresión de IL-10. (166, 167)

De manera similar, se ha demostrado la capacidad del bloqueo sistémico del receptor AT1 con un ARAII, que como se mencionó en el conteo celular, puede inducir un cambio de un perfil de macrófagos M1 hacia la polarización de un fenotipo M2 junto con un aumento de citocinas como IL 4, IL-13 y en particular, IL-10. (159)

Se han asociado valores altos a una mejoría en la vasorreactividad endotelial en pacientes con HTA. Esto concuerda con lo reportado en algunos estudios en donde valores elevados de IL-10 en suero de pacientes con enfermedades cardiovasculares no sólo predicen un mejor resultado clínico, sino que también muestran tener un efecto protector en la función endotelial después de un estímulo inflamatorio, ya que limita la generación del $\bullet\text{O}_2^-$ dentro de la pared vascular. (165)

De igual manera, la gráfica de TGF- β se logra apreciar un notable incremento en la expresión por parte de los vasos de resistencia; siendo significativo para el tratamiento con L-H. Esto es controversial con diversos estudios en donde la expresión en tejidos de dicha citocina se encuentra disminuida, ya que se ha demostrado que el Losartán es capaz de inhibir la señalización de TGF- β reduciendo la fibrosis y restaurando la fuerza del músculo esquelético en modelos experimentales. (170)

El TGF- β es un importante inmunomodulador que posee efectos pleiotrópicos de mejora o inhibición del crecimiento dependiendo del tipo y estado del tejido en el que se encuentre; dentro de sus propiedades más importantes es capaz de regular la expresión de citocinas proinflamatorias como IFN- γ , además de suprimir por completo la respuesta proliferativa de linfocitos Th1 por medio de la inhibición directa de la mitosis en la última fase g1 del ciclo celular, la regulación a la baja de la transcripción del gen *c-myc*, y por último, por medio de inducir la síntesis del antagonista del receptor de IL-1. (168)

Autores como *Yongzhong Liu y cols.* han demostrado que la señalización por parte del TGF- β es fundamental para el desarrollo de linfocitos T reguladores, ya que inducen y regulan la expresión de Foxp3 en timocitos en desarrollo a pesar de no comprenderse aún el mecanismo por completo. (169)

Dicho lo anterior, las células T reg ya sea residentes del tejido o provenientes de circulación sistémica tienen la capacidad de ayudar a suprimir el microambiente inflamatorio dentro de los vasos de resistencia mediante la liberación de TGF- β e IL-10; o por medio de la regulación positiva del factor de transcripción Foxp3. Además, con relación a la reactividad vascular de nuestros lotes con tratamiento farmacológico, no se observa ninguna alteración que perjudique en la respuesta al vasoactivo al ser tratado con Losartán-Hidroclorotiazida. (87)

En la gráfica de ECA, los niveles en bazo han demostrado un aumento en la expresión relativa del lote control WKy. Sin embargo, dicha aseveración resulta contradictoria con diversos estudios como *Yang Zhen y cols.*, ya que la expresión relativa del ARNm de ECA en SHR es notablemente mayor que en lotes control negativos.

Este fenómeno se podría asociar con que este órgano es el único de los 4 tejidos empleados en pertenecer a un subgrupo de órganos linfoides en donde las células del SI que lo componen tienen una alta participación y están en constante activación.

Y que, por consiguiente, existe un acuerdo general sobre la existencia de un SRAA basado en linfocitos capaces de sintetizar ang II por parte de la ECA, independientemente del SRAA circulante y en cantidad suficiente para realizar los efectos fisiológicos que ejerce la ang II a través de los receptores AT1. (171)

Tomando en cuenta los resultados obtenidos el decremento con relación a la expresión del ARNm en el SHR se puede sustentar debido a la importancia del estrés oxidativo dentro de la patología hipertensiva evaluada en los tejidos; la literatura marca una importante modificación de proteínas sensibles a la oxidación; entre ellas, las encargadas de procesos transcripcionales y en diversas vías de señalización. (107)

En cuanto a las vías de señalización, la modificación oxidativa de cinasas (PKC, PKA y PKG) da como resultado un trastorno en la señalización del receptor de tirosina cinasa o una fosforilación alterada que influye de manera indirecta en cada una de las moléculas y proteínas involucradas en la señalización corriente abajo; al suprimirse la activación de la (PKC se puede detener la vía de las (MAPKs) lo cual inhibe la actividad de la proteína Elk-1, la cual actúa como factor de transcripción para Erg-1 y c-Jun, los cuales a su vez, también, son factores de transcripción que se une al promotor del gen de la ECA con lo que se provoca una disminución en la expresión a nivel transcripcional de la enzima. (104, 172)

Por otro lado, los lotes con tratamiento demostraron un aumento en la expresión del ARNm en comparación con la expresión del lote SHR; estos resultados son controversiales con lo reportado por autores como *Lezama-Martínez y cols* quienes mencionan que bajo el tratamiento con un IECA como Captopril o un ARA-II se disminuye el ARNm de la ECA en SHR a niveles semejantes de rata normotensa, lo que resulta contrario en nuestra evaluación puesto que los niveles de la rata WKy se encuentran elevados. Tentativamente podemos inferir que el uso de estos fármacos logró una mejoría en cuanto a la expresión del ARNm debido a que lograron un equilibrio entre las ROS lo que conlleva al adecuado funcionamiento de proteínas transcripcionales como PKC y su vía MAPKs. (107, 156)

Por otra parte, al ver la *gráfica 20* de ECA 2, se muestra nuevamente un aumento en la expresión relativa en bazo del lote WKy cuando lo comparamos con los demás lotes; dicho fenómeno se puede atribuir a que aunado a los niveles de expresión en ECA, autores como *Ocaranza Paz y cols.* han demostrado que los niveles genéticos, proteicos y actividad de la ECA 2 en arterias de conducción como aorta y carótidas de ratas SHR fueron menores con respecto a ratas normotensas; asociándolo con un aumento en los niveles de Ang (1-7) que otorgaron mecanismos protectores sobre eventos cardiovasculares. (173)

Nuestros hallazgos sugieren que con el tratamiento antihipertensivo existe un incremento en la expresión de este ARNm; lo que concuerda con lo discutido por diversos autores quienes mencionan que el uso de IECA se asocia con una reducción de la ECA y un aumento de la expresión de ECA2 y la producción de Ang (1-7) y bradicinina. El efecto del bloqueo de AT1 ocasionado por un ARA-II está relacionado con la reducción de la ECA; además el aumento de esta enzima se ha asociado a una mayor expresión génica de la eNOS. (156, 173)

La expresión de las citocinas proinflamatorias como el TNF- α que se puede ver en la *gráfica número 18* nos muestra un decremento en la expresión relativa de aorta del lote SHR. No obstante, es bien sabido que en pacientes y modelos hipertensos existe un marcado microambiente inflamatorio en donde mayoritariamente las células del SI expresan una marcada producción de citocinas que propician eventos inflamatorios, como IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Y que curiosamente, esta última citocina tiene la capacidad de aumentar la producción de ECA contribuyendo a la HTA mediada por efectos de ang II. (156, 161)

El hecho de que exista una menor expresión por parte del lote hipertenso no se encuentra del todo dilucidado, ya que, como tal, únicamente se está observando la biodisponibilidad del ARNm a nivel del tejido aórtico, más no la expresión de la citocina a niveles circulantes, sin embargo, se podría justificar que en el modelo SHR existe un desbalance de ROS con la consecuente modificación y alteración en la función de diferentes proteínas. (104)

Entre ellas, un grupo de proteínas involucradas en la actividad transcripcional como factores de transcripción y la participación de acetiltransferasas de histonas, enzimas responsables de transferir un grupo acetilo de la acetil coenzima A a ciertas lisinas que componen a proteínas histonas responsables de la regulación de la transcripción; y que al ser oxidadas pueden inhibir la señalización del NF- κ B y, por lo tanto, la transcripción de TNF- α . (175)

Contrariamente, estos efectos no fueron observados en ninguna terapia antihipertensiva, diversos autores mencionan un efecto adverso al descrito en la gráfica ya que muestran un decremento importante en esta citocina al estar sometidos con tratamientos como IECA o ARAII; lo que no se conoce como tal, es la cantidad de esta citocina presente después del proceso de traducción, por lo que se tendrían que hacer estudios comparables en este ámbito. Además del tiempo y la dosis de cada tratamiento podrían ser la causa de los distintos resultados evaluados. (172)

Por último, en la gráfica de IL-1 β nuestros resultados no muestran diferencias significativas en ninguno de los lotes experimentales independientemente del tejido que se esté analizando. Ya que nos indica que el tratamiento no influye sobre la expresión relativa de ARNm de IL-1 β .

No obstante, como se mencionó en la gráfica de TNF- α sería importante realizar la determinación en cuanto a su expresión proteica ya que autores como *Drummond y cols.* han asociado que la generación de DAMPs por parte del estrés mecánico favorece la activación de PRRs (NLRP3) permitiendo el ensamblaje de este complejo multiproteico llevando a la formación de IL-1 β . Sin embargo, este mecanismo se vería favorecido en tejidos linfoides como el bazo, el cual de la misma manera que los otros tejidos analizados, no se vio favorecida su expresión a nivel genético. (109)

Por último, con la recopilación de los resultados obtenidos se muestra una propuesta a cerca de la influencia del curso proceso inflamatorio y su interacción con el SRRA en las etapas iniciales de la etiología hipertensiva; se muestran las vías de señalización donde participa cada biomarcador evaluado en esta investigación además de las vías de acción de los fármacos empleados durante la fase de inducción.

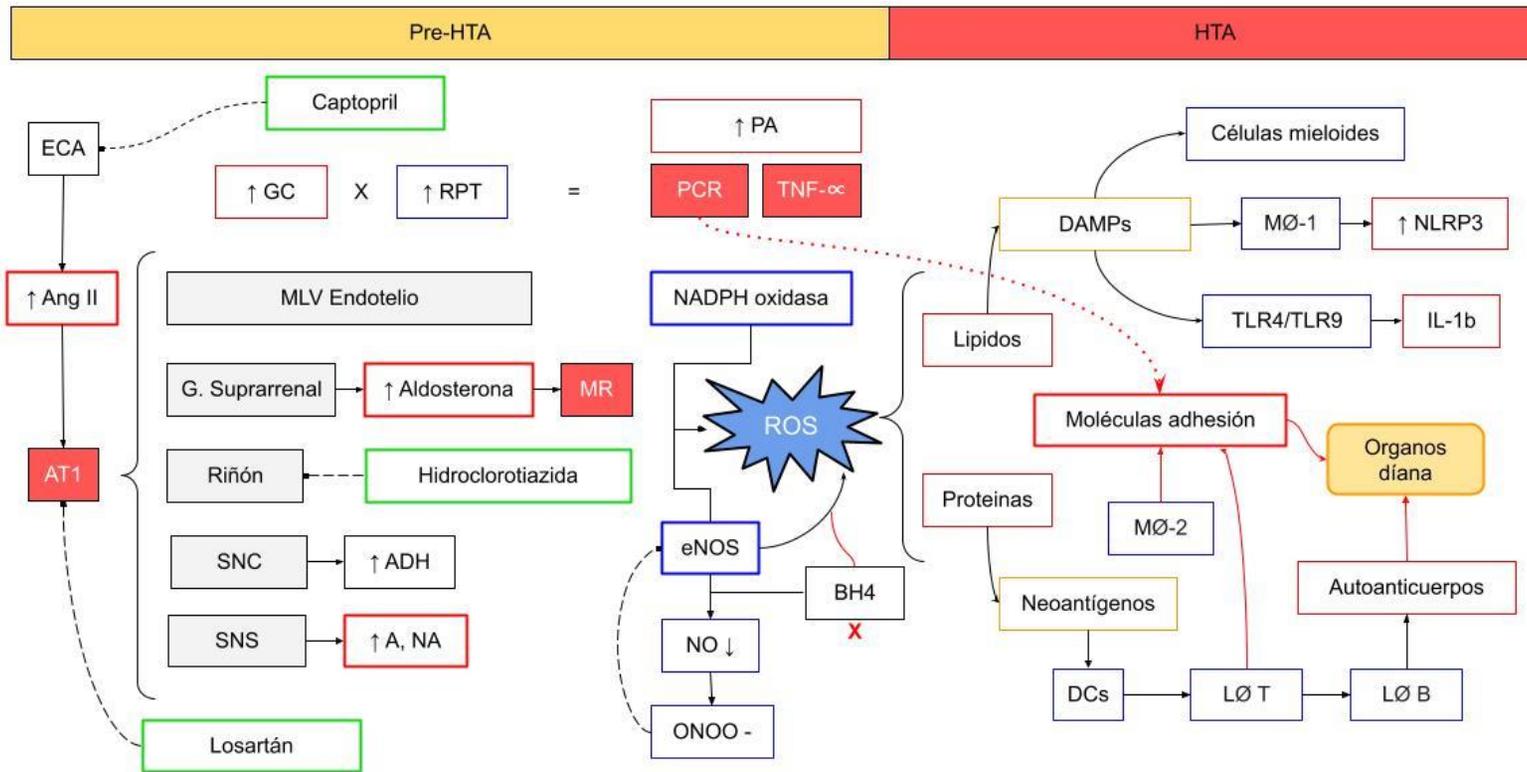


Diagrama 15. Mecanismos que participan en el desarrollo de la HTA

Se muestra un resumen que explica la relación entre la sobreactivación de vías primarias (SRAA y SNS) y sus principales mecanismos efectores de la etiología hipertensiva: disfunción endotelial, sobreproducción de ROS mismos que estimulan al SI lo que conlleva un aumento del estado inflamatorio agudo y posteriormente a un estado crónico; aunado a lo anterior, se observan los mecanismos por los cuales los tratamientos farmacológicos ejercen sus efectos mediante su vía de señalización correspondiente logrando así la modificación del curso hipertensivo.

Diagrama de elaboración propia

10. Conclusiones

Al término de este proyecto se identificó que ambas combinaciones antihipertensivas realizaron cambios en torno a la regulación de la PA y el proceso inflamatorio; pues lograron aumentar el porcentaje de monocitos en sangre periférica, evitando su reclutamiento y funcionamiento de esta subpoblación celular en vasos y órganos blanco. Por otra parte, ambas combinaciones dan lugar a aumentar la expresión relativa de la citocina antiinflamatoria IL-10, no obstante, también aumentaron la expresión de TNF- α lo cual puede favorecer el proceso inflamatorio; al igual ambos tratamientos redujeron la expresión de ECA2 con lo cual se ve reducida la síntesis péptidos antiinflamatorios como Ang 1-7.

De igual manera, cada tratamiento logró realizar diferentes modificaciones en los parámetros evaluados en este proyecto; en donde la combinación C-H aumentó el número de neutrófilos y disminuyó los linfocitos presentes en sangre periférica con lo que condujo a evitar el reclutamiento y proliferación de estas células a nivel vascular; esta misma combinación permite una mejor actividad vasodilatadora para Ach lo que resulta en una mejoría en la RPT del vaso sanguíneo. En la expresión relativa de genes tuvo predisposición a disminuir a la enzima ECA, efecto benéfico para la reducción del efecto de ang II en la HTA de la rata SHR.

En cuanto a la combinación de L-H efectuó un control eficiente de la PA en las ratas SHR basándose en guías internacionales; además de esto, mantuvo en equilibrio la vasoconstricción generada en respuesta a ang II lo que brinda protección a los vasos. En la expresión de genes amplificó la expresión de TGF- β en vasos de resistencia, por lo que generó un mayor efecto antiinflamatorio que no alteró su reactividad por procesos fibróticos.

Dados estos resultados no se puede realizar una comparativa entre ambas combinaciones de fármacos debido a que los resultados obtenidos en cada determinación tienen un distinto mecanismo; a pesar de actuar sobre el mismo sistema regulatorio (SRAA), cabe destacar que estos efectos parecen estar relacionados con el tiempo de tratamiento y la combinación de mecanismos alternos que cada fármaco posee que pueden verse alteradas o reprimidas en combinación o en tratamiento individual; se deberá prestar atención a dichos mecanismos los cuales pueden tener efectos favorables o compensatorios en etiología hipertensiva.

11. Perspectivas

- En este estudio se demostró que existe una relación entre la ang II y la ACh en experimentos de reactividad vascular, por lo que es importante determinar la relación que existe entre el SRAA y el SNP en estudios más detallados que involucren la participación del SI en la HTA.
- Es importante conocer la relación que existe entre la expresión relativa de ARNm y su proceso de traducción, para ver si son comparables con los niveles de proteína al emplear tratamientos farmacológicos como IECA y ARA II.
- Se debe hacer la diferenciación de linfocitos a nivel sérico para clasificar en qué grupo pertenecen, ya sea del perfil Th1 o Treg.
- Se deberá realizar un protocolo experimental que permita evaluar la influencia de cada uno de los tratamientos empleados bajo diferentes dosis; esto con la finalidad de confirmar los resultados obtenidos en esta experimentación.
- El estudio realizado requiere ser evaluado bajo condiciones concretamente establecidas, con una mayor población que se encuentre bien definida (sexo, edad) ante un mayor tiempo de tratamiento para saber si estos efectos son constantes durante toda la experimentación.

12. Referencias

1. Abais-Battad, J.M., Henry-Dasinger, J., Fehrenbach, D.J. y col. (2017). Novel adaptive and innate immunity targets in hypertension. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*. Vol.120(1): 109-115 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.015>
2. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., y Pillai, S. (2017). *Cellular and Molecular Immunology*, 9ª Edición. EUA: Elsevier on Vital source. Elsevier. [ISBN: 9780323523233]
3. Alcázar, R., Ruiz-Ortega, M. y Egido, J. (2003). Angiotensina II: péptido clave en el daño vascular y renal. *Revista Nefrología*. Vol. 23(Supl. 4): 27-35 pp. [En Línea]. Sociedad Española de Nefrología: <https://bit.ly/34c5fUT>
4. Alfonso-Prince, J.C., Salabert-Tortoló, I., Alfonso-Salabert, I. y cols. (2017). La hipertensión arterial: Un Problema de Salud Internacional. *Rev Méd Electrón*; Vol. 39(4): 987-993 pp. [En línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/30SSQU9>
5. Ames, M.K., Atkins, C.E. y Pitt, B. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of veterinary internal medicine*. Vol. 33(2): 363-382 pp. [En Línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.1111/jvim.15454>
6. Andersson, P., Bratt, M., Heimburger, M. y cols. (2014). Inhibition of Neutrophil-Dependent Cytotoxicity for Human Endothelial Cells by ACE Inhibitors. *Scandinavian Journal of Immunology: Experimental Immunology*. Vol. 80(5): 7 pp. [En Línea] Wiley Online Library: <https://doi.org/10.1111/sji.12218>
7. Aragón, C., Alfredo-Llanos, J., Posso-Osorio, I. y cols. (2020). Papel de las proteínas de alta movilidad (HMGB1) en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*, Vol. 27(1): 37-45 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.06.002>
8. Asociación Española de Pediatría. (2022). Captopril: Comité de Medicamentos. Fundación Española de Pediatría. [En Línea]. AEP: <https://bit.ly/3o4Mo8A>
9. Asociación Española de Pediatría. (2022). Hidroclorotiazida: Comité de Medicamentos. Fundación Española de Pediatría. [En Línea]. AEP: <https://bit.ly/3Knp8pf>
10. Asociación Española de Pediatría. (2022). Losartán: Comité de Medicamentos. Fundación Española de Pediatría. [En Línea]. AEP: <https://bit.ly/3rWvutT>
11. Baltazares-Lipp, M., Rodríguez-Crespo, H., Ortega-Martínez, J. y cols. (2005). Sistema Endotelina. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. Vol. 18(4): 308-320 pp. [En Línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/3bVuleO>
12. Barrett, K. E., Barman S. M., Boitano S. y col. (2013). *Ganong: Fisiología Médica*. 24ª Edición. Ciudad de México, México: McGraw-Hill. [ISBN: 9786071508744]
13. Barrios-Alonso, V. (2017). Terapia combinada para el tratamiento de la hipertensión arterial: Sociedad Española de Cardiología. *Revista Cardiología Clínica*. [En Línea]. SEC: <https://bit.ly/3rX9Up9>
14. Bayorh, M.A., Ganafa, A.A., Eatman, D. y cols. (2005). Simvastatin and Losartan Enhance Nitric Oxide and Reduce Oxidative Stress in Salt-Induced Hypertension. *American Journal of Hypertension*. Vol 18(11): 1496-1502 pp. [En Línea]. Oxford Academic: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.05.022>

15. Berbari, A. E. y Mancía, G. (2018). Disorders of Blood Pressure Regulation: Phenotypes, Mechanisms, Therapeutic Options. 1° Edición. Editorial Springer International. eLIBRUNAM: <https://doi.org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-3-319-59918-2>
16. Berenguer-Guarnaluses, L. J. (2016). Algunas consideraciones sobre la hipertensión arterial. Revista MEDISAN, Vol. 20(11): 2434-2438 pp. [En Línea]. SciELO: <https://bit.ly/2V3YT8T>
17. Bhat, I.A., Naykoo, N.A., Qasim, I. y cols. (2014). Association of interleukin IL-1 β polymorphism with mRNA expression and risk of non-small cell lung cancer. Meta gene. Vol. 2(1): 123-133 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2013.12.002>
18. Boron, W. F. y Boulpaep, E. L. (2017). Fisiología Médica. 3° Edición. Madrid, España: Editorial Elsevier España. [ISBN: 9788491131250]
19. Bryce, A., y Coca, A. (2011). Tratamiento de la hipertensión arterial: monoterapia o combinaciones. Revista Argentina de Cardiología. Vol. 79(4): 355-363 pp. [En Línea]. SciELO: <https://bit.ly/3IM1Gqu>
20. Bryniarski, P., Nazimek, K., & Marcinkiewicz, J. (2021). Anti-Inflammatory Activities of Captopril and Diuretics on Macrophage Activity in Mouse Humoral Immune Response. International journal of molecular sciences. Vol. 22(21): 16 pp. [En Línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.3390/ijms222111374>
21. Bryniarski, P., Nazimek, K., y Marcinkiewicz, J. (2021). Captopril Combined with Furosemide or Hydrochlorothiazide Affects Macrophage Functions in Mouse Contact Hypersensitivity Response. International journal of molecular sciences. Vol. 23(1):74 pp. [En Línea]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute: <https://doi.org/10.3390/ijms23010074>
22. Burnier, M., Kjeldsen, S., Heagerty, A. y cols. (2020). Drug treatment of hypertension. ESC CardioMed. ESC and Oxford University Press. [En Línea]. Oxford Medicine Online: https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0569_update_001
23. Caillon, A. y Schiffrin, E.L. (2016). Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. Pathogenesis of Hypertension. Current Hypertension Reports Journal. Vol. 18(21). [En línea]. Springer Link: <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0628-7>
24. Caillon, A., Paradis, P. y Schiffrin, E.L. (2019). Role of Immune cells in Hypertension. British Journal of Pharmacology. Vol. 176(12): 1818-1828 pp. [En línea]. BJP: <https://doi.org/10.1111/bph.14427>
25. Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza-Tobías, A. y cols. (2018). Hipertensión Arterial en adultos mexicanos: Prevalencia, Diagnóstico y Tipo de tratamiento. Ensanut MC 2016. Rev Salud Pública México. Vol. 60(3): 233-243 pp. [En línea]. SciELO: <https://doi.org/10.21149/8813>
26. Canhadas-Belli, J.F., Bacal, F., Alcides-Bocchi, E. y col. (2011). Comportamiento del Ergorreflejo en Insuficiencia Cardíaca. Revista Archivos Brasileiros de Cardiología. Vol.97(2). [Línea]. SciELO: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000072>
27. Carnagarin, R., Matthews, V., Zaldivia, M. y cols. (2019). The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. British journal of pharmacology. Vol. 176(12): 1839-1852 pp. [En Línea]. British Pharmacological Society: <https://doi.org/10.1111/bph.14481>

28. Carrillo-Esper, R., Carvajal-Ramos, R. y Hernández-Aguilar, C. (2003). Vasopresina: Una nueva alternativa terapéutica en el enfermo grave. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. Vol. 17(5): 162-171 pp. [En Línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/3oK5z6E>
29. Carvajal-Carvajal, C. (2017). El endotelio: Estructura, Función y Disfunción endotelial. *Revista de Medicina Legal de Costa Rica*. Vol: 34(2): 90-100 pp. [En Línea]. SciELO: <https://bit.ly/3RnzXB2>
30. Ceballos-Reyes, G., Ramírez-Sánchez, I., Calzada-Mendoza, C. y col. (2006). Disfunción Endotelial y Estrés Oxidativo. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, Vol. 14(4): 233-236 pp. [En Línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/3wtMSH9>
31. Centro de Información online de Medicamentos Autorizados "CIMA". (2016). Ficha Técnica: Captopril. [En Línea]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://bit.ly/34cebgc>
32. Centro de Información online de Medicamentos Autorizados "CIMA". (2016). Ficha Técnica: Hidroclorotiazida. [En Línea]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://bit.ly/3rYv7iA>
33. Charria-García, D.J., Guerra-León, P.A., Manzur-Jattin, F. y cols. (2007). *Texto de Cardiología*. Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. [ISBN 9589706576]
34. Coordinación de enseñanza y Evaluación de Inmunología. (2020). Órganos Linfoides Terciarios. Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM. [En Línea]. UNAM: <https://bit.ly/3r6mnYt>
35. Cruz-Mérida, A., León-Hernández, F.J. y Hernández-Hernández, H. (2004). Regulación normal de la Presión Arterial Sistémica. *Revista Mexicana de Cardiología*. Vol. 15 (1): 30-41 pp. [En Línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/3oLKxor>
36. Cuadros-Fernández, A., Díaz-Duque, O. y Martínez-Galeano, R. (2021). Seguimiento de laboratorios clínicos a pacientes con hipertensión arterial en entidades de salud en los últimos tres años. [Tesis de Especialización, Universidad de Córdoba] Facultad de Ciencias de la Salud. [En línea]. UNICORDOBA: <https://bit.ly/2VUgq3T>
37. De Ciuceis, C., Rossini, C., La Boria, E. y cols. (2014). Immune Mechanisms in Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. Vol. 21(1): 227-234 pp. [En Línea]. Springer Link: <https://doi.org/10.1007/s40292-014-0040-9>
38. De-Hua, H., Jin-Xiu, L., Liang-Min, Z. y cols. (2017). Early treatment with losartan effectively ameliorates hypertension and improves vascular remodeling and function in a prehypertensive rat model. *Life Sciences Journal*. Vol. 173(1): 20-27 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.01.013>
39. Delves, P.J. (1998). *Encyclopedia of Immunology*. 2º Edición. San Diego, CA., USA: Academic Press; Elsevier Ltd. [ISBN 9780122267659]
40. Departamento de Fisiología. (2019). El corazón como bomba: fases del ciclo cardíaco. Unidad temática II: Sesión IV. Facultad de Medicina, UNAM. [En línea]FacMed.UNAM: <https://bit.ly/3a0Is2S>
41. Derrickson, B. (2018). *Fisiología humana*. 1º Edición. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana. eLIBRUNAM [ISBN: 9786078546060]
42. Díaz-Maroto, S. (2000). Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). *Farmacología e indicaciones terapéuticas*. *Revista Offarm*. Vol. 19(3): 80-89 pp. [En Línea]. ELSEVIER: <https://bit.ly/3lGxNYT>

43. Dinh, Q.N., Drummond, G.R., Sobey, C.G. y col. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomedical Research International Journal*. Vol. 14: 11 pp. [En Línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.1155/2014/406960>
44. Domínguez-Nieto, A., Zentella-Dehesa, A. y Raymundo-Velázquez, R. (2009). Control Molecular de la Inflamación: Regulación de los receptores de Tipo Toll. *Revista de Educación Bioquímica*. Vol. 28(4):125-131 pp. [En Línea] Medigraphic: <https://bit.ly/3R2IVoF>
45. Drake, R.L., Mitchell, A. M., y Wayne-Vogl A. (2010). *Gray. Anatomía para estudiantes*. 2º Edición. España: Elsevier Health Science. eLIBRUNAM [ISBN: 9788480868358]
46. Drummond, G.R., Vinh, A., Guzik, T.J. y cols. (2019). Immune mechanisms of hypertension. *Nature Reviews Immunology Journal*. Vol. 19(1): 517-532 pp. [En línea]. Nature: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5>
47. Durazo-Quiroz, F. (2007). El Óxido Nítrico en Medicina. *Gaceta Médica de México*. Vol. 143(5): 401-405 pp. [En Línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/3csFyHv>
48. Echeverri, D., Peña, I., Suárez, A. y col. (2016). Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular: ¿Evolución o Revolución?. *Revista Colombiana de Cardiología*. Vol. 23(3): 3 pp. [En línea]. ELSEVIER: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.012>
49. ENSANUT. (2018). Presentación de resultados. Hipertensión en población de 20 años y más años. [En línea]. ENSANUT: <https://bit.ly/3c5huYb>
50. Estañol, B., Porrás-Betancourt, M., Sánchez-Torres, G. y cols. (2009). Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial. *Archivos de Cardiología de México*. Vol 79(2): 109-116 pp. [En línea]. ELSEVIER: <https://bit.ly/2RUPpLn>
51. Esteller-Pérez, A. (2005). Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Revista Nutrición Hospitalaria*. Vol. 20(1): 5-17 pp. [En línea]. SciELO: <https://bit.ly/3fXp35C>
52. Evans, J. (2014). *Lo Esencial en el Sistema Cardiovascular*. 4º Edición. España: Elsevier. eLIBRUNAM [ISBN: 9788490224007]
53. Facholi-Bomfim, G., Assis-Cau, S.B., Santos-Bruno, A., y col. (2019). Hypertension: a new treatment for an old disease? Targeting the immune system. *British Journal of Pharmacology*. Vol. 176(12): 2028-2048 pp. [En Línea]. British Pharmacological Society: <https://doi.org/10.1111/bph.14436>
54. Facultad de Medicina. (2020). *Forma Farmacéutica y Formulación: Captopril*. Departamento de Farmacología: UNAM. [En Línea]. UNAM: <https://bit.ly/3G5E6TV>
55. Feldstein, C.A. y Romero, J.C. (2007). El sistema Renina Angiotensina en la Hipertensión Esencial. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, Vol. 2(2): 49-58 pp. [En línea]. REDALYC: <https://bit.ly/3lrXB0z>
56. Felkle, D., Jarczyński, M., Kaleta, K. y cols. (2022). The immunomodulatory effects of antihypertensive therapy: A review. *Journal Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol. 153(1): 22 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113287>
57. Fernández, J.M., Fuentes-Jiménez, F. y López-Miranda, J. (2009). Endothelial function and physical exercise. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*. Vol. 2(2): 61-69 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://bit.ly/3fKgx0D>

58. Fernández-Tresguerres, J.A, Ariznavarreta-Ruiz, C., Cachafeiro-Ramos, V. y cols. (2005). Fisiología Humana. 3° Ed. Ciudad de México, México: McGraw-Hill. [ISBN: 84-486-0647-7]
59. Flores-Chávez, P.L., Infante-Vázquez, O., Sánchez-Torres, G. y cols. (2002). Detección de signos vitales en ratas mediante métodos no invasivos. A non-invasive method to record vital signs in rats. Revista Veterinaria de México. Vol. 33(2). [En Línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/3AG51Fw>
60. Fountain, J.H. y Lappin, S.L. (2022). Physiology, Renin Angiotensin System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://bit.ly/3AYnWfR>
61. Fragoso-Lona, J.M., Ramírez-Bello, J., Cruz-Robles, D. y cols. (2009). Marcadores pro y antiinflamatorios en la enfermedad arterial coronaria y el síndrome isquémico coronario agudo. Archivos de cardiología de México. Vol. 79(1): 54-62 pp. [En Línea]. SciELO: <https://bit.ly/3B4o91m>
62. Fragoso-Lona, J.M., Sierra-Martínez, M., Vargas-Alarcón, G. y cols. (2013). El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades cardiovasculares: Biología molecular y genética. Revista Médica de México. Vol. 149 (1): 521-530 pp. [En Línea] ANMM: <https://bit.ly/3Pyw1Nq>
63. Fuchs, F. (2018). Essentials of Hypertension: The 120 / 80 paradigm. 1° Edición. Editorial Springer. eLIBRUNAM: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-3-319-63272-8>
64. Fuentes, A.M. y Amábile-Cuevas C.F. (2013). El agua en Bioquímica y Fisiología. Revista Acta Pediátrica de México. Vol. 34(1): 86-95 pp. [En Línea] INP: <https://bit.ly/3fCbVRs>
65. Galárraga-Sánchez, M. (2014). Determinación de la calidad de vida en pacientes con hipertensión arterial mediante la aplicación del instrumento (Chal) en el subcentro de Salud de San Juan durante el periodo Mayo - Junio de 2014. [Tesis de Licenciatura, Pontificia Universidad Católica del Ecuador] Facultad de Medicina. [En línea]. Repositorio PUCE: <http://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/2963445>
66. Gallardo-Ortiz, I.A. (2011). Comunicación cruzada (Cross Talk) entre receptores 1-Adrenérgicos y el Sistema Renina Angiotensina en el Músculo Liso Vascular. [Tesis Doctoral] Escuela Superior de Medicina, Estudios de Posgrado e Investigación: IPN. [En Línea]. RDI: <https://bit.ly/3eaTxCh>
67. Galván, L., Jáuregui-Renaud, K., Manlio-Márquez, F. y cols. (2002). Efecto de la inhibición de la acción de la angiotensina sobre la respuesta al ortostatismo en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Revista Española de Cardiología. Vol. 55(11): 1137-1142 pp. [En Línea]. RevEspCardiol: <https://bit.ly/3AZNBoH>
68. García-Cabrera, L., Rodríguez-Reyes, O. y Gala-Vidal, H. (2011). Aldosterona: Nuevos conocimientos sobre sus aspectos morfofuncionales. Revista MEDISAN. Vol. 15(6): 828-834 pp. [En Línea]. SciELO: <https://bit.ly/3e3yyBc>
69. García-Mejide, J.A. y Reino-Carnota, J.J. (2000). Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. Revista Española de Reumatología. Vol. 27(1): 33-35 pp. [En Línea]. ELSEVIER: <https://bit.ly/3fGQS0g>
70. García-Porrero, J.A. y Hurlé-González, J. M. (2020). Anatomía humana. 2° Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana. eLIBRUNAM [ISBN: 9788491102113]
71. Gardiner, C.M., y Mills, K.H. (2016). The cells that mediate innate immune memory and their functional significance in inflammatory and infectious diseases. Seminars in Immunology. Vol. 28(4): 7 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.001>

72. Garjón, J., Saiz, L.C., Azparren, A. y cols. (2017). First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. The Cochrane database of systematic reviews. Vol. 1(1): 43 pp. [En Línea]. CL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010316.pub2>
73. Gendron, G., Gobeil, F., Morin, J. y cols. (2004) Contractile Responses of Aortae from WKY and SHR to Vasoconstrictors. Clinical and Experimental Hypertension. Vol. 26(6): 511-523 pp. [En Línea]. Taylor&FrancisOnline: <https://doi.org/10.1081/CEH-200031826>
74. Ghazi, L. & Drawz, P. (2017). Advances in understanding the RAAS in Blood Pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and Diabetic Nephropathy. F1000Research Journal. Vol. 6(1). [En línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.12688/f1000research.9692.1>
75. Gomez-Llambí, H. y Piskorz, D. (2013). Hipertensión Arterial: Epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y terapéutica. SAHA. 1º Edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Inter-Médica. SAICI: <https://bit.ly/3vtP94M>
76. Goumans, M.J., y Ten-Dijke, P. (2018). TGF- β Signaling in Control of Cardiovascular Function. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. Vol. 10(2): 39 pp. [En Línea]. Cold Spring Harbor Laboratory Press: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022210>
77. Grassi, G., Calhoun, D.A., Mancia, G. y cols. (2019). Resistant Hypertension Management: Comparison of the 2017 American and 2018 European High Blood Pressure Guidelines. Current Hypertension Reports Journal. Vol: 21(67). [En Línea]. Springer Link: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0974-3>
78. Gutiérrez-Pérez, A., Rodríguez-Bonaparte, J.R., Manzo-Avalos, S. y cols. (2013). Respuestas vasculares y cambios tisulares en riñón de ratas con hipertensión inducida con L-NAME: Participación del sistema renina angiotensina. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 44(3): 24-33 pp. [En Línea]. SciELO: <https://bit.ly/3eclDMo>
79. Hall, J. E. (2016). Guyton y Hall. Compendio de fisiología médica. 13º Edición. Barcelona, España: Elsevier. eLIBRUNAM [ISBN: 9788491130239]
80. Harwani S.C. (2018). Macrophages under pressure: the role of macrophage polarization in hypertension. Translational research: The journal of laboratory and clinical medicine. Vol 191(1): 45-63 pp. [En Línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.011>
81. Hernández-López, J. y Urcuqui-Inchima, S. (2012). Activación y regulación del NLRP3 en las enfermedades infecciosas. Revista Médica IATREIA, Vol. 25(4), 380-390 pp. [En Línea]. UdeA: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/13134>
82. Herzog, E. (2014). Management of Pericardial Disease. 1º Edición. New York: Springer. eLIBRUNAM [ISBN: 9783319061245]
83. Hidalgo-Parra, E. A. (2019). Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de la Hipertensión arterial. Revista Científica Arbitrada en Investigaciones de la Salud "GESTAR". Vol. 2(4): 27-36 pp. [En Línea]. GESTAR: <https://doi.org/10.46296/gt.v2i4.0010>
84. Higaki, A., Caillon, A., Paradis, P. y col. (2019). Innate and innate-like immune system in hypertension and vascular injury. Current Hypertension Reports Journal. Vol. 21(1): 4 pp. [En Línea]. Springer Link: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0907-1>

85. Iglesias-Alfonso, J. y Estévez-Báez, M. (2008). Regulación del Sistema Cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. [En línea]. MINSAP: <https://bit.ly/3dIrlDU>
86. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2014). Guía Práctica Clínica (GPC) para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer nivel de atención. Catálogo Maestro: IMSS-076-08. [En Línea]. IMSS: <https://bit.ly/3rumYSr>
87. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2015). Hipertensión arterial: Salud en Línea. Gobierno de México. [En Línea]. IMSS: <https://bit.ly/36RKYW7>
88. Ira-Fox, S. (2017). Fisiología humana. 14ª Edición. Ciudad de México: McGraw-Hill. [ISBN: 9786071514134]
89. Islam, S. (2017). Hypertension: From Basic Research to Clinical Practice. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol 956. California, EUA: Editorial Springer Nature Switzerland, Springer: https://doi.org/10.1007/5584_2017_30
90. Jordan, J., Kurschat, C., y Reuter, H. (2018). Arterial Hypertension: Diagnosis and Treatment. Deutsches Ärzteblatt International Journal. Vol. 115(1): 33-34 pp. [En línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>
91. Jun, M., y Xiang, Y. (2020). The management of prehypertension in young adults. Saudi medical journal. Vol. 41(3): 223-231 pp. [En Línea]. SMJ: <https://doi.org/10.15537/smj.2020.3.24998>
92. Kandel, E. R. (2000). Principios de neurociencia. 4ª Edición. Ciudad de México, México: McGraw-Hill Interamericana. [ISBN: 8448603117]
93. Katzung, B. G. y Trevor, A. J. (2020). Farmacología básica y clínica. 14ª Edición. Ciudad de México, México: Editorial McGraw Hill Education Inc. [ISBN 9781264268702]
94. Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. (2018). Berne and Levy Physiology. 7ª Edición. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier. eLIBRUNAM [ISBN: 9780323443388]
95. Lamas-Barreiro, J.M., Alonso-Suárez, M., Fernández-Martín, J.J. y col. (2020). Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una propuesta terapéutica. Revista Nefrología. Vol: 40(3): 3pp. [En Línea]. Nefrolo: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.06.014>
96. Lamas-Barreiro, J.M., Alonso-Suárez, M., Fernández-Martín, J.J., y col. (2020). Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una propuesta terapéutica. Revista Nefrología. Vol. 40(3): 213-370 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.006>
97. Langan, D., Rose, N.R. y Moudgil, K.D. (2020). Common innate pathways to autoimmune disease. Clinical Immunology. Vol. 212(1): 10 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108361>
98. Latarjet, M. y Ruiz-Liard, A. (2019). Anatomía Humana. 5ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. eLIBRUNAM [ISBN: 9789500695862]
99. Lezama-Martínez, D. (2014). Determinación del efecto del [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] en la expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina y Enzima Convertidora de Angiotensina 2 en SHR. [Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México] Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. [En Línea] TESIUNAM: <http://132.248.9.195/ptd2014/mayo/0713333/Index.html>

100. Lezama-Martínez, D., Valencia-Hernández, I., Flores-Monroy, J. y col. (2017). Combination of β Adrenergic Receptor Block and Renin-Angiotensin System Inhibition Diminished the Angiotensin II-Induced Vasoconstriction and Increased Bradykinin-Induced Vasodilation in Hypertension. Dose-Response: An International Journal. Vol: 15(4): 7 pp. [En Línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.1177/1559325817737932>
101. Liu, Y., Zhang, P., Li, J. y cols. (2008). A critical function for TGF- β signaling in the development of natural CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells. Nature immunology Journal. Vol: 9(6): 632-640 pp. [En línea]. Nature: <https://doi.org/10.1038/ni.1607>
102. López-Farré, A. y Macaya-Miguel, C. (2009). Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y de la Fundación BBVA. 1^o Edición. Bilbao: Fundación BBVA. [ISBN: 9788496515925]
103. Lorenzo-Fernandez, P., Moreno-Gonzalez, A., Leza-Cerro, J. y cols. (2018). Velázquez: Farmacología Básica y Clínica. 19^o Edición. Ciudad de México, México: Editorial Médica Panamericana. [ISBN: 9786078546084]
104. Magvanjav, O., Cooper-Dehoff, R.M., McDonough, C.W. y cols. (2020). Combination Antihypertensive Therapy Prescribing and Blood Pressure Control in a Real-World Setting. American journal of hypertension. Vol. 33(4): 316-324 pp. [En Línea]. Oxford Academic: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz196>
105. Maicas-Bellido, C., Lázaro-Fernández, E., Alcalá-López, J. y cols. (2003). Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Revista Monocardio Vol. 5(3): 141-160 pp. [En Línea]. Sociedad Castellana de Cardiología: <https://bit.ly/3kQ4Y3p>
106. Martin, M. y Deussen, A. (2017): Effects of natural peptides from food proteins on angiotensin converting enzyme activity and hypertension. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. Vol. 59(8): 1264-1283 pp. [En Línea]. Taylor&FrancisOnline: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1402750>
107. Martínez-Canabal, A. y Rivas-Arancibia, S. (2005). Funciones de las Prostaglandinas en el Sistema Nervioso Central. Revista de la Facultad de Medicina, UNAM, Vol. 48(5): 210-216 pp. [En Línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/3oPxQJ3>
108. McMaster, W.G., Kirabo, A., Madhur, M.S. y cols. (2015). Inflammation, immunity, and hypertensive End-Organ Damage. Circulation Research Journal. Vol. 116(6): 11 pp. [En línea] PubMed Central: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303697>
109. Méndez-Acuña, L. (2017). Rol de la acetilación de histonas en la respuesta celular al daño en el ADN. [Tesis Doctoral, Universidad de la República de Uruguay] Facultad de Ciencias. [En Línea]. PEDECIBA: <https://hdl.handle.net/20.500.12008/24522>
110. Mendoza-Vázquez, G., Espinoza-Gómez, F., Guzmán-Silahuá, S. y col. (2017). Prehipertensión arterial y su relación con factores de riesgo cardiovascular. Revista El Residente. Vol. 12(2): 48-57 pp. [En Línea]. Medigraphic: <https://bit.ly/3rrGsHb>
111. Merino-Pérez, J. y Noriega-Borge, M.J. (2015). Fisiología general: Fisiología del Músculo. Universidad de Cantabria. [En Línea]. OCW: <https://bit.ly/3ROCKQI>
112. Miguel-Carrasco, J.L., Zambrano, S., Blanca, A.J. y cols. (2010). Captopril reduces cardiac inflammatory markers in spontaneously hypertensive rats by inactivation of NF- κ B. Journal of inflammation. Vol. 21(7): 9 pp. [En Línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-21>

113. Mikolajczyk, T.P. y Guzik, T.J. (2019). Adaptive immunity in hypertension. *Current Hypertension Reports Journal*. Vol. 21(9): 68 pp. [En Línea]. Springer Link: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0971-6>
114. Mirabito-Colafella, K.M., Dominique, M.B. y Jan-Danser, A.H. (2019). The renin angiotensin aldosterone system and its therapeutic targets. *Experimental Eye Research Journal*. Vol. 186 (1). [En línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.05.020>
115. Muñoz-Picos, M. (2018). Papel de las especies reactivas de oxígeno en la función endotelial renal y en la disfunción endotelial asociada a la obesidad. [Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid]. Facultad de Farmacia: Departamento de Fisiología. [En Línea]. E-print-UCM: <https://bit.ly/34kUb7K>
116. Murphy, A. M., Wong, A.L., y Bezuhly, M. (2015). Modulation of angiotensin II signaling in the prevention of fibrosis. *Fibrogenesis & tissue repair journal*. Vol: 8(7). [En Línea]. PubMed Central: <https://doi.org/10.1186/s13069-015-0023-z>
117. Murphy, K., Travers, P., Walport, M., y cols. (2009). *Inmunobiología de Janeway*, 7° Edición. México: McGraw-Hill Interamericana. [ISBN: 9789701073476]
118. Nagakawa, Y., Nishiki, T. y Kuwahara, K. (2019). Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Journal Peptides*. Vol. 111(1): 7 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
119. Nakahata, N. (2008). Thromboxane A2: Physiology / Pathophysiology, Cellular Signal Transduction and Pharmacology. *Pharmacology & Therapeutics Journal*. Vol.118(1): 19-35 pp. [Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.01.001>
120. Nandeesh, H., Zachariah, B., Selvaraj, N. y col. (2015). Pre-hypertension: Is it an inflammatory state?. *Revista Clinica Chimica Acta*. Vol. 451(1): 338-342 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.022>
121. Nasrallah, R., Hassoun, R., y Hébert, R. L. (2016). PGE2, Kidney Disease, and Cardiovascular Risk: Beyond Hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*: Vol. 27(3): 666-676 pp. [En Línea]. JASN: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050528>
122. National Research Council. (1976). *Spontaneously Hypertensive (SHR) Rats: Guidelines for Breeding, Care, and Use*. Committee on Care and Use of Spontaneously Hypertensive (SHR) Rats; Institute of Laboratory Animal Resources. National Research Council. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/20031>
123. Netea, M.G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L.B. y cols. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology journal*. Vol. 20(6): 375-388 pp. [En línea]. Nature: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
124. Norlander, A.E., Madhur, M.S., y Harrison, D.G. (2018). The immunology of hypertension. *The Journal of Experimental Medicine*. Vol. 215(1): 21-33 pp. [En Línea]. Rockefeller University Press: <https://doi.org/10.1084/jem.20171773>
125. Ocaranza, M.P., Moya, J., Pinto, M. y cols. (2010). Menores niveles tisulares de la enzima convertidora de angiotensina I homóloga (ECA 2) y angiotensina-(1-9) están asociados a mayor remodelamiento de la pared aórtica de ratas hipertensas. *Revista chilena de cardiología*. Vol: 29(1): 69-82 pp. [En Línea]: SciELO: <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602010000100007>

126. OMS. (2021). Hipertensión. Organización Mundial de la Salud. [En línea]. Organización Mundial de la Salud (OMS): <http://bit.ly/3tPD8Wr>
127. Oparil, S., Acelajado, M.C., Bakris, G.L. y cols. (2018). Hypertension. Nature reviews: Disease primers. Vol 4(1). [En línea]. Nature: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
128. Ottati-Braselli, C. (2009). Diseño y desarrollo de un control interno de técnica para la determinación de la carga viral plasmática del VIH-1. [Tesis de Licenciatura, Universidad de la República de Uruguay] Facultad de Ciencias. [En Línea] COLIBRÍ: <https://bit.ly/3J0wQvY>
129. Palomares C. y Vera, G. (2013). Fichero Farmacológico. 1° Edición. Ciudad de México: McGraw Hill Interamericana. [ISBN: 9786071507761]
130. Peng, F., Lin, J., Lin, L. y col. (2012). Transient prehypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats: A comparison of losartan and amlodipine regarding long-term blood pressure, cardiac and renal protection. International Journal of Molecular Medicine. Vol. 30(1): 10 pp. [En Línea]. Spandidos-Publications: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1153>
131. Perez-Caballero, M., Dueñas-Herrera, A., Alfonso-Guerra, J. y cols. (2008). Hipertensión arterial: Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. 1° Edición. Ciudad de La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas. [ISBN: 9789592123151]
132. Pérez-Fernandez, R. y Carlos-Kaski, J. (2002). Interleucina-10 y enfermedad coronaria. Revista Española de Cardiología. Vol. 55(7): 738-750 pp. [En Línea]. Sociedad Española de Cardiología: <https://bit.ly/3aT5kE4>
133. Ponce-Gutiérrez, Y., Ponce-Gutiérrez, A., Rodríguez-León y col. (2014). Papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión arterial. Revista de Enfermedades Cardiovasculares. Vol. 6(2): 181-192 pp. [En Línea]. CORSALUD: <https://bit.ly/341KiPQ>
134. Portilla-Martínez, A., Ortiz-Flores M., Hidalgo I. y cols. (2020) Defining pharmacological terms based on receptor ligand interactions. Cardiovascular and Metabolic Science. Vol. 31(3): 66-70 pp. [En Línea]. Medigraphic: <https://dx.doi.org/10.35366/95585>
135. Prat, H., Araos, P. y Michea, L. (2021). La inflamación en la hipertensión arterial, mecanismos de producción e implicancias terapéuticas. Role of inflammation in hypertension. Revista Médica de Chile. Vol. 149(2): 255-262 pp. [en Línea]. SciELO: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000200255>
136. Prieto-Ocejo, D. (2019). Especies reactivas de oxígeno: Papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica. Revista Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia de España. Vol. 89(4): 288-300 pp. [En Línea] RANF: <https://bit.ly/2Ssu3W8>
137. Punt J., Stranford S.A., Jones P.P. y Owen, J.A. (2020). KUBY. Inmunología, 8° Edición. Ciudad de México: McGraw Hill Interamericana. [ISBN: 9781456273798]
138. Rincón, J., Correia, D., Arcaya, J. L. y cols. (2015). Role of Angiotensin II type 1 receptor on renal NAD(P)H oxidase, oxidative stress and inflammation in nitric oxide inhibition induced hypertension. Life Sciences Journal. Vol. 124(1): 81-90 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.005>
139. Rivera, C., Hernández R. y Marin, H. (2013). Manejo reproductivo de la 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. Revista de Veterinaria. Vol. 14 (11B): 1-22 pp. [En Línea] Redalyc: <https://bit.ly/3Psgnmy>

140. Rodríguez-Iturbe, B. (2020). The participation of immunity in the pathogenesis of arterial hypertension. *Revista Nefrología (English Edition)*. Vol. 40(1): 1-3 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.04.006>
141. Rodríguez-Iturbe, B., Pons, H., Quiroz, Y. y col. (2014). The immunological basis of hypertension. *American Journal of Hypertension*. Vol. 27(11): 1327-1337 pp. [En Línea]. Oxford Academic: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu142>
142. Romero-Eliás, M.J., Figueroa-Marin, H., Morales-Segura, M.A. y col. (2009). El estrés Oxidativo en la Pared vascular y su potencial de manipulación terapéutica. *Revista Cubana de Investigación*. Vol. 28(3): 112-129 pp. [En Línea]. SciELO: <https://bit.ly/34eaVNZ>
143. Rondón-Carrasco, J., Fajardo-Rodríguez, M., Morales-Vázquez, C.L. y cols. (2020). Etiopatogenia de la Hipertensión Arterial: Bases Fisiopatológicas. Congreso virtual de Ciencias Morfológicas. [En Línea]. Morfovvirtual-2020: <https://bit.ly/2UE3ej5>
144. Rosas-Alexanderson, E. y Gamba-Ayala, G. (2014). *Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria*. 1° Edición. Ciudad de México: Editorial El Manual Moderno. [ISBN: 9786074484175]
145. Sastre, E., Márquez-Rodas, I., Blanco-Rivero, J. y col. (2010). Inervación perivascular de la arteria mesentérica superior: implicaciones fisiopatológicas. *Revista de Neurología*. Vol. 50 (12): 727-737 pp. [En Línea]. Neurología: <https://doi.org/10.33588/rn.5012.2010334>
146. Saturno-Chiu, G. (2017). *Cardiología*. 1° Edición. Ciudad de México: Editorial el Manual Moderno. [ISBN: 9786074486162]
147. Sayer, G. y Bhat, G. (2014). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Heart Failure. *Cardiology Clinic*. Vol. 32(1): 11 pp. [En Línea]. Science: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.09.002>
148. Segura, J. y Gorostidi, M. (2021). Hipertensión arterial resistente. *Revista Nefrología al día: Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología*. [En Línea]. Sociedad Española de Nefrología: <https://bit.ly/3m2sZ7Y>
149. Segura-Chama, P., Hernández, A., Jiménez-Pérez, N. y cols. (2010). Comparison of Ca²⁺ Currents of Chromaffin Cells from Normotensive Wistar Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats. *Molecular Neurobiology*. Vol: 30(1): 7 pp. [En Línea]. SpringerLink: <https://doi.org/10.1007/s10571-010-9566-0>
150. Sharma, M., y de Alba, E. (2021). Structure, Activation and Regulation of NLRP3 and AIM2 Inflammasomes. *International Journal of Molecular Science*. Vol. 22(2):872 pp. [En Línea]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute: <https://doi.org/10.3390/ijms22020872>
151. Shimizu, S., Nagao, Y., Shimizu, T. (2021). Therapeutic effects of losartan on prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences Journal*. Vol 266(1): 15 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118924>
152. Shimizu, S., Nagao, Y., Shimizu, T. y cols. (2021). Therapeutic effects of losartan on prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences Journal*. Vol. 266(1). [En Línea]. ScienceDirect. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118924>
153. Silveira, K.D., Coelho, F.M., Vieira, A.T. y cols. (2013). Mechanisms of the anti-inflammatory actions of the angiotensin type 1 receptor antagonist losartan in experimental models of arthritis. *Journal Peptides*. Vol. 46(1): 53-63 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.05.012>

154. Simone, G. y Coca, A. (2018). *Cardiovascular Medicine*. 3ª Edición. European Society of Cardiology and Oxford University Press. [En Línea]. Oxford Medicine Online: <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0565>
155. Solak, Y., Afsar, B., Vaziri, N. y cols. (2016). Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Nature: Hypertension Research Journal*. Vol. 39(1): 567-573 pp. [En Línea]. Nature: <https://doi.org/10.1038/hr.2016.35>
156. Tagle, R. (2018). Diagnóstico de la Hipertensión arterial: Hypertension diagnosis. *Rev Médica Clínica las Condes*. Vol. 29(1): 12-20 pp. [En línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.12.005>
157. Tamargo, J., Caballero, R., Gómez, R. (2006). Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales?. *Revista Española de Cardiología*. Supl. (6):10C-24C. [En Línea]. *RevEspCardiol*: <https://bit.ly/3TqkZMI>
158. Tamay- de Dios, L., Ibarra, C. y Velasquillo, C. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Revista Tecnología y salud: Investigación en Discapacidad*. Vol. 2(2): 70-78 pp. [En Línea] Medigraphic: <https://bit.ly/34SrJKf>
159. Taverne, Y.J., Bogers, A.J., Duncker, D.J., y cols. (2013). Reactive oxygen species and the cardiovascular system. *Oxidative medicine and cellular longevity journal*. Vol. 13(1): 15 pp. [En Línea]. Hindawi: <https://doi.org/10.1155/2013/862423>
160. Taylor, E.B., Wolf, V.L., Dent, E. y col. (2019). Mechanisms of hypertension in autoimmune rheumatic diseases. *British Journal of Pharmacology*. Vol.176(12): 1897-1913 pp. [En Línea]. British Pharmacological Society: <https://doi.org/10.1111/bph.14604>
161. Torruco-Uco, J.G., Domínguez-Magaña, M.A., Dávila-Ortiz, G. y cols. (2008). Péptidos antihipertensivos, una alternativa de Tratamiento de origen Natural: Una Revisión. *Revista Ciencia y Tecnología Alimentaria*. Vol. 6(2): 158-168 pp. [En línea]. REDALYC: <https://bit.ly/3ayDBFh>
162. Tortora, G.J. y Derrickson, B. (2018). *Principios de anatomía y fisiología*. 15ª Edición. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana. eLIBRUNAM [ISBN: 9786078546121]
163. Triana-Santamaria, O., Valdés-Silva, M.F. y Gutierrez-Rios R. (2020). El Corazón: Anatomía y Sistema de Conducción. V Congreso virtual de Ciencias Morfológicas. [En línea]. Morfovirtual: <https://bit.ly/39Yq0qf>
164. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F. y cols. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *American Heart Association Journal*. Vol. 75(1): 1334-1357 pp. [En Línea]. AHA: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
165. Vademecum. (2005). Ficha técnica de Losartán. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica -ANMAT- Argentina. [En Línea]. IQB: <https://bit.ly/3K0mhwk>
166. Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A. y col. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European journal of internal medicine*. Vol. 76(1): 14-20 pp. [En Línea] EJMME: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
167. Vinh, A., Drummond, G.R. y Sobey, C.G. (2019). Immunity and hypertension: New targets to lighten the pressure. *British Journal of Pharmacology*. Vol. 176(12): 1813-1817 pp. [En línea]. British Pharmacological Society: <https://doi.org/10.1111/bph.14659>

168. Wagner-Grau, P. (2010). Fisiopatología de la Hipertensión Arterial. Rev. Anales de la Facultad de Medicina. Vol. 71(4): 225-229 pp. [En Línea]. SciELO: <https://bit.ly/3fNZVwn>
169. Wagner-Grau, P. (2018). Pathophysiology of hypertension: New concepts. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. Vol. 64(2): 175-184. [En Línea]. SciELO: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2075>
170. Wenzel, U.O., Bode, M., Kurts, C. y col. (2019). Salt, inflammation, IL-17, and hypertension. British Journal of Pharmacology. Vol. 176(12): 1853-1863 pp. [En Línea]. British Pharmacological Society: <https://doi.org/10.1111/bph.14359>
171. Wenzel, U.O., Ehmke, H., y Bode, M. (2021). Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances. Cell and Tissue Research Journal. Vol. 385(2): 393-404 pp. [En Línea]. Springer Link: <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03409-0>
172. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. y cols. (2018). 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Europea Heart Journal. Vol. 39(33): 3021-3104 pp. [En Línea]. ESC: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
173. Yang, Z., Yu, X., Cheng, L. y cols. (2013). Effects of enalapril on the expression of cardiac angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in spontaneously hypertensive rats. Archives of cardiovascular diseases journal. Vol. 106(4): 196-201 pp. [En Línea]. ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.01.004>
174. Zhang, F., Xu, Y., Pan, Y. y cols. (2019). Effects of Angiotensin-(1-7) and Angiotensin II on Acetylcholine-Induced Vascular Relaxation in Spontaneously Hypertensive Rats. Oxidative medicine and cellular longevity Journal. Vol. 19(1): 12 pp. [En Línea]. Hindawi: <https://doi.org/10.1155/2019/6512485>
175. Zhao, J.V., Schooling, C.M. y Leung, G.M. (2020). Using genetics to understand the role of antihypertensive drugs modulating angiotensin-converting enzyme in immune function and inflammation. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 87(4): 1839-1846 pp. [En línea]. BJCP: <https://doi.org/10.1111/bcp.14572>