



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de estudios Superiores Cuautitlán

**Efecto antihipertensivo de los tratamientos combinados
captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino
en ratas Wistar macho y en ratas SHR macho.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

Licenciada en Farmacia

PRESENTA:

Sofía Lizbet Muñoz Muñoz

ASESOR: **Dr. Diego Lezama Martínez**

CO-ASESORA: **Dra. Jessica Edith Rodríguez Rodríguez**

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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDEERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.
DEPARTAMENTO
DE TITULACIÓN

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

Efecto antihipertensivo de los tratamientos combinados captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino en ratas Wistar macho y en ratas SHR macho.

Que presenta la pasante: **Sofía Lizbet Muñoz Muñoz**

Con número de cuenta: **418068966** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Mayo de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	I.A. Miriam Álvarez Velasco	
VOCAL	Q. Karla Paola Hernández Pérez	
SECRETARIO	Dr. Diego Lezama Martínez	
1er. SUPLENTE	L.F. Miguel Angel Trejo Rodríguez	Trejo Rodríguez Miguel A
2do. SUPLENTE	M. en C. Diana Ramírez Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por abrirme las puertas de un nuevo camino lleno de muchos conocimientos, experiencias y herramientas que me me formaron en una gran profesionista.

A la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán**, por formar parte de mi día a día y brindarme las instalaciones, laboratorios y profesores de calidad que contribuyeron en mi formación académica y desarrollo personal.

A mis padres, **Isabel y Rufino**, gracias a ustedes he podido cumplir lo que siempre soñé. Nunca tendré las palabras suficientes para agradecerles todo lo que han hecho por mí porque nunca me faltó absolutamente nada; siempre han estado para mí en todo momento, siempre me han impulsado a seguir adelante, y siempre han buscado la forma de darme todo lo que está en sus manos y más. Esto es fruto de todo su esfuerzo, cariño y amor que me han dedicado. Gracias por confiar en mi porque sin ustedes nada hubiera sido posible por ello prometo seguir esforzándome para que se sientan orgullosos. Yo ya estoy orgullosa de ustedes, porque lo que soy el día de hoy es gracias a ustedes; porque sólo ustedes, mamá y papá, han estado conmigo en todo el camino que he recorrido, en todas las caídas, y en todos los triunfos. Han hecho un trabajo excelente y ahora es mi turno de demostrarlo.

A mis hermanos, **Diego y Alonso**, por motivarme a ser mejor persona cada día. Gracias a ustedes mis días no son aburridos y sólo ustedes me soportan en los buenos y malos momentos, gracias por ser tan buenos y pacientes conmigo. Ustedes son mi inspiración para seguir adelante, me han demostrado que todo lo que nos propongamos podremos cumplirlo; les prometo que me seguiré esforzando para ser un buen ejemplo para ustedes.

A mi compañero de vida, **Erik**, gracias por ser parte de mí y de mis días, por apoyarme, escucharme, impulsarme y nunca dejarme sola. Gracias por estar conmigo cuando más lo he necesitado, porque siempre has sido mi brillito de luz que me da esperanza y no permites que me caiga, al contrario, que siga y siga avanzando. Eres una de las personas más maravillosas que he encontrado en este camino, te convertiste en mi compañero de vida, mi mejor amigo, mi consejero y mi confidente. Gracias por cada momento que me has regalado, sé que juntos lograremos todo lo que soñamos.

A mi amigo, **Hugo**, por apoyarme y ser parte de mi día a día en la universidad. Desde el primer día nos convertimos en esos compañeros inseparables, para estudiar, para las desveladas, las risas, el chismecito, para todo... siempre equipo 99. Gracias por tantos años de una amistad incondicional, por ser mi amigo y demostrarme que contigo podría encontrar una persona en quien confiar y apoyarme ante cualquier situación.

A mi asesor, el **Dr. Diego Lezama Martínez**, por haber confiado en mí y darme la oportunidad de trabajar con usted. Gracias por todo su apoyo, por su paciencia, por las enseñanzas y por los conocimientos que me brindo a lo largo de este tiempo, que me han permitido crecer a nivel personal y profesional. Gracias por todas aquellas pláticas y consejos que han sido muy valiosos para mí. Pero, sobre todo, le doy gracias por guiarme en este camino de mi formación.

A mi coasesora, la **Dra. Jessica Edith Rodríguez Rodríguez**, por enriquecer mi trabajo y darse el tiempo de compartir sus conocimientos conmigo.

A la **Dra. Jazmín Flores Monroy**, por permitirme formar parte del Laboratorio de Farmacología del Miocardio y ser un ejemplo a seguir. Gracias por confiar en mí y darme la oportunidad de crecer.

A la **Dra. Diana Ramírez Hernández**, por tus consejos, por tus enseñanzas y por contagiarme tu amor a la investigación, es un gusto aprender de ti y trabajar contigo.

A la **M en FC. María Eugenia Rosalía Posada Galarza**, por todo el cariño, el conocimiento y las enseñanzas que me brindo durante la carrera... y por cada una de las pláticas y todos los consejos que me compartió. Usted me mostró que la enseñanza sólo se da con amor.

A mis **amigos y compañeros de carrera: Lucero, Ame, Pao, Esteban, Rosita, y más**, por hacer mi estancia más agradable y amena, por los momentos divertidos y de risa que pasamos juntos.

A los **miembros de mi jurado: I. A. Miriam Álvarez Velasco, Q. Karla Paola Hernández Pérez, L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez, Dra. Diana Ramírez Hernández y Dr. Diego Lezama Martínez Hernández**, gracias por sus valiosas aportaciones y observaciones que enriquecieron y complementaron este trabajo.

A los **proyectos: UNAM-PAPIIT IN217122, UNAM-PAPIIT IN202022, FESC CI-2211 y UNAM-DGAPA-PAPIME PE205123**, por el apoyo recibido para poder llevar a cabo este proyecto.

DEDICATORIAS

A mis padres, **Isabel y Rufino**, porque esto es el resultado de todo su apoyo, confianza y amor; este no es mi logro, es el logro de ustedes porque son el pilar de lo que hoy en día soy. Gracias, mamá y gracias, papá, es lo mínimo que se merecen. Los amo.

A mis hermanos, **Diego y Alonso**, espero ser un ejemplo a seguir para ustedes, como hermana, como estudiante, como profesional y como persona. Los sueños sí se cumplen y voy a estar con ustedes en cada paso que den porque los quiero ver triunfar. Los amo.

A mi compañero de vida, **Erik**, espero ser una buena mujer y compañera, que te impulse y te motive a seguir adelante. Este es nuestro primer logro de muchos, y sé que juntos construiremos un gran futuro. Te amo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	I
DEDICATORIAS	III
ÍNDICE DE CONTENIDO	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ABREVIATURAS	XI
INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
1. SISTEMA CARDIOVASCULAR	2
1.1. Generalidades	2
1.1.1. Definición y Etimología	2
1.1.2. Función	2
1.1.3. Estructura	3
1.2. Sangre	4
1.2.1. Definición	4
1.2.2. Función	4
1.2.3. Características.....	4
1.2.4. Composición	4
1.3. Vasos Sanguíneos	5
1.3.1. Definición	5
1.3.2. Estructura	6
1.3.3. Tipos de vasos sanguíneos.....	7
1.3.4. Capilares	10
1.4. Corazón	11
1.4.1. Definición	11
1.4.2. Función	11
1.4.3. Características.....	12
1.4.4. Anatomía Externa del Corazón	12
1.4.5. Anatomía Interna del Corazón	13
1.4.6. Fisiología del corazón.....	16
1.5. Flujo Sanguíneo	24
1.5.1. Presión Sanguínea	25
1.5.2. Resistencia vascular.....	25
1.5.3. Velocidad del Flujo	26

1.5.4.	Circulación Sanguínea	26
2.	Presión Arterial	28
2.1.	Definición	28
2.1.1.	Presión Arterial	28
2.1.2.	Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica	29
2.2.	Medición de la Presión Arterial.....	29
2.3.	Regulación de la Presión Arterial	30
2.3.1.	Mecanismos de control local	30
2.3.2.	Mecanismos de control neuronal	30
2.3.3.	Mecanismos de control hormonal	33
3.	Hipertensión Arterial	41
3.1.	Etimología y Definición	41
3.2.	Epidemiología.....	41
3.3.	Clasificación	45
3.3.1.	Según el valor de la presión arterial.....	45
3.3.2.	Según la etiología.....	46
3.4.	Factores de Riesgo	48
3.5.	Etiología.....	49
3.5.1.	Etiología Genética	49
3.5.2.	Etiología ambiental	50
3.6.	Signos y Síntomas.....	56
3.7.	Complicaciones	57
3.8.	Diagnostico	58
3.8.1.	Medición de la presión arterial	58
3.9.	Tratamiento para la Hipertensión Arterial.....	61
3.9.1.	Tratamiento no farmacológico	61
3.9.2.	Tratamiento farmacológico	63
4.	ANTIHIPERTENSIVOS.....	67
4.1.	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)	67
4.1.2.	Antagonistas de receptor de angiotensina II (ARA-II).....	68
4.2.	Bloqueadores del Canal de Calcio (BCC).....	70
4.2.2.	Diuréticos.....	71
4.3.	Bloqueadores β -adrenérgicos	73
4.4.	α -Bloqueadores	74
4.5.	Vasodilatadores.....	75
4.6.	Inhibidores de la Renina.....	76

4.7.	Inhibidores de Neprilisina	76
5.	Combinaciones de antihipertensivos.....	76
5.1.	Condiciones para la combinación	77
5.2.	Ventajas y Desventajas	77
5.2.1.	Ventajas.....	77
5.2.2.	Desventajas	78
5.3.	Posibles combinaciones	78
5.4.	Combinación de un IECA con un BCC: Captopril - Amlodipino	79
5.4.1.	Indicaciones:.....	79
5.4.2.	Mecanismo de acción de la combinación:.....	79
5.4.3.	Reacciones Adversas:.....	80
5.4.4.	Contraindicaciones:	80
5.4.5.	Interacciones:	80
5.5.	Combinación de un ARA con un BCC: Valsartán - Amlodipino	81
5.5.1.	Indicaciones:.....	81
5.5.2.	Mecanismo de acción de la combinación:.....	81
5.5.3.	Reacciones Adversas:.....	82
5.5.4.	Contraindicaciones:	82
5.5.5.	Interacciones:	82
6.	Isoblograma.....	83
6.1.	Generalidades	83
6.1.1.	Definición.....	83
6.1.2.	Historia.....	83
6.1.3.	Principio.....	83
6.2.	Construcción del Isoblograma.....	84
6.2.1.	Determinación la Dosis Efectiva de cada uno de los fármacos	84
6.2.2.	Construcción del gráfico	85
6.2.3.	Comparación de las dosis de los fármacos en combinación teórica vs la experimental.....	87
6.3.	Análisis Isoblográfico.....	88
6.3.1.	Aditividad	88
6.3.2.	Sinergismo:.....	89
6.3.3.	Antagonismo.....	89
	JUSTIFICACIÓN	91
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	92
	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	92

HIPÓTESIS	92
OBJETIVO GENERAL	93
OBJETIVOS PARTICULARES	93
METODOLOGÍA.....	94
Construcción de los isobogramas	95
Prueba cualitativa de solubilidad de fármacos.....	97
Animales.....	99
Preparación de los tratamientos.....	100
Medición de la Presión Arterial y Frecuencia Cardíaca	102
RESULTADOS.....	105
DISCUSIÓN.....	117
CONCLUSIÓN.....	127
REFERENCIAS	128
ANEXOS	138
Anexo 1. Pruebas de solubilidad cualitativa.....	138
Anexo 2. Medición de la PAS, PAD y FC de los grupos de ratas Wistar macho.....	139
Anexo 3. Medición de la PAS, PAD y FC de los grupos de ratas hipertensivas (SHR) macho .	140
Anexo 4. Análisis Estadístico de los grupos de ratas Wistar macho	141
Anexo 5. Análisis Estadístico de los grupos de ratas hipertensas (SHR) macho.....	144

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema cardiovascular humano	3
Figura 2. Componentes de la sangre de un adulto normal.....	5
Figura 3. Estructura de las arterias	7
Figura 4. Estructura de una vena.....	9
Figura 5. Estructura de un capilar sanguíneo.....	10
Figura 6. Capas de la pared cardíaca	14
Figura 7. Anatomía interna del corazón.	16
Figura 8. Potencial de acción de las fibras contráctiles.	18
Figura 9. Potencial de acción de las fibras de conducción	19
Figura 10. Sistema cardíaco de conducción.....	20
Figura 11. Ciclo cardíaco y electrocardiograma.	22
Figura 12. Circulación coronaria.	24
Figura 13. Ruta de la circulación sanguínea a través del corazón.....	27

Figura 14. Control autonómico de los órganos terminales cardiovasculares.	31
Figura 16. Principales órganos en los que actúa la angiotensina II.	34
Figura 15. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)	36
Figura 17. Prevalencia de hipertensión en adultos de 30 a 79 años de ambos sexos en países del continente americano, 2019.	43
Figura 18. Prevalencia de hipertensión en adultos de 30 a 79 años de ambos sexos en México desde 1990 hasta 2019.	44
Figura 19. Incidencia de la Hipertensión Arterial en México	44
Figura 20. Principal causa de muerte en México: Enfermedades Cardiovasculares.	45
Figura 21. Medición de la presión arterial.	59
Figura 22. Inicio del tratamiento antihipertensivo (intervenciones en el estilo de vida y medición) a distintos valores de presión arterial basal en consulta.	61
Figura 23. Mecanismo de acción de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs).....	68
Figura 24. Mecanismo de acción de los Antagonistas del Receptores de Angiotensina II (ARA-II s).....	69
Figura 25. Mecanismo de acción de los Bloqueadores del Canal de Calcio (BBCs)	70
Figura 26. Mecanismo de acción de los Diuréticos (tiazídicos, del asa de Henle y ahorradores de potasio).....	72
Figura 27. Mecanismo de acción de los Bloqueadores β -adrenérgicos.....	74
Figura 28. Mecanismo de acción de los Bloqueadores α -adrenérgicos.....	75
Figura 29. Combinación de antihipertensivos	78
Figura 30. Curva Dosis-Efecto del Fármaco A	84
Figura 31. Curva Dosis-Efecto del Fármaco B	84
Figura 32. Construcción del Isoblograma de la combinación de los fármacos A y B: Asignación de las DE50s del fármaco A y B	85
Figura 33. Construcción del Isoblograma de la combinación de los fármacos A y B: Línea de aditividad (Z)	86
Figura 34. Construcción del Isoblograma de la combinación de los fármacos A y B: sinergismo, antagonismo y aditividad	88
Figura 35. Isoblograma de la combinación de antihipertensivos captopril–amlodipino.	105
Figura 36. Isoblograma de la combinación de antihipertensivos valsartán–amlodipino	107
Figura 37. Valores promedios \pm error estándar de la presión arterial sistólica (mmHg) de los diferentes grupos de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.	110
Figura 38. Valores promedios \pm error estándar de la presión arterial diastólica (mmHg) de los diferentes grupos de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.	110

Figura 39. Valores promedios \pm error estándar de la Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto) de los diferentes grupos de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.....	111
Figura 40. Valores promedios \pm error estándar de la presión arterial sistólica (mmHg) de los diferentes grupos de ratas SRH macho antes y después del tratamiento farmacológico (vía oral) por 1 semana.....	113
Figura 41. Valores promedios \pm error estándar de la presión arterial diastólica (mmHg) de los diferentes grupos de ratas SRH macho antes y después del tratamiento farmacológico (vía oral) por 1 semana.....	113
Figura 42. Valores promedios \pm error estándar de la Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto) de los diferentes grupos de SRH Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico (vía oral) por 1 semana.....	114

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial y grado de hipertensión	46
Tabla 2. Regiones genómicas ligadas con la Hipertensión arterial.....	50
Tabla 3. Características de la composición alimentaria de la Dieta DASH	62
Tabla 4. Tratamiento farmacológico recomendado para pacientes con hipertensión	66
Tabla 5. Cantidad de polvo de tabletas a pesar para cada prueba.....	98
Tabla 6. Solventes y concentraciones por utilizar para la prueba de solubilidad	99
Tabla 7. Distribución, tratamientos y dosificación para los distintos grupos de ratas Wistar macho a utilizar.....	99
Tabla 8. Distribución, tratamientos y dosificación para los distintos grupos de ratas Wistar macho a utilizar.....	100
Tabla 9. Cantidad de polvo de tabletas a pesar por cada fármaco.....	102
Tabla 10. Valores de la DE ₅₀ de los fármacos individuales y en combinación en ratas ..	105
Tabla 11. Diluciones subsecuentes de las DE50's en un esquema de proporciones fijas 1:1 para la combinación captopril-amlodipino	106
Tabla 12. Diluciones subsecuentes de las DE50's en un esquema de proporciones fijas 1:3 para la combinación captopril-amlodipino	106
Tabla 13. Diluciones subsecuentes de las DE50's en un esquema de proporciones fijas 3:1 para la combinación captopril-amlodipino	106
Tabla 14. Valores de la DE ₅₀ de los fármacos individuales (valsartán y amlodipino) en ratas Wistar	107
Tabla 15. Diluciones subsecuentes de las DE50's en un esquema de proporciones fijas 1:1 para la combinación valsartán-amlodipino	108
Tabla 16 Diluciones subsecuentes de las DE50's en un esquema de proporciones fijas 1:3 para la combinación valsartán-amlodipino	108

Tabla 17 Diluciones subsecuentes de las DE50's en un esquema de proporciones fijas 3:1 para la combinación captopril-amlodipino	108
Tabla 18. Valores promedio \pm error estándar del peso corporal de los diferentes grupos de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.	111
Tabla 19. Valores promedio \pm error estándar del peso corporal de los diferentes grupos de ratas SHR macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.	114
Tabla 20. Solubilidad de los fármacos captopril, amlodipino y valsartán individual y en combinación, en diferentes solventes y concentraciones.....	138
Tabla 21. Valores promedios (\bar{x}) \pm error estándar (EE) de la Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho, antes del tratamiento farmacológico.	139
Tabla 22. Valores promedios (\bar{x}) \pm error estándar (EE) de la Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho, después del tratamiento farmacológico.	139
Tabla 23. Diferencia de los valores de Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho con el tratamiento farmacológico.	139
Tabla 24. Valores promedios (\bar{x}) \pm error estándar (EE) de la Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SRH) macho, antes del tratamiento farmacológico.....	140
Tabla 25. Valores promedios (\bar{x}) \pm error estándar (EE) de la Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SRH) macho, después del tratamiento farmacológico.....	140
Tabla 26. Diferencia de los valores de Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SHR) macho con el tratamiento farmacológico. ...	140
Tabla 27. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAS de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento	141
Tabla 28. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAD de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento	142
Tabla 29. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la FC de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico.	143
Tabla 30. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para PAS de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SHR) macho antes y después del tratamiento	144
Tabla 31. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para PAD de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SHR) macho antes y después del tratamiento	145
Tabla 32. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la FC de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SHR) macho antes y después del tratamiento	145

ABREVIATURAS

ACC	Colegio Estadounidense de Cardiología
ADH	Hormona Antidiurética
AHA	Asociación Estadounidense del Corazón
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
Ang	Angiotensina
ARA II	Antagonistas del Receptor de Angiotensina II
AT₁R	Receptor de Angiotensina II tipo 1
AT₂R	Receptor de Angiotensina II tipo 2
AT₄R	Receptor de Angiotensina II tipo 4
AV	Auriculoventricular
BB	Beta-bloqueadores
BCC	Bloqueadores del Canal de Calcio
Ca²⁺	Calcio
DE₅₀	Dosis Efectiva 50
DE₉₀	Dosis Efectiva 90
DE₉₉	Dosis Efectiva 99
Cl⁻	Cloro
CO₂	Dióxido de carbono
CONAPO	Consejo Nacional de Población
COX-2	Ciclooxigenasa 2
DM	Diabetes Mellitus
ADN	Ácido desoxirribonucleico
EC	Enfermedad Coronaria
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
EE	Error Estándar
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ESH	Sociedad Europea de Hipertensión
ET	Endotelina

FC	Frecuencia cardiaca
g	Gramos
GMPc	Guanosín Monofosfato Cíclico
h	Horas
H⁺	Ion hidrógeno
H₂O	Agua
HTA	Hipertensión Arterial
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMC	Índice de Masa Corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INSP	Instituto Nacional de la Salud Pública.
IP₃	Inositol trifosfato
JNC-8	8vo Comité Nacional Conjunto
K⁺	Potasio
lpm	Latidos por minuto
M	Molar
MAPK	Cinasa activada por mitógeno
Mas	Ensamblaje mitocondrial
MDPA	monitoreo domiciliario de la presión arterial
mg	Miligramos
min	Minuto
mL	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercurio
MrgD	
ms	Milisegundos
mV	Milivolts
N	Normal
NA	Noradrenalina
Na⁺	Sodio
NaHCO₃	Bicarbonato

NEP	Enzima neprilisina o Endopeptidasa Neutra
NHE3	Intercambiador de sodio-hidrógeno 3
NO	Óxido nítrico
NP	Péptido natriurético
O₂	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
P	Proporción
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión Arterial Sistólica
RCV	Riesgo cardiovascular
s	Segundo
SA	Sinoauricular
SE	Desviación estándar
SHR	Rata espontáneamente hipertensa
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SRA	Sistema Renina Angiotensina
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
VO	Vía oral
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VM	Volumen minuto
VS	Volumen sistólica
WKY	Rata Wistar Kyoto
\bar{X}	Promedio
Z	Línea de aditividad
Zn	Zinc

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la hipertensión arterial es una de las enfermedades más comunes que afectan la salud humana a nivel mundial y se ha convertido en uno de los problemas más importantes de salud pública en México. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), uno de cada tres mexicanos padece hipertensión arterial, es decir, 25% de la población, donde la prevalencia en hombres es de 24.9% y en mujeres de 26.1%. Además, aproximadamente el 40% de éstos no sabe la padece y del 60% que sí tiene conocimiento de ello, sólo la mitad están controlados. (Piña Pozas et al., 2020)

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica multifactorial; es decir, que se debe a aspectos genéticos, alimentarios, edad avanzada, inactividad física u otros padecimientos. Por otro lado, resulta ser el factor de riesgo más importante para la muerte cardiovascular a nivel mundial. De acuerdo con los datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el 2020, la principal causa de muerte en el país fueron los problemas de corazón, reportando 218,885 casos que equivalen al 20.2% de las defunciones totales. Por ello, es necesario buscar una terapia que ayude a reducir dichos porcentajes, tanto de incidencia como de mortalidad.

El tratamiento de esta enfermedad es farmacológico y no farmacológico. Dentro del tratamiento farmacológico, se comienza con la monoterapia antihipertensiva. Sin embargo, se ha demostrado que la mayoría de los pacientes hipertensos necesitan al menos dos fármacos antihipertensivos para reducir los valores de presión arterial. Y desde hace años, las Guías Europeas y Americanas para el manejo de la Hipertensión Arterial recomiendan la politerapia cuando no se consigue una respuesta óptima con la monoterapia. Las combinaciones fijas de antihipertensivos han resultado más eficaces, logrando una disminución efectiva y sostenida de la presión arterial, con un buen perfil de seguridad, además de facilitar la adherencia y el cumplimiento terapéutico. (Whelton et al., 2017; Williams et al., 2018)

Estas mismas guías recomiendan preferentemente la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista del sistema renina-angiotensina (ARA) con un bloqueador del canal de calcio (BCC) o diurético tiazídico (DT). Por ello, surge el interés de estudiar el efecto de la combinación fija de dos antihipertensivos, como lo son captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino, para observar su efecto sobre la reducción de la presión arterial en la hipertensión arterial.

MARCO TEÓRICO

1. SISTEMA CARDIOVASCULAR

1.1.Generalidades

1.1.1. Definición y Etimología

El sistema cardiovascular (del griego kardia “cardio” que significa “corazón” y del latín vascula “vascular” que significa “vasos sanguíneos”) es un sistema de órganos que está constituido por el corazón y los vasos sanguíneos; para proporcionar una vía de transporte y de distribución de sangre a lo largo del cuerpo. El corazón es la bomba muscular que mantiene a la sangre en circulación a través de los vasos sanguíneos, que proveen la ruta por la cual circula desde y hacia el corazón, con el fin de contribuir con la homeostasis de otros aparatos y sistemas del organismo (Tortora y Derrickson, 2011).

Al sistema cardiovascular también se le conoce como sistema circulatorio. Este sistema consta del corazón, vasos sanguíneos y sangre, mientras que el cardiovascular alude solamente al corazón y los vasos sanguíneos (Evans, 2004; Saladin, 2012). Aunque, se suele usar el mismo término indistintamente (McConnell y Hull, 2012).

1.1.2. Función

La función primordial del sistema cardiovascular es asegurar la supervivencia de todas las células del cuerpo en todo momento y lo hace manteniendo la homeostasis del organismo (Pittman, 2011). Esto lo logra mediante diversas actividades que engloban el transporte, distribución, mantenimiento o excreción de:

- Gases, nutrientes y metabolitos, para continuar el funcionamiento del metabolismo.
- Agua y sales, para mantener el equilibrio electrolítico.
- Hormonas, para la regulación del organismo.
- Ácidos y bases, para mantener el pH.
- Células inmunitarias, antígenos y anticuerpos como defensa del organismo.
- Calor entre el organismo y la piel, para regular la temperatura corporal (Evans, 2004).

1.1.3. Estructura

El sistema cardiovascular está formado por tres componentes relacionados entre sí: la sangre, el corazón y los vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares). La sangre es el fluido transportado que contiene nutrientes, gases, metabolitos, agua, sales, ácidos, bases, hormonas y células de defensa. El corazón es la bomba muscular que impulsa la sangre hacia los órganos, tejidos y células del organismo. Las arterias son los vasos sanguíneos eferentes, que alejan la sangre del corazón; las venas son los vasos sanguíneos aferentes, que la regresan; y los capilares son vasos sanguíneos de menor tamaño que conectan las arterias más pequeñas con las venas más pequeñas (Saladin, 2012).

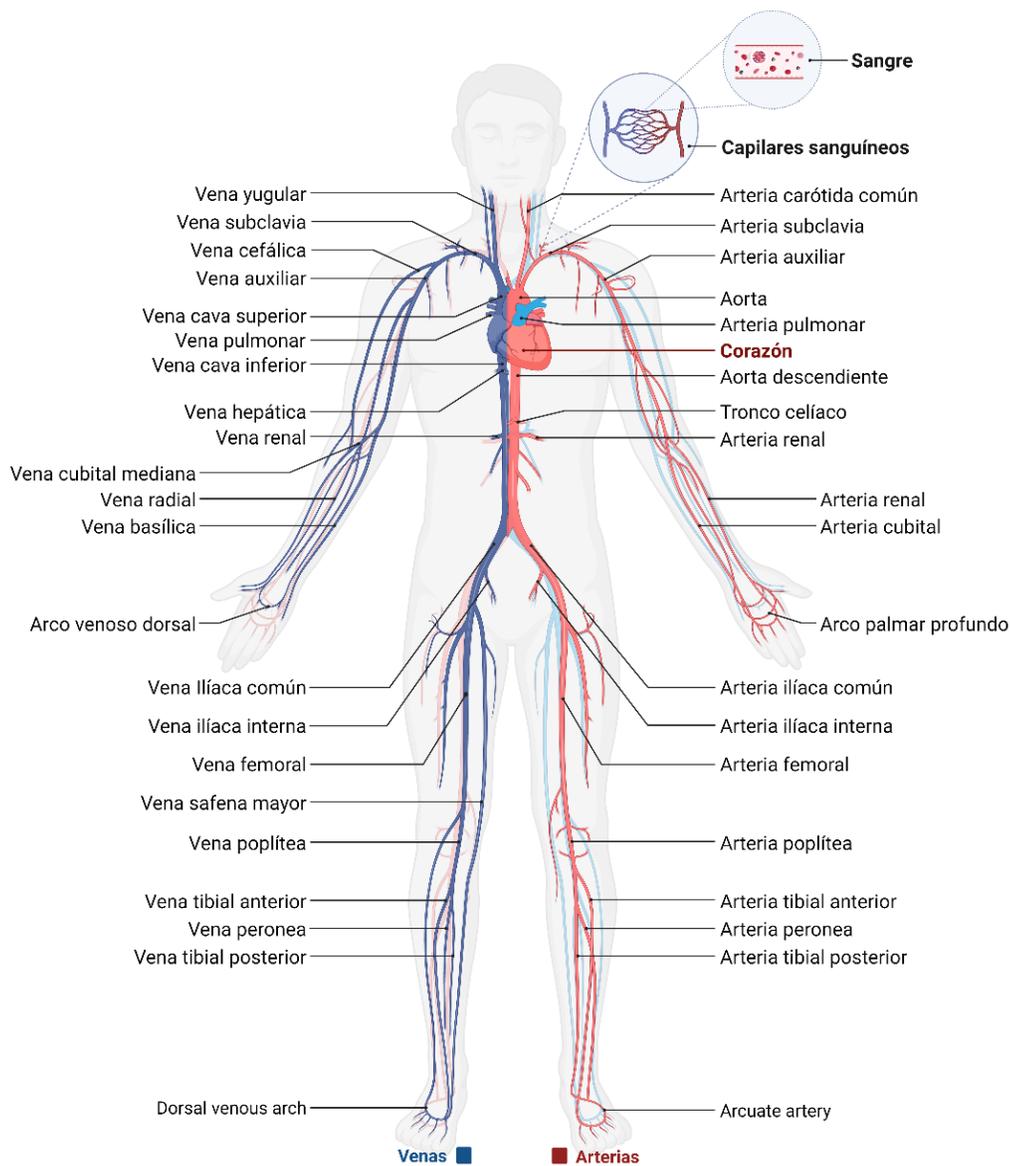


Figura 1. Sistema cardiovascular humano. (Muñoz Muñoz, 2023)

1.2.Sangre

1.2.1. Definición

La sangre es un tejido líquido formado por el plasma (fluido) más elementos corpusculares (células y fragmentos celulares). El plasma es una matriz extracelular líquida acuosa de color amarillo claro o pajizo en el cual están suspendidas las células sanguíneas y los fragmentos celulares (Tortora y Derrickson, 2011).

1.2.2. Función

Las funciones de la sangre son:

1. **Transporte:** transporta el oxígeno, dióxido de carbono, nutrientes, sales, hormonas, calor y desechos.
2. **Regulación:** regula el pH, la temperatura corporal y el contenido de agua de las células.
3. **Protección:** protege frente a patógenos y pérdida de sangre (Saladin, 2012).

1.2.3. Características

Por lo general, los adultos tienen de 4 a 6 litros de sangre; el volumen sanguíneo oscila de 4 a 5 litros para una mujer y 5 a 6 litros para un hombre. Dicha cantidad de volumen corresponde al 8% del peso corporal, lo que indica que por cada kilogramo de peso corporal existen 80 mililitros de sangre (Saladin, 2012; Tortora y Derrickson, 2011).

La sangre es un líquido de color rojo más denso y viscoso que el agua (2 g/mL). El color de la sangre varía de acuerdo con su contenido de oxígeno; cuando es rica en oxígeno es rojo brillante y cuando es pobre en oxígeno es rojo oscuro. Su temperatura es de 38°C, alrededor de 1°C por encima de la temperatura corporal. Y tiene un pH ligeramente alcalino cuyo valor se encuentra entre 7.35 y 7.45 (Tortora y Derrickson, 2011).

1.2.4. Composición

Como se ha mencionado, la sangre tiene dos componentes: el plasma y los elementos corpusculares.

1. El plasma. El plasma representa el 55% del volumen sanguíneo. Está conformado por: 91.5% de agua, 7% de proteínas (albúminas, globulinas, fibrinógeno, entre otras) y 1.5% de otros solutos como electrolitos (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , HCO_3^-), gases

(O₂, CO₂, N₂), sustancias reguladoras (enzimas, hormonas, vitaminas) y productos de deshecho (urea, ácido úrico, creatinina, bilirrubina, amoníaco) (Tortora y Derrickson, 2011).

2. Los elementos corpusculares. Los elementos corpusculares representan el 45% del volumen sanguíneo. El término hace alusión a células y fragmentos celulares. Por tanto, está conformado por: 44% de eritrocitos (células rojas), <1% de leucocitos (células blancas) y <1% de plaquetas (fragmentos). Cabe mencionar, que los leucocitos a su vez se dividen en neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos (Tortora y Derrickson, 2011).

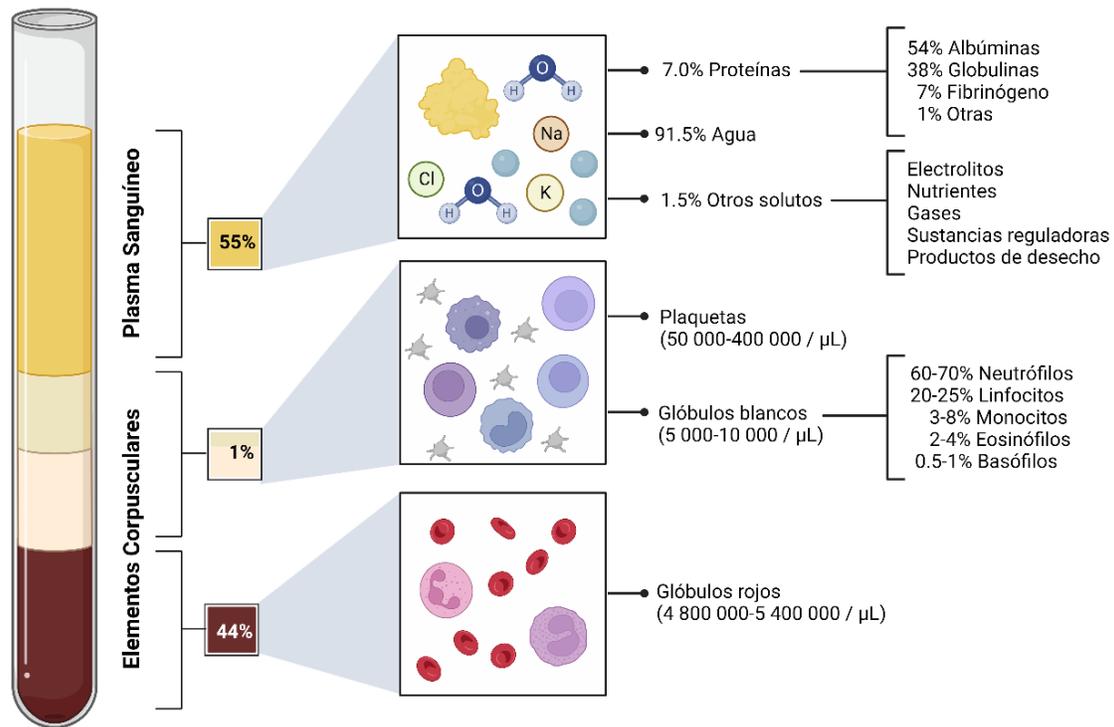


Figura 2. Componentes de la sangre de un adulto normal (Muñoz Muñoz, 2023)

1.3. Vasos Sanguíneos

1.3.1. Definición

Los vasos sanguíneos son tubos, canales o conductos huecos a través de los cuales circula la sangre desde el corazón hacia los demás órganos del cuerpo humano. Se caracterizan por formar dos sistemas cerrados de tubos que comienzan y terminan en el corazón (McConnell y Hull, 2012). Ante esto podemos encontrar cinco tipos de vasos sanguíneos: arterias, venas, arteriolas, vénulas y capilares.

1.3.2. Estructura

Un vaso sanguíneo tiene la forma de un tubo, es hueco por dentro, pero contiene una pared que lo define, conocida como pared vascular. Si se le hiciera un corte a la pared, se puede observar que está integrada por tres capas denominadas tunicas. Las capas desde el interior al exterior del vaso son: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia.

Túnica íntima (capa interna). Es la capa más interna de la pared del vaso sanguíneo, la cual está en contacto e interacciona con la sangre que fluye en su interior. Consta de tres componentes: el endotelio, la membrana basal y la lámina elástica interna. El endotelio está formado por células epiteliales planas y actúa como una membrana permeable y selectiva de las sustancias que entran y salen del flujo sanguíneo, secreta sustancias químicas que se encargan de la contracción y dilatación de los vasos, además de permitir que fluya la sangre de manera libre al disminuir la superficie de fricción. La membrana basal está formada por células endoteliales y su función es proporcionar el sostén al endotelio. Y la lámina elástica interna que puede estar compuesta de músculo liso, colágeno y fibras elásticas, facilita la comunicación entre la túnica íntima y la túnica media (Chaudhry et al., 2022b; Tortora y Derrickson, 2011).

Túnica media (capa media). Es la capa media de la pared del vaso sanguíneo, se caracteriza por ser la capa más gruesa, la cual se encarga de darle forma y estructura al vaso para que no se rompa ante de la presión que ejerza la sangre. Se compone por músculo liso, colágeno y, en algunos casos, tejido elástico; la cantidad de cada componente varía de acuerdo con el tipo de vaso sanguíneo, existe mayor cantidad en arterias que en venas, por tanto, esta capa suele ser más gruesa en las arterias. Su función principal es producir cambios en el diámetro del vaso, es decir, la vasomotilidad: vasoconstricción y vasodilatación. La vasoconstricción es cuando se estrecha el vaso (reduce su diámetro) y, por ende, aumenta la resistencia al paso de la sangre (resistencia vascular) y disminuye el flujo de la sangre en el vaso. Y la vasodilatación, es todo lo contrario a lo anterior. Por tanto, es muy importante para regular el flujo de sangre y la presión que ejerce en los vasos (McConnell y Hull, 2012).

Túnica adventicia (capa externa). Es la capa más externa de la pared del vaso sanguíneo. Está formada por tejido conjuntivo, fibras elásticas y fibras de colágeno; el tejido conjuntivo suele mezclarse con el de los vasos sanguíneos. El grosor de la capa varía con cada tipo de vaso sanguíneo, pues suele ser más gruesa en las venas. Cabe mencionar, que también

tiene pequeños vasos llamados vasa vasorum que irrigan el tejido de la pared vascular, al igual que varios nervios llamados nervios vasorum que controlan la contracción de los vasos (Moore et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2011).

1.3.3. Tipos de vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos se clasifican en tres grupos: las arterias, las venas y capilares.

1.3.3.1. Arterias

Las arterias son los vasos sanguíneos que conducen la sangre desde el corazón y la distribuyen por el organismo (Moore et al., 2015). Constituyen un extenso sistema de tubos que inicia en la arteria aorta que sale del ventrículo izquierdo, en el caso de la circulación mayor, y en la arteria pulmonar que sale del ventrículo derecho, en el caso de la circulación menor (García Porrejo Pérez y Hurlé González, 2020).

De hecho, Saladin (2012) menciona que las arterias son los vasos resistentes del sistema cardiovascular, porque la estructura de su tejido es fuerte y resistente. Pues la conformación de su pared vascular consta de las tres capas que ya se han mencionado anteriormente, pero se caracterizan por poseer una capa media gruesa, muscular y con muchas fibras elásticas. Esta capa media le da la capacidad de vasoconstricción y vasodilatación, es decir, que el vaso pueda estrecharse o extenderse para controlar la cantidad de sangre que circula, sin que se rompa o desgarre (McConnell y Hull, 2012; Tortora y Derrickson, 2011).

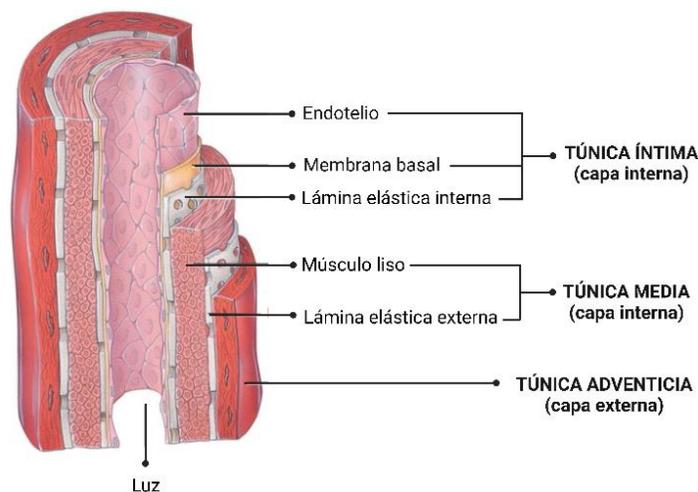


Figura 3. Estructura de las arterias
Modificada de (Tortora y Derrickson, 2011)

Existen distintos tipos de arterias que varían de acuerdo con las diferencias de su tamaño, función y características: arterias de calibre grande, arterias de calibre mediano y arteriolas.

Arterias de calibre grande (elásticas o de conducción). Son las arterias de mayor tamaño (diámetro), con paredes relativamente delgadas en comparación con su tamaño y son las más cercanas al corazón. También se denominan arterias elásticas, puesto que en su túnica media hay gran cantidad de fibras elásticas. Esta elasticidad, les permite expandirse lo suficiente para recibir la sangre que expulsan los ventrículos, y posteriormente, contraerse para propulsar la sangre hacia adelante, mientras se relajan los ventrículos; manteniendo así la presión arterial hasta que el ventrículo bombee de nuevo. Por otro lado, como transportan la sangre desde el corazón hacia arterias de calibre mediano, también se les conoce como arterias de conducción. Dentro de las arterias de calibre grande se encuentran las arterias pulmonares, la aorta y sus ramas principales (McConnell y Hull, 2012; Tortora y Derrickson, 2011).

Arterias de calibre mediano (musculares o de distribución). Son las arterias de mediano tamaño (diámetro). También se denominan arterias musculares porque en su túnica media contiene más músculo liso y menos fibras elásticas que las arterias elásticas; esta característica les confiere mayor grosor su pared y mayor capacidad de vasoconstricción y vasodilatación, para regular el flujo sanguíneo en su distribución. De hecho, su función es distribuir la sangre de las arterias de calibre mediano a las diferentes partes del cuerpo, por eso, también se les conoce como arterias de distribución. Algunos ejemplos de estas arterias son la arteria braquial, en el brazo, y la arteria radial, en el antebrazo (McConnell y Hull, 2012; Tortora y Derrickson, 2011).

Arteriolas. Son las arterias más pequeñas, su diámetro oscila entre 15 y 300 μm . Su pared está compuesta por fibras musculares lisas, pero estas disminuyen en cuanto más se acerca una arteriola a un capilar. Por tanto, su función es distribuir la sangre de las arterias de calibre mediano a los capilares; se encargan de regular el flujo sangre que llegan a los órganos y tejidos, mediante la regulación de la resistencia vascular (García Porrejo Pérez y Hurlé González, 2020; McConnell y Hull, 2012; Tortora y Derrickson, 2011):

Es importante mencionar, que las arteriolas juegan un papel importante en la resistencia vascular debido a la falta de tejido elástico en sus paredes. La resistencia se produce por la fricción entre la sangre y las paredes internas del vaso sanguíneo, entonces, cuando menor sea el diámetro del vaso, mayor será la fricción. Un cambio en el diámetro puede afectar también la presión arterial: la vasoconstricción de las arteriolas la incrementa mientras que la vasodilatación de las arteriolas la disminuye (Tortora y Derrickson, 2011).

1.3.3.2. Venas

Las venas son los vasos sanguíneos que conducen la sangre desde las diferentes partes del organismo al corazón (Moore et al., 2015). Se les considera que son los vasos capacitantes del sistema cardiovascular, porque tienen paredes delgadas, son flácidas y se expanden con facilidad para acumular un volumen mayor de sangre; es decir, tienen mayor capacidad para contener sangre que las arterias (Saladin, 2012).

La conformación de su pared vascular consta de las tres capas que ya se han mencionado anteriormente, pero se caracterizan por poseer una capa media más delgada que las arterias, con mejor cantidad de tejido muscular y fibras elásticas; por otro lado, una pared adventicia más gruesa, formada por fibras de colágeno y fibras elásticas. Por estas características, estos vasos tienen la gran capacidad de vasoconstricción y vasodilatación, no son capaces de soportar grandes presiones y tienden a contener un porcentaje alto de sangre (McConnell y Hull, 2012; Tortora y Derrickson, 2011).

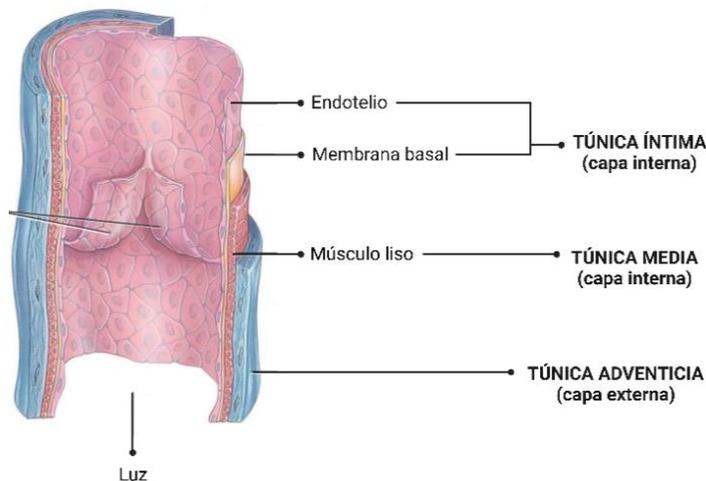


Figura 4. Estructura de una vena
Modificada de (Tortora y Derrickson, 2011)

Existen dos tipos: vénulas y venas propiamente dichas.

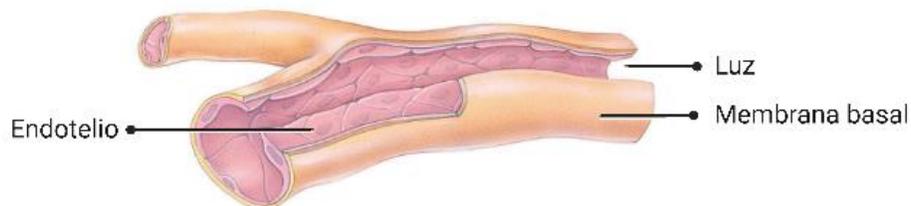
Vénulas. Hay vénulas poscapilares y musculares. Las vénulas poscapilares son las venas más pequeñas que miden de 10 a 20 μm de diámetro, éstas reciben sangre de los capilares. Las vénulas musculares son las venas que miden hasta 1 mm de diámetro, éstas reciben sangre de los poscapilares para transportarla a las de mayor tamaño (Saladin, 2012).

Venas. Hay venas de pequeño calibre, de mediano calibre y de gran calibre. Las venas de pequeño calibre miden hasta 10 mm de diámetro y transportan la sangre de las vénulas

musculares a las venas de mediano calibre; la mayor parte de las venas con nombres individuales se encuentran en esta categoría. Las venas de mediano calibre transportan la sangre de las venas de pequeño calibre a las de gran calibre, se caracterizan por no tener vasomotilidad; un ejemplo son las venas de las extremidades. Y las venas de gran calibre tienen diámetros mayores de 10 mm y son las que transportan la sangre al corazón. Las venas de gran calibre incluyen las venas cavas, pulmonares, yugulares internas y renales (García Porrejo Pérez y Hurlé González, 2020).

1.3.4. Capilares

Los capilares son finos tubos endoteliales que conectan las arterias con las venas (Moore et al., 2015). Las arteriolas terminales se van a ramificar en varios capilares, estos capilares van a formar redes, conocido como lechos capilares, para después conectar con las vénulas terminales (poscapilares). Dichas redes están en contacto con las células de los órganos y tejidos, a través del líquido intersticial; lo que va a permitir el intercambio de oxígeno y nutrientes por dióxido de carbono y desechos, entre la sangre y las células (García Porrejo Pérez y Hurlé González, 2020). Este tipo de vasos carecen de músculo liso en la estructura de su pared, en comparación de las arterias y venas. Su estructura consta de tejido endotelial rodeado de una membrana basal y su diámetro oscila entre 5 y 10 μm (Tortora y Derrickson, 2011).



*Figura 5. Estructura de un capilar sanguíneo.
Modificada de (Tortora y Derrickson, 2011)*

Se ha estimado que hay mil millones de capilares en el cuerpo humano, y que su superficie total es de 6 300 m^2 , pero algo más importante es que ninguna célula del cuerpo está a más de 60 a 80 μm (de cuatro a seis células de ancho) del capilar más cercano (Saladin, 2012). Los capilares representan más del 95% del sistema circulatorio; pero sólo el 7-8 % de la sangre está dentro de estos vasos (Tortora y Derrickson, 2011).

Hay tres variedades de capilares de acuerdo con su permeabilidad: capilares continuos, capilares perforados y capilares discontinuos (Saladin, 2012).

Capilares continuos. Se llaman así porque las células endoteliales que los conforman se mantienen juntas mediante uniones intercelulares que forman un tubo continuo. Son aquellos que permiten el paso de moléculas muy pequeñas, por ejemplo, la glucosa. Se encuentran principalmente en músculo, tejido nervioso, tejido conjuntivo, pulmones y piel.

Capilares perforados. Se llaman así porque presentan poros en el tejido endotelial. Éstos permiten el paso rápido de moléculas pequeñas, pero retienen la mayor parte de las proteínas y partículas más grandes. Y se encuentran principalmente en riñón, tubo digestivo y órganos endócrinos.

Capilares discontinuos. También llamados sinusoides. Se llaman así porque las células endoteliales presentan espacios o separaciones entre ellas. Son los capilares de mayor diámetro y con formas irregulares, éstos permiten el paso de moléculas grandes como proteínas o células sanguíneas. Y se encuentran en el hígado, el bazo, la médula ósea y otros órganos.

1.4. Corazón

1.4.1. Definición

El corazón es el órgano muscular que mantiene el flujo unidireccional de la sangre (Pawlina y Ross, 2020). Está situado en el centro del tórax detrás del esternón. Y consta de cuatro cámaras: dos cámaras superiores denominadas aurículas derecha e izquierda, y dos cámaras inferiores llamadas ventrículos derecho e izquierdo (Rehman y Rehman, 2021).

Es uno de los órganos más importantes del cuerpo humano, sin él ninguno de los demás órganos viviría; de hecho, es el músculo que más trabaja y que nunca está en reposo. Se estima que el corazón late alrededor de 115 000 veces cada día, es decir, late 80 veces por minuto y 42 millones de veces al año; y durante un tiempo de vida normal, latirá más de 3 000 millones de veces. Todo esto, para bombear de 5 a 6 litros de sangre por minuto y así para satisfacer las necesidades de suministro de 100 billones de células, que lo necesitan (Saladin, 2012; Tortora y Derrickson, 2011).

1.4.2. Función

El corazón es una bomba muscular que cumple dos funciones básicas: crea la presión suficiente para que la sangre circule, y distribuye la sangre entre el organismo y los pulmones (García Porrejo Pérez y Hurlé González, 2020).

1.4.3. Características

Las características del corazón son las siguientes (Tortora y Derrickson, 2011):

Textura y color: Es un órgano muscular hueco de color rosa, de paredes gruesas y contráctiles.

Forma: Tiene la forma de cono invertido con la punta dirigida hacia la parte inferior izquierda. La parte superior, la base, es amplia, mientras que el extremo inferior dirigida hacia adelante, el ápice, termina en una punta roma.

Tamaño: Mide aproximadamente 12 cm de largo, 9 cm de ancho y 6 cm de espesor, para un adulto de peso promedio; casi del mismo tamaño que un puño.

Peso: Su peso promedio de 250 a 300 g en mujeres adultas y 300 a 350 g en hombres adultos, lo que equivale al 0.40% del peso corporal.

Ubicación: Se localiza de forma oblicua en la caja torácica, desplazado dos terceras partes de él hacia el lado izquierdo, en el mediastino; está encerrado en un saco de doble pared que se denomina pericardio. El mediastino es un tejido que abarca desde el esternón hasta la columna vertebral, desde la primera costilla hasta el diafragma, situada entre los pulmones. Y el pericardio es una masa muscular resistente que mantiene firmemente adherido al corazón con el diafragma y los órganos adyacentes que se encuentran en la cavidad torácica.

Composición: Se compone principalmente del músculo cardiaco, el cual está formado por células llamadas cardiomiocitos, que están unidos unos con otros a través de conexiones denominadas discos intercalados. Los cardiomiocitos son células musculares, cortas, gruesas y ramificadas, con capacidad contráctil, por lo general, miden de 50 a 100 μm de largo y 10 a 20 μm de ancho.

1.4.4. Anatomía Externa del Corazón

Como se ha mencionado, el corazón tiene la forma de un cono inclinado, caracterizado por tener una base y una punta (ápice). La base es la parte superior amplia del corazón, está formada por las aurículas (las cavidades inferiores), principalmente la aurícula izquierda; y sirve como punto de unión para los grandes vasos. Mientras que el ápice es el extremo inferior que se dirige hacia adelante y termina en una punta, ésta formado por el ventrículo

izquierdo (una de las cavidades inferiores del corazón); y éste queda exactamente arriba del diafragma.

Además de la base y el ápice, el corazón tiene diferentes caras y bordes. Existe la cara anterior, la cara inferior, la cara pulmonar izquierda y derecha, y los bordes derecho, izquierdo, inferior y superior. La cara anterior se ubica detrás del esternón y las costillas. La cara inferior es la que se encuentra entre el vértice y el borde derecho y descansa principalmente sobre el diafragma. La cara pulmonar izquierda abarca el ventrículo izquierdo y la cara pulmonar derecha abarca la aurícula derecha. El borde derecho mira hacia el pulmón derecho y se extiende desde la cara inferior hasta la base; contacta con el pulmón derecho y se extiende desde la superficie inferior hasta la base. El borde izquierdo, también denominado borde pulmonar, mira hacia el pulmón izquierdo y se extiende desde la base hasta el ápice. El borde inferior está formado principalmente por el ventrículo derecho y una pequeña porción del ventrículo izquierdo. Y el borde superior que está formado por las aurículas y las arterias pulmonar y aortica (Moore et al., 2015).

1.4.5. Anatomía Interna del Corazón

El corazón se encuentra rodeado por una membrana que lo protege, llamada pericardio, pero éste no forma parte de su estructura. Lo que sí forma parte de su estructura son tres capas que conforman la pared del corazón: epicardio (capa externa), miocardio (capa media) y endocardio (capa interna). Y en su interior, posee cuatro cavidades por dónde circula la sangre con ayuda de válvulas. Las cavidades son: la aurícula derecha, la aurícula izquierda, el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo. Y las válvulas son: la válvula tricúspide, la válvula pulmonar, la válvula mitral y la válvula aórtica (Mori et al., 2019).

1.4.5.1. Pericardio

Pericardio. Es una doble membrana que actúa como un saco envolviendo al corazón. Está compuesto por dos partes: el pericardio fibroso y el pericardio seroso. El pericardio fibroso es más superficial y está compuesto por tejido conectivo denso, irregular, poco elástico y resistente; su función es evitar el estiramiento excesivo del corazón, provee protección y sujeta el corazón al mediastino. Mientras que el pericardio seroso es más profundo, más delgado y delicado, y forma una doble capa alrededor del corazón. Entonces, éste último se divide en dos capas: pericardio visceral y pericardio parietal, el primero está en contacto directo con el corazón y el segundo es la capa más externa (Saladin, 2012). Entre ambas capas se encuentra un espacio denominado cavidad pericárdica, el cual contiene entre 5 a

30 mL de líquido pericárdico que funciona como un lubricante para que el corazón lata con la mínima fricción (Clavería R. et al., 2009).

1.4.5.2. Capas de la Pared Cardíaca

La pared del corazón está compuesta por tres capas: epicardio, miocardio y endocardio. A continuación, se describirá cada una (Arackal y Alsayouri, 2022; Pawlina y Ross, 2020).

Epicardio. Es la capa más externa del corazón, también conocida como capa visceral del pericardio seroso. Está compuesta por células mesoteliales, tejido adiposo y tejido conectivo. Además, contiene vasos sanguíneos y linfáticos que irrigan el miocardio.

Miocardio. Es la capa media del corazón, mejor conocido como tejido muscular cardíaco. Está compuesta por músculo cardíaco, el componente principal del corazón, por tanto, le confiere volumen al corazón (pues representa el 95% de la pared cardíaca). De hecho, esa es la razón por la cual también se denomina miocardio al corazón. Cabe mencionar, que ésta capa es la responsable de la contracción del corazón.

Endocardio. Es la capa más interna del corazón. Se caracteriza por ser una capa fina y lisa que reviste cubre las cavidades del corazón y las válvulas cardíacas. Está formada por células endoteliales y tejido conectivo. Su función es proveer a las cavidades cardíacas una superficie lisa por la cual la sangre fluya adecuadamente.

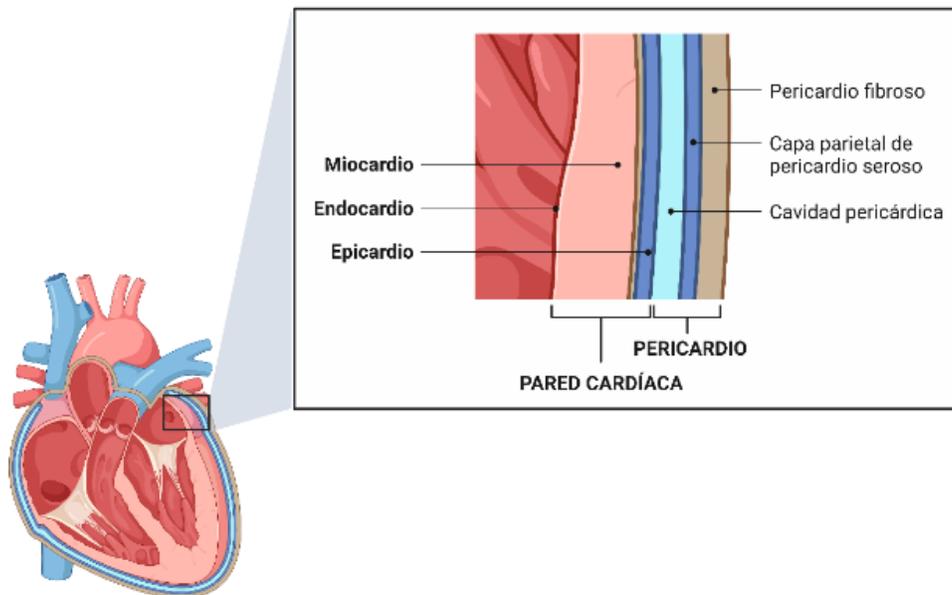


Figura 6. Capas de la pared cardíaca
(Muñoz Muñoz, 2023)

1.4.5.3. Cavidades y Válvulas del Corazón

El corazón tiene cuatro cavidades o cámaras. Se denominan aurículas derecha e izquierda a las cavidades superiores y ventrículos derecho e izquierdo a las cavidades inferiores. Las aurículas son las cavidades que reciben la sangre que regresa al corazón por medio de las venas, mientras los ventrículos son las cavidades que bombean la sangre a todo el cuerpo por medio de las arterias. También tiene una pared muscular llamado septum o tabique interauricular, que separa la aurícula y el ventrículo derechos de la aurícula y el ventrículo izquierdos (Pawlina y Ross, 2020; Rehman y Rehman, 2021). A continuación se mencionará la función de cada una:

Aurícula derecha. Recibe la sangre que regresa al corazón, a través de las venas cava inferior y cava superior.

Ventrículo derecho. Recibe la sangre de la aurícula derecha y la bombea hacia los pulmones para su oxigenación, a través de las arterias pulmonares derecha e izquierda.

Aurícula izquierda. Recibe la sangre oxigenada que proviene de los pulmones, a través de cuatro venas pulmonares, dos de cada pulmón.

Ventrículo izquierdo. Recibe la sangre que proviene de la aurícula izquierda y la bombea para su distribución hacia el resto del cuerpo.

Pero para bombear esa sangre en un sentido unidireccional se necesitan de válvulas que controlen el flujo. Existen también cuatro válvulas. Hay una válvula entre cada aurícula y su ventrículo, las válvulas atrioventriculares o auriculoventriculares (AV): tricúspide y mitral. Y otras en la salida de cada ventrículo hacia su gran arteria, las válvulas semilunares: pulmonar y aórtica. Cada válvula consta de tres valvas o cúspides, excepto la válvula mitral. Las valvas no son más que tejido fibroso que mantienen la estructura interna de las válvulas todo el tiempo (Saladín, 2012). A continuación, se mencionará cada una:

Válvula tricúspide. Es la válvula que controla el flujo de sangre entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho.

Válvula pulmonar. Es la válvula que controla el flujo de sangre entre el ventrículo derecho y las arterias pulmonares.

Válvula mitral. Es la válvula que controla el flujo de sangre entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda.

Válvula aortica. Es la válvula que controla el flujo de sangre entre la aurícula izquierda y la arteria aorta.

Es importante mencionar que estas válvulas se abren como respuesta a los cambios de presión sanguínea que ocurren a medida que las cavidades cardiacas se contraen y relajan; abriéndose para permitir el paso de la sangre y luego cerrándose para prevenir el reflujo de sangre.

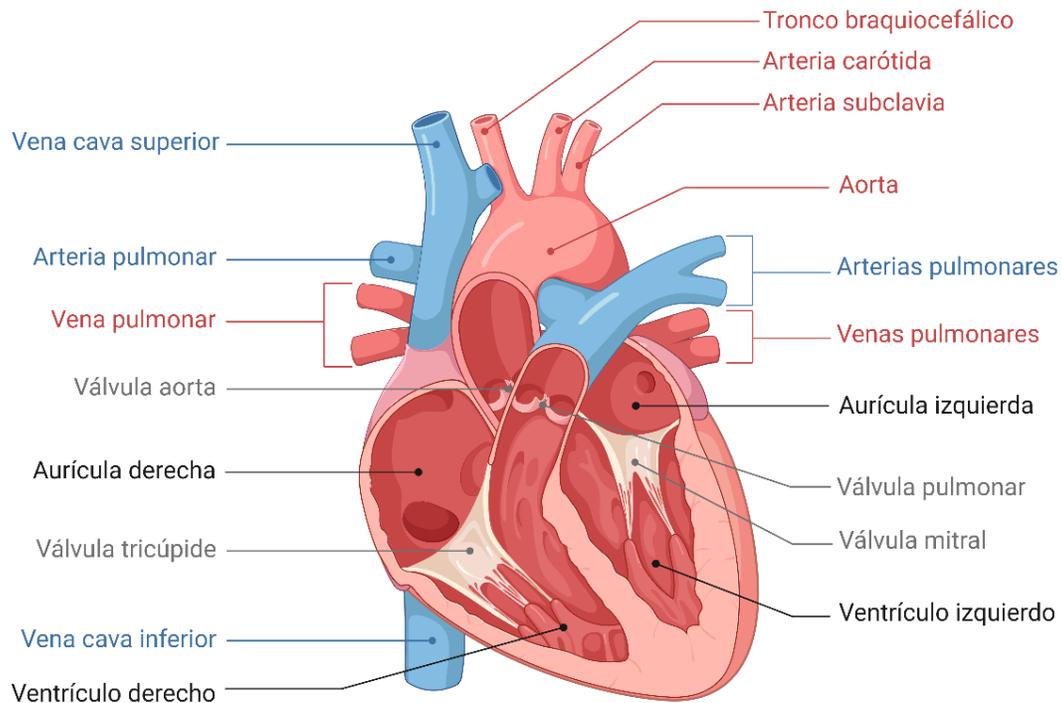


Figura 7. Anatomía interna del corazón.
(Muñoz Muñoz, 2023)

1.4.6. Fisiología del corazón

Para que el corazón pueda llevar a cabo su función de bombear la sangre, necesita relajarse y contraerse. Cuando se relaja, se llena de sangre; posteriormente cuando se contrae; genera la fuerza suficiente para expulsar la sangre a todos los tejidos. Ante esto, hay que recordar que el corazón está compuesto principalmente por el miocardio, la capa media de su pared; y el miocardio se caracteriza por ser una capa compuesta de músculo cardiaco. El músculo cardiaco no es más que el conjunto de células especializadas llamadas cardiomiocitos, los que son los responsables de la contracción y relajación del corazón. Aunque, es necesario mencionar que esa no es la única función de estas células, también hay cardiomiocitos que se dedican a la conducción de señales para que las otras células

trabajen de forma uniforme, funcionando como un marcapasos, y que, de igual forma, contribuyen a que el corazón funcione (Saladin, 2012). A continuación, se explica cómo trabajan.

1.4.6.1. Potencial de Acción

Entonces para conocer cómo se contrae y relaja el corazón, se debe conocer el potencial de acción de las células cardíacas. Dado que existen dos tipos de cardiomiocitos o fibras musculares: de contracción y marcapasos, también se generan dos de potencial de acción: el potencial de acción de contracción de las aurículas y los ventrículos, y el potencial de acción del marcapasos o nodo sinoauricular.

Potencial de acción de las fibras contráctiles (de las aurículas y los ventrículos):

El potencial de acción de los cardiomiocitos consta de 5 fases (Saladin, 2012):

Fase 0. Despolarización. El cardiomiocito se mantiene en un potencial de membrana en reposo estable aproximadamente a -90 mV, hasta que es estimulado por una corriente eléctrica del cardiomiocito adyacente, lo que provoca que inicie el potencial de acción. Pues, se abren los canales de Na^+ rápidos dependientes de voltaje, permitiendo la entrada de sodio, en consecuencia, aumenta velozmente el potencial de membrana. Todo esto sucede en pocos milisegundos.

Fase 1. Repolarización inicial. Alcanzando un máximo casi de $+30$ mV, los canales de Na^+ se cierran rápidamente, ocasionando que haya una pequeña caída del potencial de acción. También, algunos canales de K^+ dependientes de voltaje se abren y permiten la salida de potasio. Justo antes de que comience la meseta.

Fase 2. Meseta. Posteriormente, para equilibrar la salida de K^+ , se abren los canales de Ca^{2+} lentos, dependientes de voltaje, permitiendo la entrada de calcio. Ese calcio se fija a los canales de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico para abrirlos y permitir la salida de calcio al sarcoplasma; manteniendo así el potencial en 0 mV y prolongando ese potencial por un cierto tiempo hasta que empieza a decaer el potencial por la salida de algunos iones de potasio, pero la mayoría de los canales de K^+ permanecen cerrados hasta el final de dicha meseta. Esta fase dura alrededor de 200 a 250 milisegundos.

Fase 3. Repolarización. Al final de la meseta, ahora sí se cierran los canales de Ca^{2+} y se abren los canales de K^+ dependientes de voltaje permitiendo la salida de potasio de la célula. Por tanto, disminuye el potencial de acción.

Fase 4. Reposo. Tras la repolarización, disminuye el potencial de acción hasta llegar a su estado de reposo a -90 mV.

Lo que es importante señalar, es que siempre que los cardiomiocitos se encuentren en la fase de la meseta de su potencial de acción, se van a contraer, gracias a los iones de calcio que entran. A medida que la concentración de Ca^{2+} aumenta en el interior de la fibra contráctil, el Ca^{2+} se une a la proteína reguladora troponina, lo que permite que los filamentos de actina y miosina comiencen a interactuar y deslizarse entre sí, lo que genera la tensión (Tortora y Derrickson, 2011).

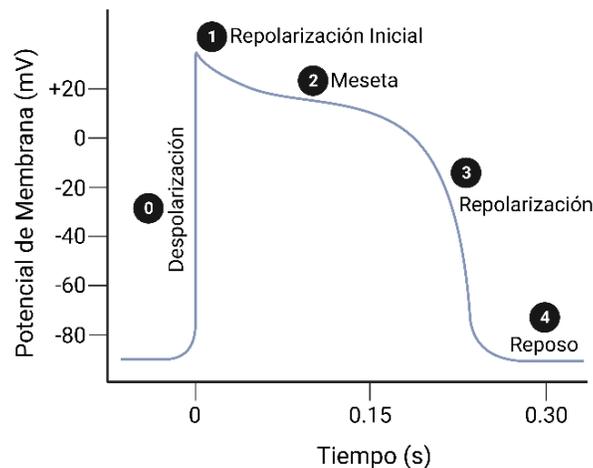


Figura 8. Potencial de acción de las fibras contráctiles. (Muñoz Muñoz 2023)

Con esto, ya se conoce cómo se produce la contracción de las fibras musculares que conforman las aurículas y los ventrículos. Pero, a continuación, se explicará cómo los cardiomiocitos de contracción reciben la señal eléctrica para iniciar su potencial de acción.

Potencial de acción de las fibras de conducción (del nodo sinoauricular):

El potencial de acción de los cardiomiocitos del nodo sinoauricular es muy parecido al de los cardiomiocitos de contracción, pero tienen algunas diferencias. Los cardiomiocitos del nodo sinoauricular carecen de un potencial de membrana en reposo estable, por tanto, su potencial inicia aproximadamente en -66 mV. Estos cardiomiocitos no necesitan de ningún estímulo para iniciar su potencial; inician por su propia cuenta y son las responsables de establecer el ritmo de contracción del músculo cardíaco, actúan como marcapasos. Por tanto, el potencial de marcapasos aumenta lentamente por que se abren los canales de Na^+ lentos dependientes de voltaje, para permitir la entrada de sodio. Cuando se alcanza un potencial -40 mV, se abren los canales de calcio para permitir la entrada de calcio, que es

lo que se conoce como fase de crecimiento (despolarización) del potencial de acción, aumentando poco a poco hasta llegar a un máximo de 0 mV. En ese punto, se abren los canales de K^+ para que salga el potasio y, por tanto, disminuye el potencial (repolarización); aquí no existe fase de meseta. Si se completa la repolarización, los canales de K^+ se cierran y el potencial de marcapasos inicia otra vez, en su camino a producir el latido siguiente (Saladin, 2012). Cada despolarización del nodo sinoauricular representa un latido. En promedio, un corazón late 75 veces por minuto, lo que indica que el potencial suele activarse cada 0.8 segundos. Y la activación del nodo sinoauricular estimula los cardiomiocitos de contracción (Tortora y Derrickson, 2011).

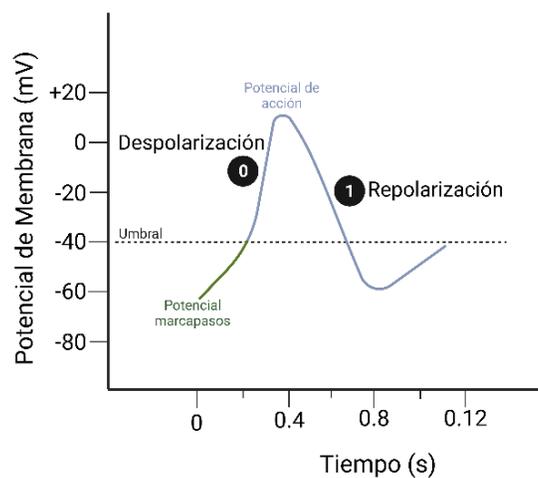


Figura 9. Potencial de acción de las fibras de conducción (Muñoz Muñoz, 2023)

1.4.6.2. Sistema de Conducción

Los latidos del corazón son activados y coordinados por un sistema que genera y conduce señales eléctricas (potenciales de acción) por todo el corazón, llamado sistema de conducción cardiaco (Aránega et al., 2012). El sistema de conducción surge en el nodo sinoauricular situado en la aurícula derecha, hay que recordar que es el marcapasos que inicia cada latido y determina el ritmo cardiaco (Saladin, 2012). Cada potencial del nodo sinoauricular se dirige a las aurículas, tanto derecha como izquierda, hasta llegar al nodo auriculoventricular, situado en el septum, cerca de la válvula auriculoventricular. La señal viaja a través de las uniones intercelulares a una velocidad de 1 m/s y se tarda en recorrer de un nodo al otro casi 50 ms. En el nodo auriculoventricular se detiene la señal por un breve momento, casi 100 ms, porque la señal viaja a una velocidad de 0.05 m/s, más lento, debido a que no existen muchas uniones intercelulares en esos cardiomiocitos. Este paso es muy importante, ya que es lo que permite que las aurículas puedan y terminen de

llenarse de sangre (García Porrejo Pérez y Hurlé González, 2020). Posteriormente, la señal viaja hacia los ventrículos por medio del haz de His hasta el ápice y posteriormente por medio de las fibras de Purkinje que se dirigen hacia arriba en sus ramas derechas e izquierdas, envolviendo los ventrículos (Aránega et al., 2012). La velocidad a la que viaja la señal es de 4 m/s, tardándose aproximadamente 50 ms. Al ser tan rápido, propicia que los ventrículos se contraigan casi al mismo tiempo, para expulsar la sangre del corazón.

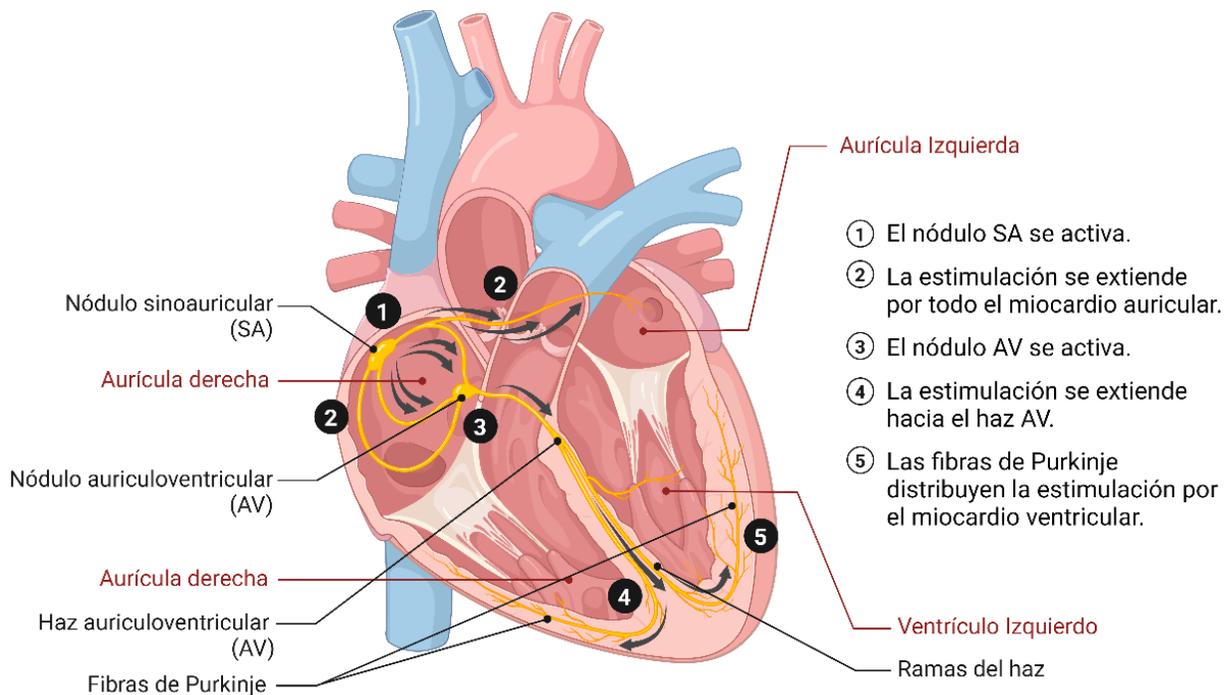


Figura 10. Sistema cardíaco de conducción. (Muñoz Muñoz, 2013)
Basada en (Saladin, 2012) p. 727

1.4.6.3. Ciclo Cardíaco

Anteriormente, se ha descrito como funciona cada parte del corazón para realizar su función principal, pero aún no se describe cómo se da por completo el bombeo de la sangre. El ciclo cardíaco es el que describe el movimiento completo del corazón o latido cardíaco, e incluye el período que abarca desde el principio de un latido hasta el comienzo del siguiente (Moore et al., 2015). De hecho, Tortora y Derrickson (2011) definen como ciclo cardíaco a aquel ciclo que involucra todos los fenómenos asociados a un latido cardíaco. Es decir, cada vez que todas las cavidades del corazón pasan por el proceso de contracción y relajación, así como los cambios de presión derivados de estos procesos. Estos cambios de presión dan como resultado el movimiento de sangre a través de diferentes cavidades del corazón y del cuerpo como un todo (Pollock y Makaryus, 2021).

El ciclo cardiaco consta de cuatro fases: llenado ventricular, contracción isovolumétrica, eyección ventricular y relajación isovolumétrica. Las primeras tres fases corresponden a la sístole y la última fase corresponde a la diástole. La sístole representa el periodo en el que los ventrículos se contraen y expulsan la sangre, mientras que la diástole representa el periodo en el que los ventrículos del corazón se relajan y se llenan de sangre (Pollock y Makaryus, 2021; Saladin, 2012). A continuación, se menciona en qué consiste cada fase:

1. **Llenado Ventricular.** Un ciclo cardiaco inicia con el potencial de acción en el nodo sinoauricular. Posteriormente envía la señal a las aurículas, provocando su contracción como resultado de la despolarización de los cardiomiocitos auriculares. Al contraerse las aurículas, expulsan la sangre a los ventrículos. En este proceso, inicia la diástole ventricular; los ventrículos se expanden y se abren las válvulas auriculoventriculares para permitir el llenado, que se realiza en tres partes. El primer tercio se llena de manera rápida (llenado ventricular rápido), el segundo tercio se llena de manera lenta (diástasis) y el último tercio se llena con la contracción auricular (sístole auricular). Recolectando al final, alrededor de 130 mL de sangre.
2. **Contracción isovolumétrica.** Ahora la señal del potencial de acción viaja a los ventrículos, los cardiomiocitos ventriculares comienzan a despolarizarse y, por tanto, los ventrículos a contraerse. La presión dentro de los ventrículos aumenta, dicho cambio provoca que las válvulas auriculoventriculares se cierren y no permitan que regrese la sangre a las aurículas, las cuales al repolarizarse los cardiomiocitos auriculares se relajan, y permanecen en diástole durante las demás fases del ciclo cardiaco. Y a pesar de que los ventrículos se contraen, no bombean sangre, ni hay cambio en su volumen, por eso se llama fase isovolumétrica. Lo cual se debe a que, aunque aumenta la presión, no es la suficiente para bombear la sangre, puesto que las presiones en la aorta (80 mmHg) y en las arterias pulmonares (10 mmHg) aún son mayores que las presiones en los ventrículos. Y, por tanto, tampoco se abren las válvulas semilunares.
3. **Eyección ventricular.** Cuando la presión de los ventrículos excede la de la arteria aorta y las arterias pulmonares, las válvulas semilunares se abren y permiten que la sangre pase de los ventrículos a las arterias de gran calibre, en dos pasos. Al comienzo, la sangre sale de forma rápida a una presión elevada (eyección rápida) y después con más lentitud a menor presión (eyección reducida); a medida que sale la sangre, irá disminuyendo la presión en los ventrículos y al mismo tiempo aumentando en los vasos sanguíneos. Por lo general, la presión alcanza su máximo

a 120 mmHg en el ventrículo izquierdo y a 25 mmHg en el derecho. Y por lo regular, un corazón en reposo promedio puede eyectar 70 mL de sangre, que equivale al 54% de sangre que hay en los ventrículos.

4. **Relajación isovolumétrica.** A medida que la presión ventricular disminuye, los ventrículos se comienzan a relajar y a expandirse como resultado de la repolarización de los cardiomiocitos ventriculares. Este cambio de presión causa que se cierren las válvulas semilunares cuando la presión cae por debajo de 100 mmHg. Antes de cerrarse, cuando comienza a disminuir la presión ventricular, la sangre intenta regresar al ventrículo, ocasionando el cierre de las válvulas y causando la irrigación de las arterias coronarias. Entonces, se llama fase isovolumétrica porque todas las válvulas se encontrarán cerradas y el volumen de los ventrículos no cambia, ya que aún no recibe más sangre. Hasta que decae tanto la presión ventricular que ocasiona que las válvulas auriculoventriculares se abran y comience el llenado ventricular (fase 1).

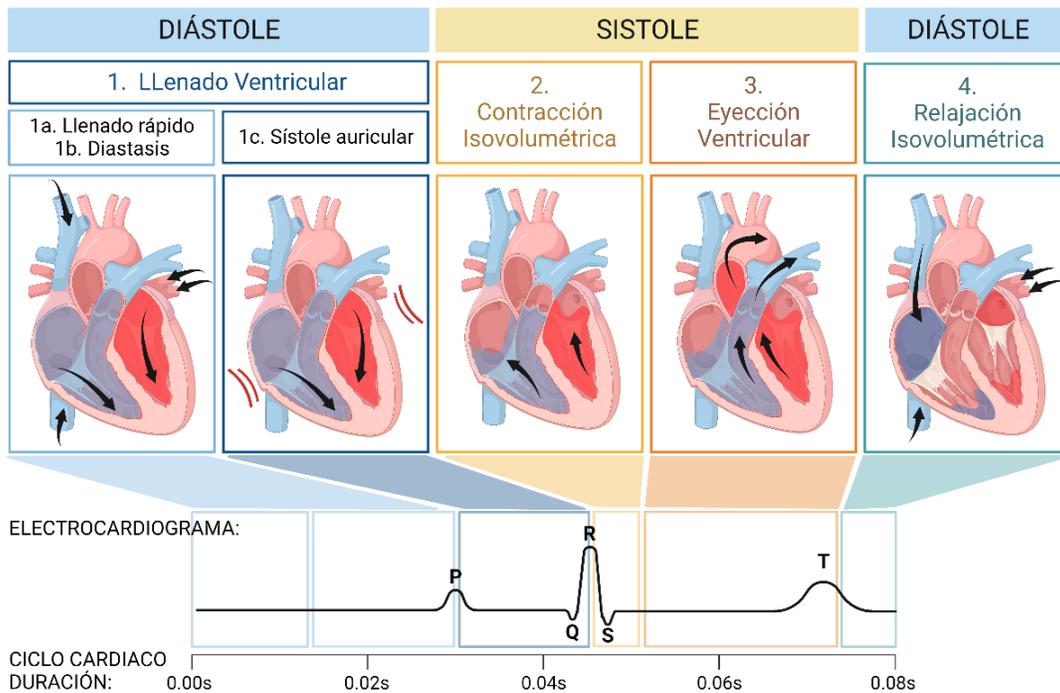


Figura 11. Ciclo cardíaco y electrocardiograma. (Muñoz Muñoz, 2013)
Basada en (Saladin, 2012) p. 738

En una persona en reposo, la sístole auricular dura casi 0.1 segundos, la sístole ventricular 0.3 segundos y el periodo quiescente (cuando los cuatro canales están en diástole) 0.4 segundos. Por ende, la duración total del ciclo cardíaco es de 0.8 segundos (800 ms) en un corazón que late a 75 lpm (Saladin, 2012).

1.4.6.4. Gasto Cardíaco

Un corazón sano de un adulto promedio en descanso bombea en total de 5 a 6 L por minuto. Este volumen está cerca del volumen sanguíneo total, que es de aproximadamente 5 L en un hombre adulto promedio. Por lo tanto, todo el volumen sanguíneo fluye a través de la circulación sistémica y pulmonar en cada minuto. De acuerdo con Tortora y Derrickson (2011), el gasto cardíaco o volumen minuto (VM) es el volumen de sangre eyectado por ventrículo izquierdo o derecho hacia la arteria aorta o las arterias pulmonares en cada minuto. Por tanto, se sabe que el corazón eyecta esa cantidad de volumen porque el gasto cardíaco es igual al producto del volumen sistólico (VS), que es el volumen de sangre eyectado por el ventrículo durante cada contracción (70 L por latido y un ciclo cardíaco es un latido), y la frecuencia cardíaca (FC), el número de latidos por minuto (75 latidos/min).

1.4.6.5. Frecuencia Cardíaca

La frecuencia cardíaca es el número de veces que el corazón se contrae (bombea sangre) durante un minuto, también es definido como el número de veces que late el corazón por minuto (lpm). Los valores normales de frecuencia cardíaca en un adulto promedio en reposo oscilan de 60 a 100 lpm (Nanchen, 2018). Si los valores de frecuencia cardíaca se encuentran por encima de 100 lpm se le domina taquicardia y cuando se encuentran por debajo de 60 lpm se le domina bradicardia.

El valor de la frecuencia cardíaca puede variar con respecto a la edad, al sexo, a las actividades diarias, a la condición física y con otros factores. A medida que una persona crece, la frecuencia cardíaca disminuye; pues se ha detectado que, suele ser de 120 lpm o mayor en neonatos, disminuyendo constantemente hasta 100 a 60 lpm en adultos y volviendo a aumentar en personas de la tercera edad. Tiende a disminuir regularmente por las noches, cuando la persona duerme. También, es común saber que los valores de la frecuencia cardíaca suelen ser más altos en mujeres por 2 a 7 latidos; varían de 72 a 80 lpm en mujeres adultas y de 64 a 72 lpm en hombres adultos (Saladin, 2012).

1.4.6.6. Circulación Coronaria

Para que el corazón pueda relajarse y contraerse para eyectar esa cantidad de sangre por minuto, necesita de mucha energía, oxígeno y nutrientes, ya que dicha actividad lo hace en todo momento desde que una persona nace hasta que muere, sin siquiera tomar un descanso. Es por eso, que el propio corazón también debe proveerse la cantidad de sangre necesaria para sus necesidades.

El suministro de los nutrimentos y el oxígeno no se satisface con la sangre de las cavidades del corazón, ya que necesitaría distribuirse por todo el miocardio mediante difusión, lo cual resultaría un proceso muy tardado. Es por ello, que el corazón tiene su propio sistema de suministro conocido como circulación coronaria.

La circulación coronaria consiste en un sistema de arterias y vasos sanguíneos que transportan al corazón aproximadamente 250 mL de sangre por minuto. Cuando el corazón eyecta sangre a través de la aorta, el 5% de la sangre total se distribuye a la arteria coronaria izquierda y derecha. La arteria coronaria izquierda se divide en dos ramas; la rama interventricular anterior que alimenta a los ventrículos y al septum, y la rama marginal izquierda que alimenta a la aurícula y el ventrículo izquierdos. Por otro lado, la arteria coronaria derecha irriga la aurícula derecha y el nódulo sinoauricular, y enseguida se divide en dos ramas: la rama marginal derecha que alimenta a la aurícula y el ventrículo derechos, y rama interventricular posterior que alimenta los ventrículos y el septum (Moore et al., 2015). Todas con la finalidad de otorgarles los nutrientes y oxígeno necesario al corazón para que no deje de funcionar.

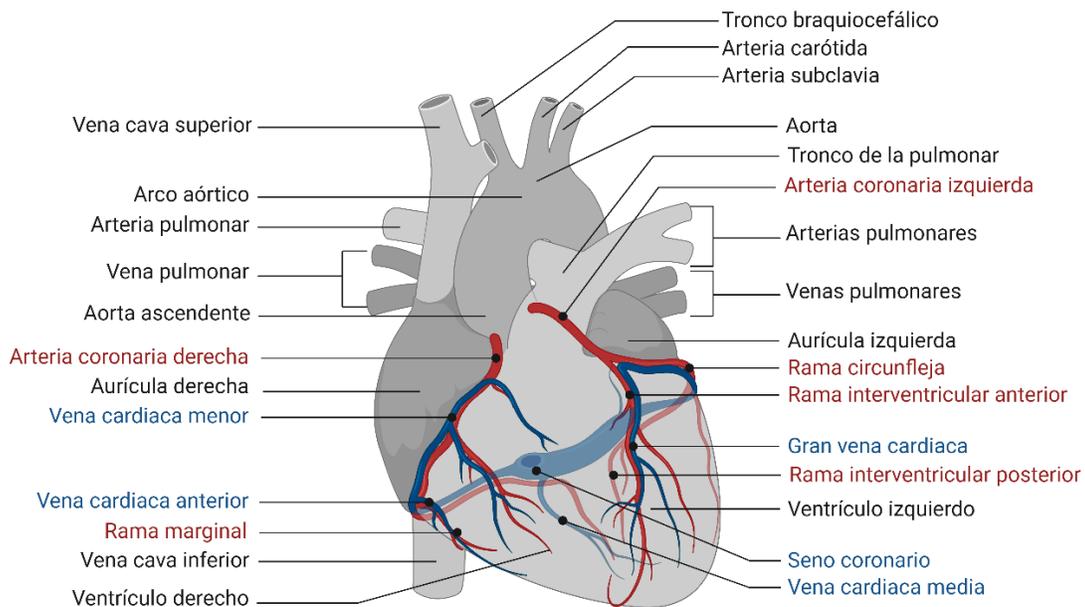


Figura 12. Circulación coronaria.
(Muñoz Muñoz, 2013)

1.5. Flujo Sanguíneo

El flujo sanguíneo es el volumen de sangre que fluye a través de cualquier tejido en un determinado período de tiempo (en mL/ min). El flujo sanguíneo total es el gasto cardíaco

(GC): el volumen de sangre que circula a través de los vasos sanguíneos cada minuto (Tortora y Derrickson, 2011).

Existen dos factores que intervienen en el flujo sanguíneo y la distribución del gasto cardíaco: la diferencia de presión que conduce el flujo sanguíneo a través de un tejido y la resistencia al flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos específicos.

1.5.1. Presión Sanguínea

La sangre fluye de regiones de mayor presión a otras de menor presión; a mayor diferencia de presión, mayor flujo sanguíneo. La contracción de los ventrículos genera presión arterial (PA), es decir, la presión hidrostática ejercida por la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos. La presión arterial sistólica es la presión sanguínea más alta alcanzada por las arterias durante la sístole (contracción ventricular), y la presión arterial diastólica es la presión sanguínea más baja durante la diástole (relajación ventricular) (Chaudhry et al., 2022a; Moore et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2011).

En un adulto joven en reposo, la PA asciende a 110 mm Hg durante la sístole y cae a alrededor de 70 mm Hg durante la diástole. Posteriormente, cuando la sangre circula por la aorta desde el corazón hasta los diferentes órganos de todo el organismo, la PA cae progresivamente. Disminuye alrededor de 35 mmHg cuando la sangre pasa desde las arterias sistémicas a las arteriolas y 16 mmHg cuando la sangre pasa de las arteriolas a los capilares. Y continúa cayendo cuando la sangre ingresa en las vénulas y vena, hasta que la presión sanguínea alcanza 0 mm Hg cuando la sangre ingresa al ventrículo derecho (Tortora y Derrickson, 2011).

También, es importante mencionar que la presión sanguínea depende del volumen sanguíneo. Cualquier disminución del volumen sanguíneo (como una hemorragia) disminuirá la presión sanguínea, mientras que cualquier aumento del volumen sanguíneo (como la retención de agua) aumentará la presión sanguínea.

1.5.2. Resistencia vascular

La resistencia vascular es la oposición al flujo de la sangre debido a la fricción entre la sangre y las paredes de los vasos sanguíneos. La resistencia vascular depende de: el tamaño de la luz del vaso sanguíneo, la viscosidad de la sangre y el largo total del vaso sanguíneo (Tortora y Derrickson, 2011).

1. **Tamaño de la luz.** Cuanto más pequeña es la luz (diámetro) de un vaso sanguíneo, mayor será la resistencia al flujo sanguíneo. Se le conoce como vasoconstricción cuando disminuye el diámetro del vaso sanguíneo y vasodilatación cuando lo aumenta; en la primera, la resistencia aumenta y la presión arterial sube, mientras que, en la segunda, la resistencia disminuye y la presión arterial decae.
2. **Viscosidad de la sangre.** La viscosidad de la sangre depende fundamentalmente de la relación entre los glóbulos rojos y el volumen del líquido plasmático, y en menor medida de la concentración de proteínas en el plasma. A mayor viscosidad, mayor resistencia, y cualquier situación que aumente la viscosidad de la sangre, aumenta la presión arterial o viceversa.
3. **El largo total del vaso sanguíneo.** La resistencia al flujo sanguíneo a través de un vaso es directamente proporcional al largo de éste. A mayor longitud del vaso, mayor resistencia.

1.5.3. Velocidad del Flujo

El flujo sanguíneo y la velocidad del flujo sanguíneo no es lo mismo. El flujo sanguíneo es el volumen de sangre bombeado en una unidad de tiempo, se mide en mL/s o L/min. Mientras que la velocidad de flujo se relaciona en forma inversa con el área de sección transversal, es decir, a mayor área de sección transversal menor será la velocidad. Por lo que, la velocidad del flujo sanguíneo disminuye a medida que la sangre fluye desde la aorta hacia las arterias, las arteriolas y los capilares, y aumenta cuando abandona los capilares y regresa al corazón (Tortora y Derrickson, 2011).

1.5.4. Circulación Sanguínea

El corazón en conjunto con los vasos sanguíneos forma dos vías en las que circula la sangre de manera conectada: la circulación sistémica y la circulación pulmonar. Recordando las fases del ciclo cardíaco y cómo funciona, se sabe que la circulación sanguínea primero comienza cuando el corazón se relaja y las aurículas se llenan de sangre, ésta se dirige a los ventrículos y posteriormente es eyectada hacia las grandes arterias, la arteria aorta y las arterias pulmonares (Chaudhry et al., 2022b).

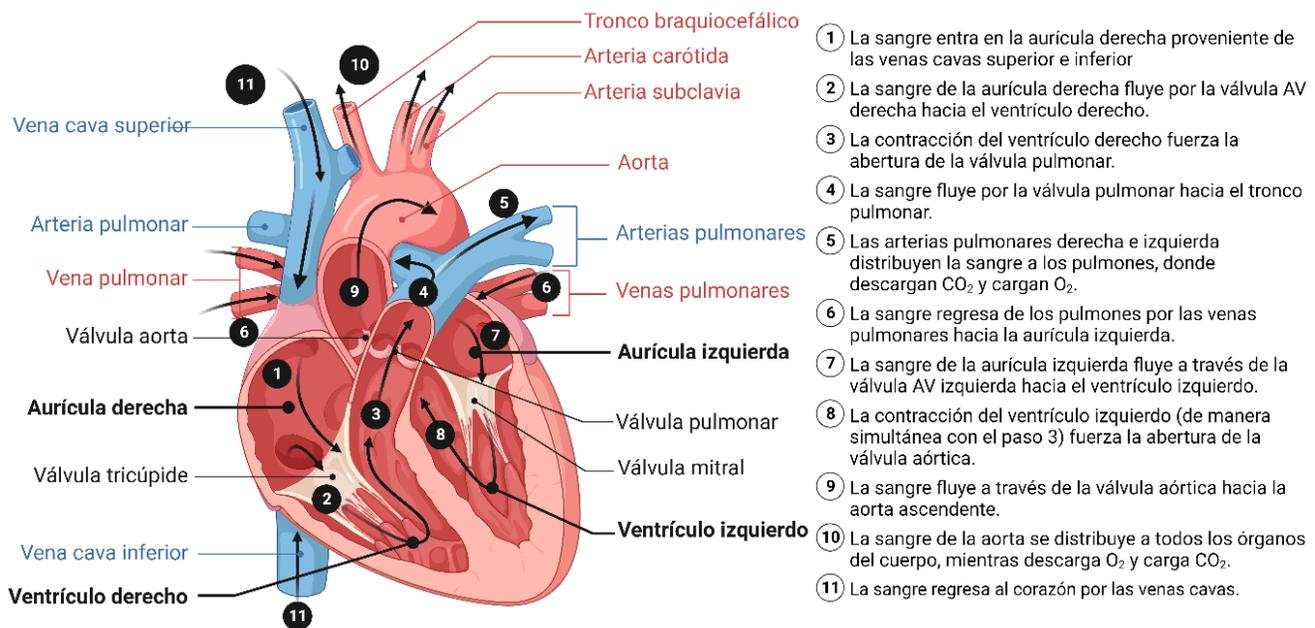


Figura 13. Ruta de la circulación sanguínea a través del corazón. (Muñoz Muñoz, 2023)
La ruta que va de 4 a 6 es el circuito pulmonar y de 9 a 11 es el circuito sistémico. (Saladin, 2012) p. 723

Cabe mencionar que la circulación sanguínea se basa en tres principios básicos. El primer principio menciona que el flujo sanguíneo en la mayoría de los tejidos está controlado de acuerdo con su necesidad, esto quiere decir que cuando un tejido o un órgano está llevando a cabo sus funciones, necesitará de más nutrientes, energía y oxígeno para trabajar y, por tanto, de mayor flujo sanguíneo. El segundo principio indica que el gasto cardíaco es la suma de los fluidos sanguíneos presentes en cada parte de todo el organismo. Y el tercer principio dice que la regulación de la presión arterial es generalmente independiente del control de flujo sanguíneo o del control del gasto cardíaco (Hall, 2016).

1.5.4.1. Circulación sistémica

El corazón bombea la sangre a través de los vasos sanguíneos. Bombea sangre que contiene mayormente oxígeno y nutrientes hacia los tejidos, órganos y cada una de las células, a través de las arterias, arteriolas y capilares. La sangre viaja desde el ventrículo izquierdo hacia la arteria aorta, posteriormente se ramifica y se dirige por las arterias de mayor a menor calibre hasta llegar a los capilares. En los capilares de los tejidos u órganos, es donde se realiza el intercambio de sustancias, nutrientes y oxígeno por desechos y dióxido de carbono. Ahora, la sangre ahora que contiene mayormente dióxido de carbono y sustancias de deshecho, regresan al corazón, a través de las vénulas y venas, hasta

llegar a la aurícula derecha del corazón por las venas cavas superiores e inferiores. Todo este proceso se conoce como circulación sistémica o mayor (Tortora y Derrickson, 2011).

1.5.4.2. Circulación pulmonar

Por otra parte, el corazón también bombea sangre hacia los pulmones, para permitir la oxigenación de la sangre. En este caso, la sangre que contiene mayormente dióxido de carbono se dirige del ventrículo derecho a los pulmones por medio de las arterias pulmonares, que se ramifica en arterias y capilares cada vez más pequeños. En los pulmones, también se realiza un intercambio gases, el dióxido de carbono por oxígeno. Posteriormente, la sangre que ahora contiene mayormente oxígeno regresa de nuevo al corazón por medio de las venas pulmonares, para repetir el ciclo cardiaco. Esto se conoce como circulación pulmonar o menor (Tortora y Derrickson, 2011).

2. PRESIÓN ARTERIAL

2.1. Definición

2.1.1. Presión Arterial

La presión arterial es la fuerza que la sangre ejerce contra una pared vascular, ya sea de los vasos sanguíneos o del corazón, que varía durante el ciclo cardiaco: la mayor fuerza se observa justo después de la contracción ventricular y corresponde a la presión arterial sistólica, en tanto que el menor valor recibe el nombre de presión arterial diastólica (Fernández Garza, 2015).

Cabe mencionar que muchas veces el término de tensión y presión se usan para referirse a lo mismo, sin embargo, no son sinónimos. La tensión se refiere a la fuerza que ejerce en una sola dirección (longitud), representa una fuerza paralela a la superficie y es la fuerza que ejercen los vasos sanguíneos sobre la sangre que circula por nuestro cuerpo. Mientras que la presión es la fuerza que se ejerce en una superficie, representa la fuerza perpendicular a la superficie y es la fuerza que ejerce la sangre sobre los vasos sanguíneos (Magder, 2018).

La unidad de medición es el milímetro de mercurio (mmHg). (Magder, 2018) La razón radica porque tiempo atrás se utilizan los esfigmomanómetros provistos de un manómetro de

mercurio para medir la presión arterial, aunque en la actualidad se utilizan con mayor frecuencia los esfigmomanómetros con manómetros aneroides o inclusive esfigmomanómetros electrónicos. Un esfigmomanómetro común está constituido por un manguito con una cámara inflable en su interior, un manómetro de mercurio o aneroide, y una perilla de goma con una válvula de control de presión con la que se infla y desinfla la cámara del manguito (Fernández Garza, 2015).

2.1.2. Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica

La presión arterial consta de dos valores: la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD). La presión arterial sistólica es el valor máximo obtenido durante la contracción ventricular, y la presión arterial diastólica es el valor mínimo que se presenta durante la relajación ventricular entre latidos. (Saladin, 2012) Los valores promedio en la presión sistólica es de 120 mmHg y en presión diastólica es de 80 mmHg, las cuales se reportan como 120/80 mmHg (Fernández Garza, 2015).

Además, mediante la medición de la presión arterial sistólica y la diastólica también se obtienen otros valores: la presión de pulso y la presión arterial media. La presión de pulso es la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica, y la presión arterial media el promedio de la presión en las arterias durante el ciclo cardiaco.

2.2. Medición de la Presión Arterial

La medición de la presión arterial se puede realizar de forma directa o indirecta:

Método directo. Consiste en insertar un catéter o una aguja directamente en la arteria, dicho catéter está conectado a un manómetro externo, el cual se encarga de transmitir y traducir señales que serán proyectadas a través de un monitor. Se utiliza en pacientes que requieren vigilancia continua, como los pacientes hospitalizados que se encuentran en unidades de cuidados intensivos (Fernández Garza, 2015).

Método indirecto. Consiste en colocar el manguito del esfigmomanómetro en la arteria braquial (también conocida como arteria humeral) que se encuentra ubicado en el brazo a la distancia del corazón. El manguito se infla de tal manera que la presión supere la presión sistólica y posteriormente se deja desinflar; el aumento de la presión del manguito provoca el cierre de la arteria y que la sangre no fluya hasta que se comience a desinflar, ocasionando un flujo turbulento que produce un sonido que se escucha con el estetoscopio.

La presión a la que se escucha el primer sonido corresponde a la presión sistólica, posteriormente los sonidos se hacen cada vez más suaves hasta que dejan de escucharse; la presión en ese momento es la diastólica (Fernández Garza, 2015).

2.3.Regulación de la Presión Arterial

La regulación de la presión arterial no es una tarea fácil; el control de la presión arterial depende del control del flujo sanguíneo en un tejido de acuerdo con sus necesidades metabólicas. Para ello, el propio organismo ha generado diversos mecanismos para la regulación de la presión arterial: locales, neurales y hormonales, a corto, mediano y largo plazo.

2.3.1. Mecanismos de control local

De manera local, la presión arterial se autorregula. La autorregulación es la capacidad de los tejidos para regular su propia irrigación sanguínea. La irrigación sanguínea es necesaria para el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos. Cuando no existe una buena irrigación, los tejidos carecen de oxígeno (se vuelven hipóxicos), no tienen los nutrientes necesarios y además acumulan los desechos del metabolismo; para ello, el propio organismo activa su autorregulación, ocasionando que los vasos sanguíneos se dilaten, aumentando la perfusión y, por tanto, haya una buena irrigación sanguínea. Pero cuando los tejidos ya recibieron el oxígeno y los nutrientes necesarios, los vasos sanguíneos se contraen. De esa manera, se establece un equilibrio homeostático dinámico, que ajusta la perfusión de acuerdo con las necesidades metabólicas del tejido (Saladin, 2012).

Otra forma en la que la presión arterial se autorregula es por medio de sustancias químicas vasoactivas que el propio organismo secreta. Las sustancias vasoactivas se encargan de facilitar la dilatación y contracción de los vasos sanguíneos. Algunas de las sustancias son la histamina, la bradicinina y las prostaglandinas, así como la prostaciclina y el óxido nítrico.

2.3.2. Mecanismos de control neuronal

Además del control local, la presión arterial se puede regular de forma neuronal con los sistemas nerviosos central y autónomo, que se caracterizan por la regulación momentánea (rápida) y sostenida. Esta regulación se realiza a través de tres arcos reflejos que tienen sus receptores en diferentes zonas del sistema cardiovascular; luego la información es conducida al centro de regulación cardiovascular bulbar, donde se elabora una respuesta

que a través de las vías eferentes del sistema nervioso autónomo tiende a minimizar el cambio producido en los niveles de presión arterial (Fernández Tresguerres et al., 2020) .

El centro de regulación cardiovascular, también llamado vasomotor, se encuentra en el bulbo raquídeo; éste está conectado con el hipotálamo y la corteza para mantenerse comunicados ante cualquier situación. Por tanto, el centro de regulación sirve como centro integrador de los tres reflejos autónomos: barorreflejos, quimiorreflejos y el reflejo de la isquemia.

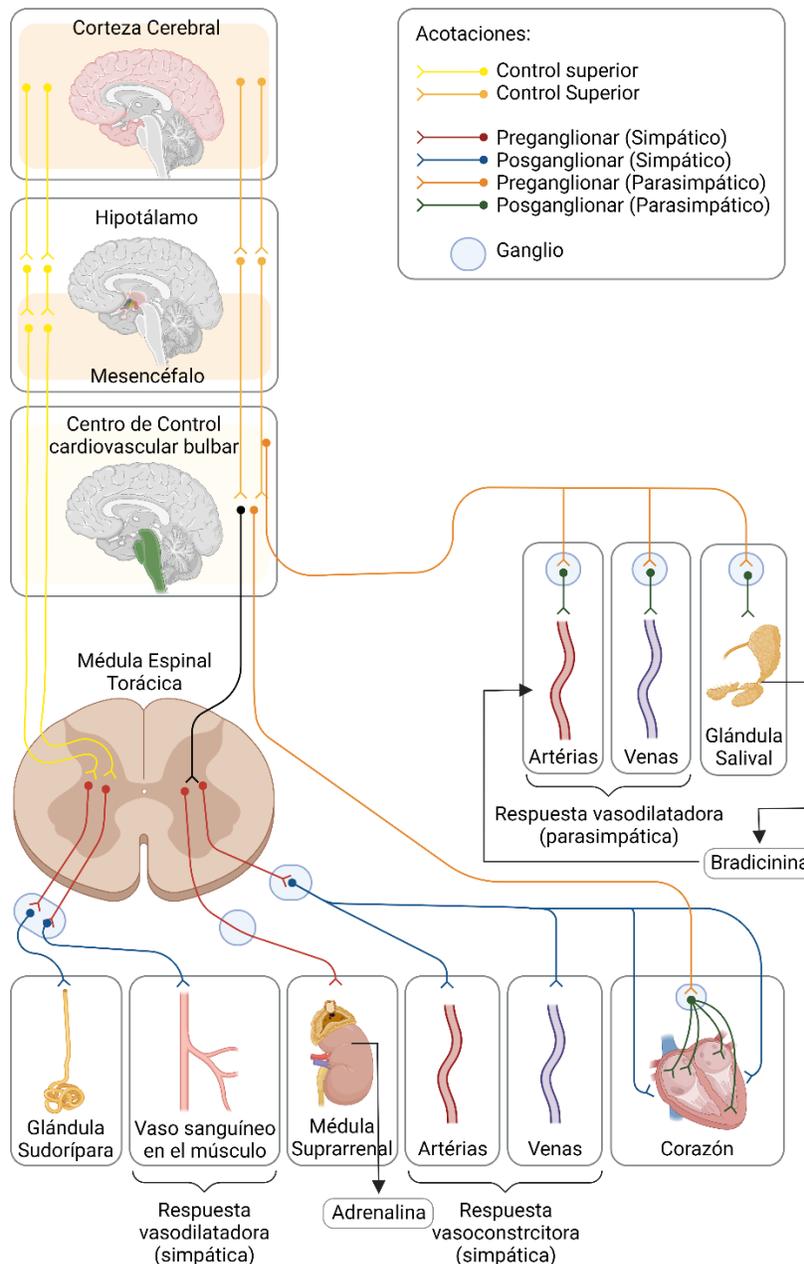


Figura 14. Control autónomo de los órganos terminales cardiovasculares. (Muñoz Muñoz, 2023)

2.3.2.1. Barorreflejos

El reflejo barorreceptor es una respuesta de retroalimentación negativa y autónoma a los cambios de presión arterial (Saladin, 2012). El reflejo se inicia con la estimulación temprana de estos barorreceptores, que son terminaciones nerviosas sensibles al estiramiento de la pared arterial que se encuentran en la carótida y en la aorta. Los barorreceptores de la carótida se estimulan con presiones de 50-60 mmHg y de la aorta con presiones de 70 mmHg. Cuando se estimulan, se producen señales que se dirigen hacia el centro cardiovascular del bulbo, a través del nervio vago, y del nervio de Hering (Fernández Tresguerres et al., 2020). Si el estímulo es la presión arterial elevada, en respuesta a esas señales, se reduce la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción y el gasto cardíaco; se dilatan las arterias y venas y, por tanto, se reduce la presión arterial; caso contrario si la respuesta es la presión arterial baja, se producirán respuestas opuestas que elevan la presión arterial hasta que regresa a la normalidad.

Los barorreflejos son importantes sobre todo en la regulación a corto plazo de la presión arterial, como en la adaptación a cambios posturales. Sin embargo, no son efectivos para corregir la hipertensión crónica (Saladin, 2012). Esto se debe a que la respuesta del barorreceptor depende del tipo de estímulo, siendo mayor cuando la presión es pulsátil y más intensa cuanto más grande es la amplitud y la frecuencia de la onda de pulso; así como también depende de la distensibilidad de la pared arterial, siendo menor cuando la pared del vaso es más rígida, hecho que se observa en el envejecimiento y en situaciones como la hipertensión (Fernández Tresguerres et al., 2020).

2.3.2.2. Quimiorreflejos

El reflejo quimiorreceptor es una respuesta autónoma a los cambios en la química sanguínea, sobre todo su pH y sus concentraciones de O₂ y CO₂ (Saladin, 2012). Y aunque su función principal se relaciona con el control de la respiración, también participa en la regulación nerviosa de la presión arterial (Fernández Tresguerres et al., 2020). El reflejo se inicia con la estimulación temprana de estos quimiorreceptores, que son células sensibles a la disminución de la presión parcial (concentración) de oxígeno, al aumento de la presión parcial de dióxido de carbono o a la disminución del pH sanguíneos que se encuentran en la carótida y en la aorta. Su estimulación produce una señal que circula por los nervios vagos y el nervio de Hering, hasta el centro de control cardiovascular bulbar (Fernández Tresguerres et al., 2020). Cuando disminuye la presión arterial por debajo de 70 mmHg, los quimiorreceptores detectan que hay menor cantidad de oxígeno y mayor cantidad de

dióxido de carbono e hidrogeniones, lo que ocasiona un aumento de la ventilación pulmonar y una respuesta vasoconstrictora, que eleva la presión arterial. Pero si la presión arterial disminuye a niveles muy bajos o se produce una grave hipoxia (disminución de oxígeno) o hipercapnia (aumento de dióxido de carbono), también aumenta frecuencia cardiaca.

2.3.2.3. Reflejo de Isquemia Medular

El reflejo de isquemia es una respuesta autónoma a la menor perfusión del encéfalo; en otras palabras, el bulbo raquídeo vigila su propia irrigación sanguínea y activa reflejos cuando percibe un estado de isquemia (perfusión insuficiente) (Saladin, 2012). El reflejo se inicia cuando se detecta una presión por debajo de 50 mmHg, y como respuesta se envían señales simpáticas al corazón y los vasos sanguíneos que incrementan la frecuencia cardiaca y la contracción de los vasos para elevar la presión arterial. De hecho, se considera un mecanismo de emergencia, que depende del centro cardiovascular bulbar y que tiene como objetivo proteger al sistema nervioso central de niveles muy bajo de flujo sanguíneo (Fernández Tresguerres et al., 2020).

2.3.3. Mecanismos de control hormonal

La última manera de regular la presión arterial es por medio del control humoral mediante el sistema renina angiotensina, factores derivados del endotelio, catecolaminas y otras hormonas implicadas. Entonces, las hormonas que regulan la presión arterial son: la angiotensina II y la aldosterona del sistema renina angiotensina; el óxido nítrico y la endotelina como factores derivados del endotelio; catecolaminas como la epinefrina y norepinefrina; y otras hormonas como los péptidos natriuréticos y la vasopresina. Todas estas hormonas influyen en la presión arterial, algunas mediante sus efectos vasoactivos y otras por medios como la regulación del balance hídrico (Fernández Tresguerres et al., 2020).

2.3.3.1. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es un complejo sistema hormonal con acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas que juega un papel muy importante sobre la regulación de la presión arterial a nivel renal y sistémico, tras una secuencia de reacciones que se explicaran a continuación; las cuales provocan la vasoconstricción, la retención de sodio y agua, la disfunción endotelial y la lesión vascular, para mantener esa homeostasis (Fernández Tresguerres et al., 2020).

La principal protagonista de este sistema es la angiotensina II. Este péptido se encarga de llevar a sus funciones de acuerdo con el órgano en el que actúe, por lo que, en cada sitio distinto, su función es diferente. Los principales órganos en los que actúa la angiotensina II son el riñón, la corteza suprarrenal, las arteriolas y el cerebro. Las funciones se describen a continuación:

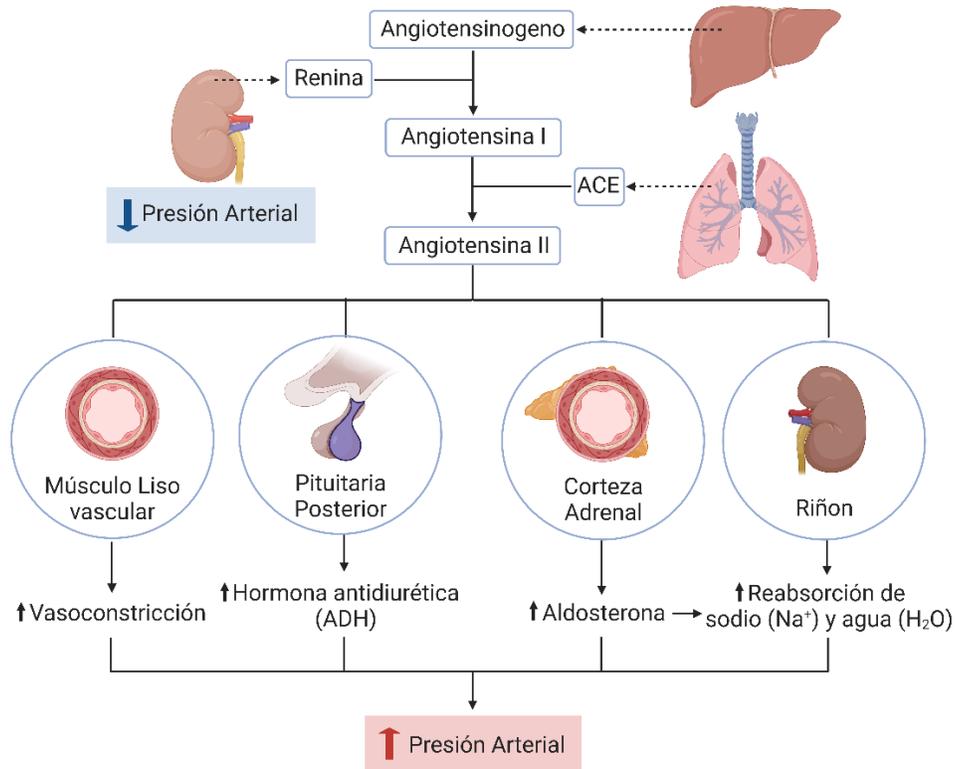


Figura 15. Principales órganos en los que actúa la angiotensina II. (Muñoz Muñoz, 2023)

Riñón. En el riñón, específicamente en el túbulo contorneado proximal, la angiotensina II actúa para aumentar el intercambio de Na^+/H^+ , aumentando la reabsorción de sodio. Los niveles elevados de Na^+ en el organismo aumentan la osmolaridad de la sangre, lo que conlleva a un cambio de líquido hacia el volumen sanguíneo y el espacio extracelular; provocando así el aumento de la presión arterial (Fountain y Lappin, 2022).

Corteza suprarrenal. En la corteza suprarrenal, sobre la zona glomerulosa, se estimula la liberación de aldosterona, una hormona esteroide con capacidad de regular la presión arterial. La aldosterona incrementa los niveles de sodio, lo que provoca retención de agua y a su vez, que aumente el volumen de sangre y la presión arterial. Más adelante se describirá cómo actúa (Fountain y Lappin, 2022).

Arteriolas. En las arteriolas, la angiotensina II se une a los receptores acoplados a la proteína G, lo que da lugar a una cascada de mensajeros secundarios que producen una potente vasoconstricción; con el fin de aumentar la resistencia periférica total, provocando también el aumento de la presión arterial (Fountain y Lappin, 2022).

Cerebro. En el cerebro, la angiotensina II tiene tres efectos: primero, se une al hipotálamo, estimulando la sed y aumentando la ingesta de agua; segundo, estimula la liberación de hormona antidiurética (ADH) por la hipófisis posterior, la cual se encarga de aumentar la reabsorción de agua en el riñón mediante la inserción de canales de acuaporina en el conducto colector; y tercero, disminuye la sensibilidad del reflejo barorreceptor (Fountain y Lappin, 2022).

Entonces, se resume que todas las funciones de la angiotensina II tienen la finalidad de regular la presión arterial, pero por diferentes mecanismos. Para poder entender cómo es que se lleva a cabo ese proceso, se debe conocer en qué consiste el SRAA, qué péptidos u hormonas están involucradas, qué receptores intervienen y cuáles son las respuestas que se generan, a continuación, se describe esto.

La activación del sistema renina angiotensina aldosterona comienza con el aumento de la secreción de renina en respuesta a diversos estímulos, entre los que destacan los descensos de presión de perfusión renal y de volumen plasmático (Fernández Tresguerres et al., 2020). Cuando la presión arterial sistólica disminuye a 100 mmHg o menos, dentro de las arteriolas aferentes del riñón, unas células especializadas llamadas células yuxtaglomerulares se encargan de secretar prorenina, que se convierte en renina al ser liberada en la circulación sanguínea. Una vez que la renina se encuentra en la sangre, ésta se dirige al angiotensinógeno. El angiotensinógeno es una glicoproteína α de 14 aminoácidos que se sintetiza en el hígado y se encuentra circulando continuamente en el torrente sanguíneo (Fountain y Lappin, 2022). Ya en la sangre que se encuentra circulando por todo el organismo, la renina escinde el angiotensinógeno en angiotensina I (Ang I, 1-10), un péptido de 10 aminoácidos. Posteriormente, la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que se encuentra principalmente en el endotelio vascular de los pulmones y los riñones, convierte a la angiotensina I en el péptido más activo del SRAA, la angiotensina II (Ang II, 1-8), constituido por 8 aminoácidos (Mirabito Colafella et al., 2019). Cabe mencionar que la ECA también se encarga de degradar a la bradicinina, un vasodilatador (Pirahanchi y Sharma, 2022).

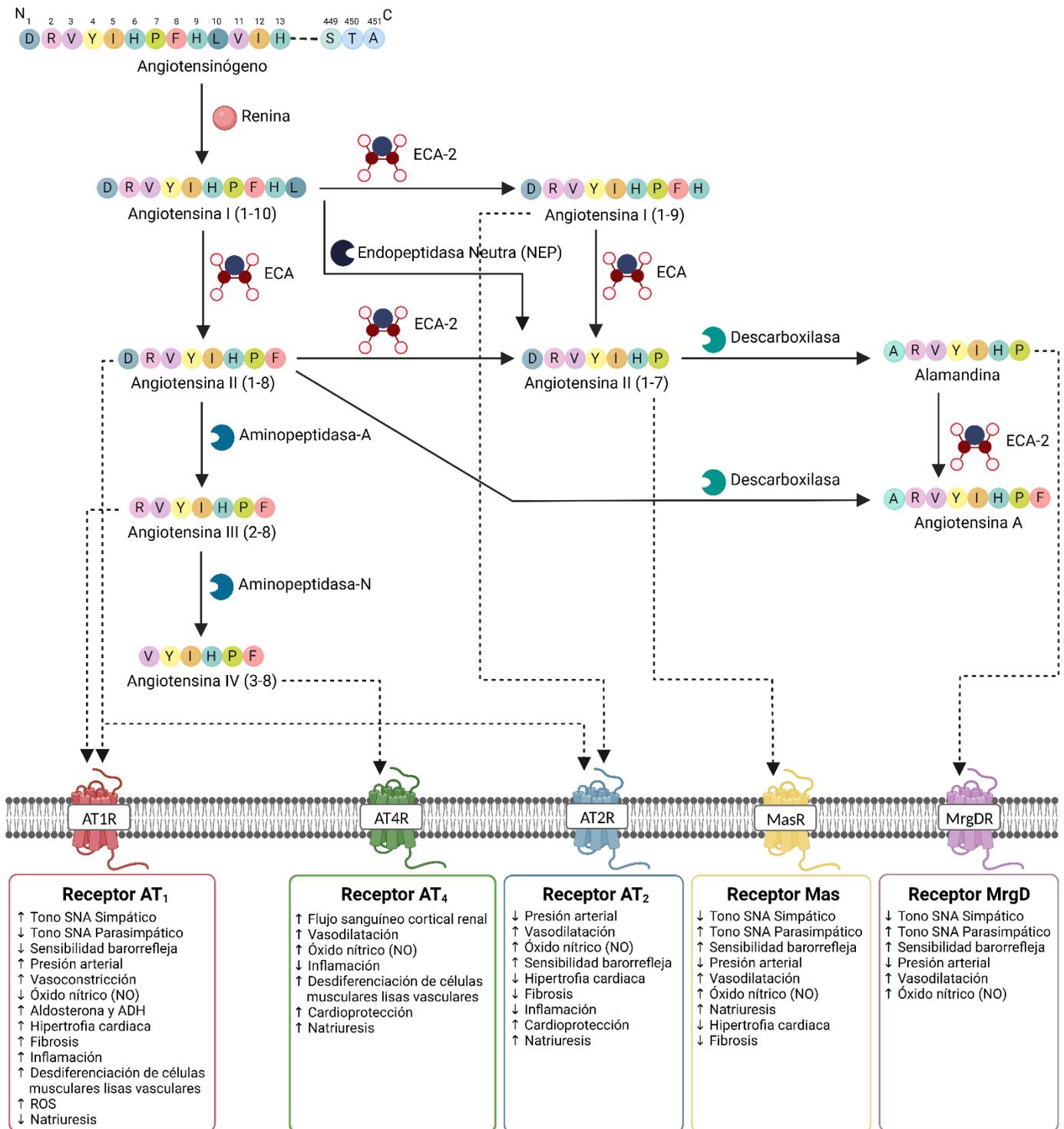


Figura 16. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). (Muñoz Muñoz, 2023)
 Basada en (Paz Ocaranza et al., 2020) p. 117

Retomando a la angiotensina II, se dice que es el péptido más activo ya que existen otros péptidos que también presentan actividad biológica, como la angiotensina III (Ang III, 2-8)

y la angiotensina IV (Ang IV, 3-8). La aminopeptidasa A es la encargada de convertir a la angiotensina II en angiotensina III, y éste es un péptido que ejerce funciones similares a la angiotensina II, pero es menos potente. Por otra parte, la aminopeptidasa B es la encargada de convertir a la angiotensina II en angiotensina IV, un péptido que aún no es bien conocido (Fernández Tresguerres et al., 2020). Y actualmente, se conoce que la angiotensina II tiene una vida media de 1 a 2 minutos en sangre, tiempo en el cual las aminopeptidasas se encargan de degradarla en angiotensina III y IV (Fountain y Lappin, 2022).

- **Angiotensina II (1-8)**

La angiotensina II es capaz de ejercer efectos sobre el riñón, la corteza suprarrenal, las arteriolas y el cerebro, entre otros órganos, tras unirse a los receptores de angiotensina II tipo I (AT₁) y tipo II (AT₂). Este péptido se une con la misma afinidad o una afinidad similar a dos subtipos de receptores (AT₁ y AT₂); y la acción funcional dependerá por lo tanto de qué receptor se encuentre con más expresión en el organismo. Pero la mayoría de los efectos fisiológicos de la angiotensina II son mediados a través de los receptores AT₁, puesto que los receptores AT₂ se expresan principalmente durante el periodo fetal y se asocian con la diferenciación y regeneración celular (Santeliz Contra et al., 2008).

La actividad de la angiotensina II sobre los receptores, es la siguiente:

Receptores AT₁. Los receptores AT₁ son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, que se encuentran principalmente en el riñón (más del 90%), pero también está presente en diversos tejidos, incluidos el músculo liso vascular, el endotelio, el corazón, el cerebro, el útero, los adipocitos, las glándulas suprarrenales, los ovarios, el bazo y el pulmón, se expresan en todos aquellos órganos que participan en la regulación de la presión arterial (Fernández Tresguerres et al., 2020). La unión de la angiotensina II a este tipo de receptor origina la activación de la inhibición de la adenilciclasa y múltiples cascadas de señalización intracelular, principalmente MAPK, inositol trifosfato (IP₃) y fosfolipasa C; responsables de llevar a cabo la regulación de la presión arterial (Siragy, 2009). Pues este receptor se encarga de la vasoconstricción, el aumento de la resistencia vascular, la liberación de aldosterona y vasopresina, la reabsorción de sodio, la hipertrofia, la proliferación celular, la fibrosis tisular y la reacción inflamatoria; efectos que tienen como consecuencia el aumento de la presión arterial (Kaschina y Unger, 2003).

Receptores AT₂. Los receptores AT₂ son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, que se encuentran presente en los tejidos embrionarios o en crecimiento, disminuyendo

drásticamente después del nacimiento, encontrándose en baja cantidad los tejidos de los adultos, incluyendo la pared vascular, el corazón, los riñones, las glándulas suprarrenales, el cerebro, el útero y los ovarios (Fernández Tresguerres et al., 2020; Kaschina y Unger, 2003; Siragy, 2009). La unión de la angiotensina II a este tipo de receptor origina la activación de cascada de bradicinina-NO-GMPc y de la enzima tirosina fosfatasa, que inhibe la fosforilación de diversas proteínas; también encargadas de llevar a cabo la regulación de la presión arterial (Fernández Tresguerres et al., 2020; Siragy, 2009). Este receptor se encarga de la vasodilatación, la producción del NO, la producción de ácido araquidónico, la estimulación de la apoptosis, la inhibición del crecimiento celular, la inhibición de la proliferación de células endoteliales coronarias, la inhibición de neointima y diferenciación celular: efectos contrarios de los que ejerce la angiotensina II a través de los receptores AT₁, y que como resultado producen la disminución de la presión arterial (Kaschina y Unger, 2003; Siragy, 2009; Tuñón et al., 2007).

Cabe mencionar, que los receptores no son los únicos responsables de la respuesta de angiotensina II, también interviene el órgano donde se exprese el receptor.

- **Aldosterona**

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide que interviene en la regulación del volumen extracelular y la presión arterial. Puesto que, su unión a los receptores mineralocorticoides promueve múltiples efectos a nivel renal, cardíaco y vascular. Esta hormona, se sintetiza principalmente en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal gracias a la actividad de angiotensina II (Fernández Tresguerres et al., 2020). Otros tejidos en la que también se sintetiza son el corazón, los riñones, los vasos sanguíneos y los adipocitos, aunque en menor medida (Rodríguez Lara et al., 2018).

El efecto principal de la aldosterona es la regulación del transporte de sodio y potasio. Produce la estimulación de la reabsorción de sodio y agua, así como de la excreción de potasio; lo que resulta en aumento del volumen intravascular y a su vez la elevación de la presión arterial (Fernández Tresguerres et al., 2020). Además, otros efectos por los que es responsable la hormona mineralocorticoides son la vasoconstricción, la disfunción endotelial, la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia, la fibrosis, la apoptosis, la activación plaquetaria y el estrés oxidativo (Gaddam et al., 2009; Gutiérrez López et al., 2016).

- **Angiotensina II (1-7) y Angiotensina II (1-9)**

La angiotensina II (1-8) no es el único péptido que actúa en el sistema renina angiotensina, ni tampoco la enzima convertidora de angiotensina (ECA); también lo hacen la angiotensina II (1-7) y la angiotensina II (1-9) como la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2). Esta última enzima se encarga de convertir a la angiotensina II (1-8) en un péptido de siete aminoácidos, la angiotensina II (1-7) y, por otro lado, de convertir a angiotensina I en un péptido de nueve aminoácidos, la angiotensina II (1-9), la cual sirve como una vía indirecta para generar angiotensina II (1-8) (Gao et al., 2021). Cabe mencionar que la actividad catalítica de la ECA-2 es 400 veces mayor sobre la angiotensina II que sobre la angiotensina I, y conlleva a mayor formación de angiotensina II (1-7) (Ingelfinger, 2009).

La angiotensina II (1-9) ejerce su acción principalmente al unirse a los receptores AT_2 , mientras que la angiotensina II (1-7) se une a los receptores MAS, AT_2 y MrgD. A dicha unión se le atribuye la vasodilatación a través de la liberación de NO, la estimulación de vasopresina y prostaglandinas, la excreción de sodio, la disminución de la inflamación, la antiangiogénesis, la antiproliferación, inhibición del tono simpático y disminución de la fibrosis; contribuyendo con la disminución de la presión arterial, efecto contrario de la angiotensina II (1-8) (Forrester et al., 2018; Simões e Silva et al., 2021).

2.3.3.2. Factores derivados del endotelio

El endotelio vascular también desempeña un papel muy importante en la regulación de la presión arterial, tras la síntesis de dos elementos derivados de éste:

- **Óxido nítrico**

El óxido nítrico (NO) es una molécula que se sintetiza predominantemente en el endotelio vascular y tiene la capacidad de ser un vasodilatador, interviene en la regulación de la excreción de sodio tras el aumento del volumen extracelular y de la presión arterial (Hermann et al., 2006). El aumento de la síntesis de NO produce vasodilatación y un incremento de la capacidad excretora renal, mientras que la disminución de la síntesis de NO produce vasoconstricción y un descenso de la capacidad renal para excretar sodio y agua (Fernández Tresguerres et al., 2020).

- **Endotelina**

La endotelina (ET) es un péptido vasoconstrictor que se activa en la circulación sanguínea en tres isoformas: ET_1 , ET_2 y ET_3 , siendo ET_1 la más activa. La síntesis de ET_1 es estimulada

por células inflamatorias como las interleucinas y el TNF- α , y disminuida por el óxido nítrico y las prostaglandinas. La ET₁ ejerce su acción a través de su unión a los receptores ET_A y ET_{B1}, que se encuentran principalmente en células de músculo liso, y a los receptores ET_{B2}, que se encuentra principalmente en células endoteliales (Sandoo et al., 2010). Cuando AT₁ se une al receptor ET_A y ET_{B1}, se produce vasoconstricción y, por ende, la presión arterial aumenta; ya que la estimulación de estos receptores activa a las fosfolipasas C, que provocan que las células musculares lisas permitan que los canales de calcio se abran y entre Ca²⁺ extracelular. Por lo contrario, cuando AT₁ se une al receptor AT_{B2}, se produce vasodilatación, es decir, disminuye la presión arterial; al inducir la liberación de óxido nítrico y prostaglandinas (Fernández Tresguerres et al., 2020).

2.3.3.3. Catecolaminas

La epinefrina y norepinefrina son dos catecolaminas que intervienen en la regulación del flujo sanguíneo. En respuesta a la estimulación simpática, la médula suprarrenal libera estas dos hormonas, que estimula la vasoconstricción y elevación de la presión arterial tras unirse a receptores α -adrenérgicos en el músculo liso y la mayoría de los vasos sanguíneos, y vasodilatación y disminución de la presión arterial, tras unirse a los receptores β -adrenérgicos de los vasos sanguíneos coronarios y del musculo estriado (Saladin, 2012).

2.3.3.4. Péptidos natriuréticos.

El corazón es capaz de secretar dos péptidos: el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético encefálico, que actúan como antagonistas de la aldosterona, es decir, actúan como vasodilatadores. Por tanto, promueve la expresión de sodio y agua en forma de orina, lo que reduce el volumen sanguíneo y, en consecuencia, disminuye la presión arterial (Tortora y Derrickson, 2011).

2.3.3.5. Otras Hormonas: Vasopresina

Por último, no menos importante, existen otras hormonas que también se encargan de la regulación de la presión arterial, entre ellas se encuentra la vasopresina, también conocida como hormona antidiurética (ADH). Ésta se sintetiza en el hipotálamo y es por el lóbulo posterior de la hipófisis, en respuesta a la deshidratación y a la disminución del volumen sanguíneo (Saladin, 2012). Su efecto principal es la retención de sodio y agua, y a concentraciones elevadas funge como un potente vasoconstrictor contribuyendo al aumento de volumen sanguíneo y, por ende, elevación de la presión arterial (Tortora y Derrickson, 2011).

3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

3.1. Etimología y Definición

La palabra hipertensión proviene del prefijo griego “*Hyper*” (*encima, sobre*), del latín “*tensus*” (*tenso*), y del sufijo “*-ción*” (*acción y efecto*), que en tanto quiere decir, alta (hiper) presión (tensión) arterial (de arterias). Por ello, la hipertensión arterial se define como una enfermedad crónica que se caracteriza por una elevación de la presión arterial (Lewanczuk, 2008). Se sabe que presión arterial es expresada como la relación de la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica en mmHg, en consecuencia, se denomina presión arterial alta cuando la presión arterial sistólica y diastólica se encuentra por encima de 140/90 mmHg (Williams et al., 2018). Cabe mencionar, que esta enfermedad tiene una alta prevalencia a nivel mundial y es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Wermelt y Schunkert, 2017). Razón por la cual se ha convertido en un problema de salud pública.

3.2. Epidemiología

Hoy en día la hipertensión arterial es una enfermedad que afecta a más del 30% de la población adulta en México y en todo el mundo (OPS, 2020a). A nivel mundial en 2019, se estima que hay 828 millones de adultos de 30 a 79 años de edad con hipertensión, lo que equivale alrededor de 30% a 45% de personas adultas, siendo mayor la prevalencia en hombres que en mujeres, con una prevalencia de 24 y 20 %, respectivamente (OMS, 2021a)

La hipertensión arterial también se considera como el principal factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares a nivel mundial (OPS, 2020a). Siendo las enfermedades cardiovasculares la primera causa de muerte en todo el mundo; cada año ocurren 1.6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares en la región de las Américas, de las cuales alrededor de medio millón son personas menores de 70 años, lo cual se considera una muerte prematura y evitable (OPS, 2020b).

La incidencia de pacientes con hipertensión sigue aumentando en todo el mundo, sin embargo, los cambios en la prevalencia de la hipertensión no son uniformes en todo el mundo (Mills et al., 2020). La diferencia radica en el sexo y la edad promedio de los

habitantes de cada país, el estilo de vida, la zona geográfica, la raza, el estado socioeconómico, entre otros.

El porcentaje de personas con hipertensión ha cambiado mucho desde 1990 hasta la fecha, el número de personas con hipertensión se duplicó hasta alcanzar los 1280 millones. Esto se debe principalmente al crecimiento de la población y al envejecimiento (OMS, 2021c).

En la población general, la prevalencia de hipertensión arterial ronda el 30-45%, pero aumenta rápidamente con la edad avanzada. Se estima que la prevalencia es del 3 al 5 % en niños y adolescentes de 0 a 18 años, siendo mucho mayor a partir de la pubertad y alcanzando el 10 al 11 % a los 18 años, similar a la prevalencia en adultos 18–45 años (10–15 %), y la mayor prevalencia es en mayores de 60 años (con más del 60%) (Whelton et al., 2017; Williams et al., 2018). Sumando que, las personas de la tercera edad tienden a adoptar hábitos más sedentarios y nuevos estilos de vida que conllevan al aumento de peso corporal, incrementando así la prevalencia; por lo que el porcentaje de personas con hipertensión en todo el mundo seguirá en ascendencia.

Por otro lado, la prevalencia de la obesidad ha aumentado rápidamente en todo el mundo, aumentando a su vez, la prevalencia de la hipertensión arterial; pues la obesidad es responsable de aproximadamente el 40% de los casos de hipertensión (Mills et al., 2020). De hecho, la incidencia es más alta en adultos con obesidad que en adultos con índice de masa corporal (IMC) normal, y a veces también en adultos con diabetes que en adultos que no padecen la enfermedad (Campos Nonato et al., 2013).

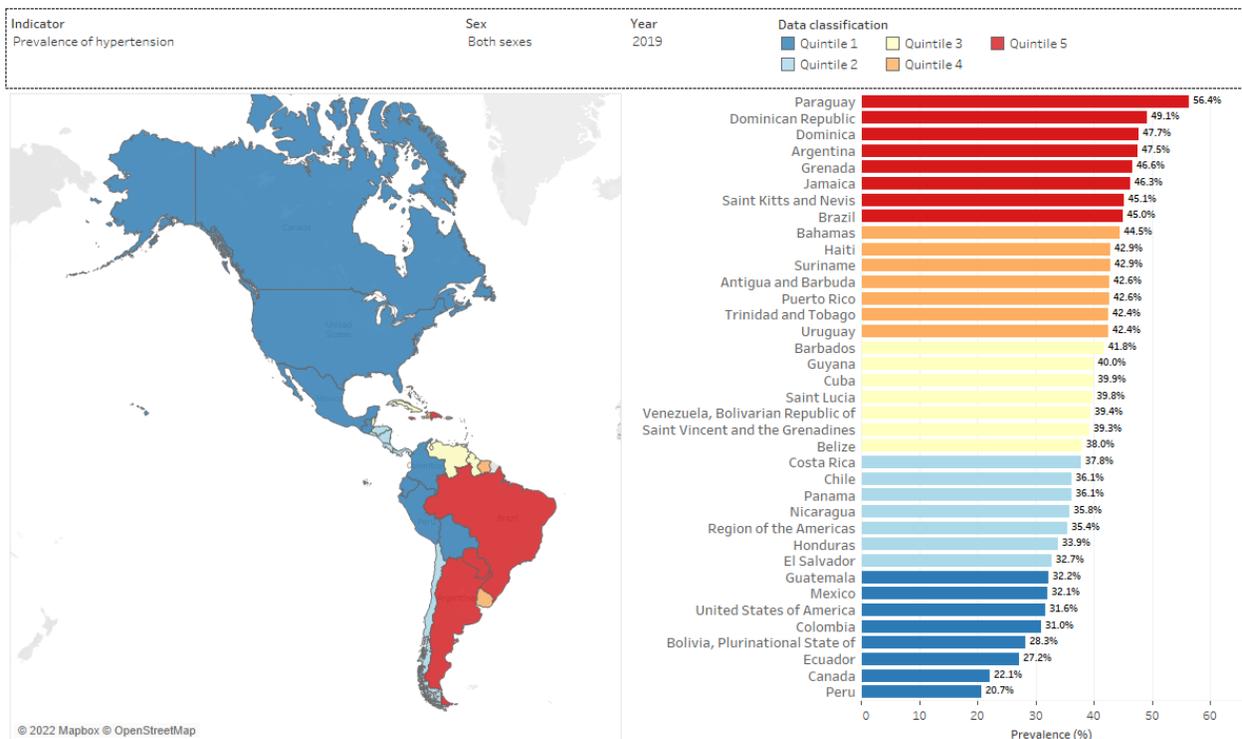
En las últimas décadas, la prevalencia de hipertensión arterial ha disminuido tanto en hombres como en mujeres en las regiones de ingresos altos del occidental, del pacífico y de Asia. También, se ha observado disminuciones en la presión arterial en mujeres de Europa Central y Oriental, América Latina y el Caribe, Medio Oriente y África del Norte y Asia Central, pero no se han observado cambios en los hombres de estas regiones. Por otro lado, tanto en hombres como en mujeres, la presión arterial ha aumentado en el este y sureste de Asia, el sur de Asia, Oceanía y el África subsahariana (Mills et al., 2020).

Aunado a lo anterior, también se ha observado que la incidencia de pacientes hipertensos es distinta en países con diferentes ingresos económicos. Se estima que en los países de ingresos altos ha disminuido modestamente la incidencia, mientras que en países de medianos y bajos ingresos pasa lo contrario, ha aumentado significativamente esta incidencia (Mills et al., 2020). En estos países en desarrollo, las personas con hipertensión

siguen sin ser diagnosticadas y sin recibir un tratamiento, lo que intensifica el riesgo de esta enfermedad. Incluso, la raza también influye; existe mayor incidencia de hipertensión en personas con tez negra en comparación de personas de tez blanca, incluso, se ha visto que las personas con tez negra desarrollan hipertensión a una edad más temprana que los blancos (Lackland, 2014).

Canadá, el Perú y Suiza han una de las menores prevalencias de hipertensión a nivel mundial en 2019, mientras que algunas de las tasas más altas se han observado en la República Dominicana, Jamaica y el Paraguay para las mujeres y en Hungría, el Paraguay y Polonia para los hombres (OMS, 2021c).

En la región de las Américas en 2019, se estima que la prevalencia de hipertensión en adultos de 30 a 79 años es de aproximadamente 33.3% a 37.6% de la población total, también siendo mayor en hombres (37,6%) que en mujeres (33,3%). De las personas que padecen la enfermedad, el 69.8% conocen su condición, mientras que el resto no. Sólo el 60.3% han tratado su enfermedad; tres de cada cinco personas tratadas lograron el control de la presión arterial, siendo ligeramente superior en mujeres que en hombres (OPS, 2022b).



Source: NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet 2021; 398: 957-80.

Figura 17. Prevalencia de hipertensión en adultos de 30 a 79 años de ambos sexos en países del continente americano, 2019. (OPS, 2022b)

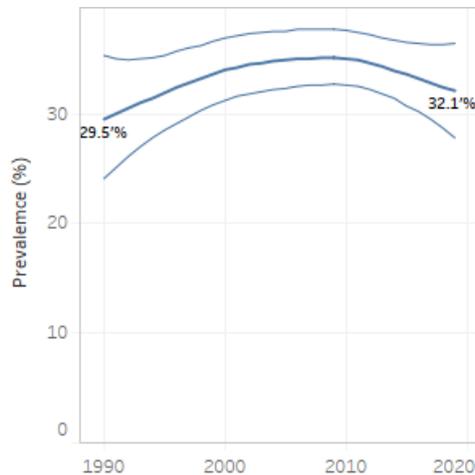


Figura 18. Prevalencia de hipertensión en adultos de 30 a 79 años de ambos sexos en México desde 1990 hasta 2019. (OPS, 2022b)

En México durante el 2019, más de 30 millones de personas padecen hipertensión arterial. El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y la Secretaría de Salud, mencionan que uno de cada tres mexicanos de edad adulta vive con esta enfermedad (OPS, 2022b). Datos de la Organización Panamericana de la Salud en 2019, indican que la prevalencia de la enfermedad es de 27.8% a 36.4% en la población adulta mexicana, donde la incidencia en hombres es de 32.8% y en mujeres de 31.4%.

Además, también se reporta que aproximadamente el 57.6% de las personas con hipertensión conoce su diagnóstico y de las personas que han sido diagnosticadas, solamente la mitad (49.9%) llevan a cabo un tratamiento y sólo el 55.5% de las personas tratadas están controladas (OPS, 2022b; Piña Pozas et al., 2020; Secretaría de Salud, 2022).



Figura 19. Incidencia de la Hipertensión Arterial en México

Es importante mencionar, que la hipertensión arterial es un problema que se debe tratar ya que sigue siendo el principal factor de riesgo para muertes por enfermedades cardiovasculares y para desarrollar síntomas graves por Covid-19 (OPS, 2022a; Piña Pozas et al., 2020). De acuerdo con los datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en México durante el 2021, se registraron 1 117 167 defunciones; 20.29% se deben a enfermedades del corazón y 20.07% por Covid-19. Del total de defunciones ocasionadas por enfermedades del corazón el 14% se debe por hipertensión, por otro lado, del total de defunciones ocasionadas por covid-19 el 19.97% padecían presión arterial alta (INEGI, 2022).



Figura 20. Principal causa de muerte en México: Enfermedades Cardiovasculares. (INEGI, 2022)

El denominador para el cálculo de la tasa para el periodo 2013-2019 corresponde a las proyecciones de población 2016-2050 del Consejo Nacional de Población (CONAPO) y a la Conciliación Demográfica de México, 1950-2015. El denominador de los años 2020-2022 corresponde a la estimación de población que elabora el INEGI con base en el Marco de Muestreo de Viviendas.

- P: Información preliminar.

Fuente: INEGI. Estadísticas de Defunciones Registradas, enero-junio de 2021 y 2022.

3.3. Clasificación

La clasificación se puede hacer atendiendo a varios criterios: según el valor de la presión arterial, según la etiología, según el grado de repercusión visceral y según el grado de actividad de renina plasmática.

3.3.1. Según el valor de la presión arterial

La Guía Europea para el Manejo de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicada en 2018, clasifica a la presión arterial de la siguiente manera:

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial y grado de hipertensión

Clasificación de la Presión Arterial (PA)			
Categoría	PA Sistólica (mmHg)		PA Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120 – 129	y/o	80 – 84
Elevada	130 – 139	y/o	85 – 89
Hipertensión (Grado 1)	140 – 159	y/o	90 – 99
Hipertensión (Grado 2)	160 – 179	y/o	100 – 109
Hipertensión (Grado 3)	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión Sistólica Aislada	≥ 140	y	< 90

PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

^a La categoría de PA se define según las cifras de PA medida en consulta con el paciente sentado y el valor más alto de PA, ya sea sistólica o diastólica.

^b La HTA sistólica aislada se clasifica en grado 1, 2 o 3 según los valores de PAS en los intervalos indicados.

Dicha clasificación se utiliza para jóvenes, adultos de mediana edad, adultos mayores y ancianos; para todas las edades a partir de 16 años.

3.3.2. Según la etiología

La hipertensión arterial se puede clasificar de acuerdo con su etiología (dependiendo de los factores asociados a su desarrollo) en hipertensión primaria e hipertensión secundaria (Charles et al., 2017).

Hipertensión Primaria:

La hipertensión primaria también se le conoce como hipertensión esencial. Este tipo de hipertensión se caracteriza principalmente porque sus causas son desconocidas, pero es de sumamente importante porque su prevalencia es de 90.9%.

Este tipo de hipertensión está relacionada con:

- Antecedentes hereditarios de hipertensión
- Sobrepeso y obesidad
- Sedentarismo
- Estrés mental

- Hábitos alimenticios: consumo excesivo de alimentos ricos en sodio y bajos en potasio, pobre ingesta de verduras y frutas
- Abuso en el consumo de alcohol y drogas
- Tabaquismo

Otros factores de riesgo que precipitan la aparición de hipertensión primaria en individuos mayores de 30 años son:

- Uso de medicamentos (vasoconstrictores, antihistamínicos, esteroides, AINES)
- Diabetes mellitus (DM)
- Síndrome cardiometabólico

Hipertensión Secundaria:

La hipertensión secundaria se caracteriza principalmente porque se debe a una causa conocida o identificable. La prevalencia de este tipo de hipertensión es de 5-10%. Una sospecha alta y una detección temprana son importantes porque las intervenciones pueden ser benéfica al tener una posibilidad de erradicar la enfermedad, especialmente en pacientes jóvenes, puesto a que los mecanismos fisiopatológicos involucrados y las principales causas responsables. De hecho, la hipertensión secundaria se acompaña del nombre que la origina:

Las causas comunes de la hipertensión arterial secundaria son:

- De origen renal:
 - Insuficiencia renal crónica
 - Enfermedad del parénquima renal
 - Trastornos renovasculares
- De origen endócrino
 - Aldosteronismo primario
 - Feocromocitoma
 - Enfermedad tiroidea o paratiroidea
 - Síndrome de Cushing
- De origen cardiovascular:
 - Esclerosis
 - Insuficiencia valvular aórtica
 - Síndrome cardíaco hiperkinético.

→ De origen neurológico:

- encefalitis, meningitis, tumores cerebrales, intoxicación por monóxido de carbono

→ Entre otras:

- Coartación de la aorta
- Apnea del sueño
- Fármacos

3.4. Factores de Riesgo

Algunas condiciones propias de cada persona pueden favorecer el desarrollo de la hipertensión arterial; a estas condiciones se les conoce como factores de riesgo (Salud, 2015). Los factores de riesgo para desarrollar hipertensión arterial se pueden dividir en no modificables (que no se pueden prevenir) y modificables (que se pueden prevenir) (OMS, 2021b).

Factores de riesgo modificables (OMS, 2021b; Williams et al., 2018):

- Consumo excesivo de sal
- Consumo insuficiente de potasio
- Dieta alta en grasas saturadas y grasas trans
- Sobrepeso
- Obesidad
- Estrés
- Sedentarismo
- Falta de actividad física
- Alcoholismo
- Tabaquismo

Factores de riesgo no modificables (OMS, 2021b; Williams et al., 2018):

- Antecedentes familiares de hipertensión
- Edad superior a 65 años
- Enfermedades coexistentes (diabetes, enfermedad renal, etc)

Por ello, es importante mencionar que se recomienda efectuar los cambios necesarios en su estilo de vida a aquellas a personas que presenten factores de riesgo.

3.5.Etiología

La presión arterial alta se genera con el tiempo y puede ocurrir debido a factores genéticos o factores ambientales (relacionados con el estilo de vida), sin embargo, aún no se conoce la causa concreta. Lo que hasta la fecha se sabe es que existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Anteriormente ya se han mencionado algunos factores de riesgo, pero ahora se habla del por qué lo son.

3.5.1. Etiología Genética

Los factores genéticos modulan la predisposición debido a la herencia o a causas que aparecen durante la maduración fetal, entre estos factores se encuentran la historia familiar y la predisposición genética. A continuación, se explicará cada uno de ellos.

3.5.1.1. Historia familiar

La historia familiar de hipertensión predice qué tan probable es que un individuo de la familia sufra de presión arterial alta. Tener uno o más familiares cercanos con presión arterial alta antes de los 60 años significa que tiene el doble de riesgo de tenerla también (Ranasinghe et al., 2015). La fuerza de la predicción depende de tres factores: edad, sexo e historial de hipertensión positivo. Aumenta el riesgo si la enfermedad se presenta cuando más joven es el individuo, mientras mayor número de familiares con hipertensión tengan y éstos hayan desarrollado la enfermedad a edad temprana, además de presentarse mayormente en hombres adultos y mujeres posmenopáusicas (Whelton et al., 2017).

3.5.1.2. Predisposición genética

Alrededor del 30% hasta el 50% de las variaciones de la presión arterial en la población general se puede atribuir a factores genéticos, esto sugiere que la presión arterial es moderadamente hereditaria. Hasta ahora se sabe que sí existen una variedad de genes que se ven involucrados con el desarrollo de la hipertensión arterial. La mayoría de estos genes pueden estar relacionados directa o indirectamente con la reabsorción de sodio en el riñón y que a medida afectan al sistema renina angiotensina aldosterona (Butler, 2010).

Actualmente se han identificado una gran variedad de genes involucrados con la hipertensión arterial (Ehret y Caulfield, 2013). Dentro de los principales genes que se creen que están involucrados con la hipertensión arterial se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Regiones genómicas ligadas con la Hipertensión arterial (Ehret y Caulfield, 2013)

Genes relacionados con la Hipertensión arterial			
Cromosoma	Gen	Región Genómica	Función
1	AGT: Angiotensinógeno	1q42-q43	Regula presión sanguínea
	ECE1: Enzima convertidora de endotelina 1	1p36.1	Procesamiento proteolítico de precursores de endotelina
2	CALM2: Calmodulina	2p22.1	Regula enzima a través de calcio
	HYT3: Hipertensión Esencial, Susceptibilidad A, 3	2p25-p24	-
3	AGTR1A : Receptor de Angiotensina II, tipo 1A	3q21-q25	Regula la presión arterial
4	ADD1: Aducción 1	4p16.3	Codifica la alfa-aducina
5	HYT6: Hipertensión Esencial, Susceptibilidad A, 6	5p	-
	NCX1: Aminopeptidasa	-	Intercambiador de sodio/potasio
	ADRA1: Receptor alfa-adrenérgico 1	5q33.3	Regula la proliferación celular
6	PLN: Fosfolambano	6q22.31	Regulador de calcio (involucrado en el paro cardiaco)
7	NOS3: Óxido nítrico sintasa 3	7q36.1	Regulador vascular
10	ADRB1: Receptor beta-adrenérgico B1	10q25.3	Relajación del músculo liso
12	HYT4: Hipertensión Esencial, Susceptibilidad A, 4	12p	-
15	HYT2: Hipertensión Esencial, Susceptibilidad A, 2	15q	-
	ANPEP: Aminopeptidasa	15q25.1	Convertidora de angiotensina
17	MED1: Proteína que interacciona con el receptor de esteroides	17q12-21	Regulador de la transcripción génica
	HYT1: Hipertensión Esencial, Susceptibilidad A, 1	-	-
18	HYT8: Hipertensión Esencial, Susceptibilidad A, 8	18q21	-
20	HYT5: Hipertensión Esencial, Susceptibilidad A, 5	20q	-

3.5.2. Etiología ambiental

Los individuos en su día con día se exponen a varios diferentes ambientes, que pueden incrementar o no sus valores de presión arterial. Dentro de los factores ambientales se encuentra la dieta, la actividad física y el consumo de alcohol principalmente. A su vez, cada uno de estos factores están relacionados con otros, por ejemplo, una mala alimentación desencadena el sobrepeso, la obesidad o la diabetes; pero en conjunto, contribuyen a las variaciones de la presión.

3.5.2.1. Ingesta alta de sal

El consumo excesivo de sodio, considerado como el consumo >2 g sodio por día equivalente a > 5 g de sal por día (OMS, 2020), produce un aumento significativo de la

presión arterial, además de aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular. Por otro lado, la reducción de la ingesta de sal se ha asociado con la reducción de la presión arterial y la disminución de morbilidad y mortalidad cardiovascular, independientemente del sexo, edad, grupo étnico o grupo socioeconómico al que se pertenezca (Grillo et al., 2019). Aunque, estudios epidemiológicos indican que la presión arterial aumenta con la edad solo si va acompañada de una mayor ingesta de sal (Drenjančević-Perić et al., 2011).

El aumento de la presión arterial se debe porque las altas concentraciones de sodio en sangre promueven la retención de líquidos, principalmente agua, lo que aumenta el volumen sanguíneo y, por ende, la presión arterial (Oparil et al., 2018). La primera explicación de la relación entre la ingesta de sal y la presión arterial fue propuesta por Guyton y sus colaboradores. Ellos propusieron que mantener un equilibrio de sodio en organismo está regulado por el mecanismo de natriuresis por presión, entendiéndose por natriuresis como la excreción de sodio en orina a través de la acción de los riñones, lo que provoca que disminuya la presión arterial alta provocada por el aumento de la ingesta de sal después de la natriuresis y que se regule el volumen sanguíneo. Sin embargo, en algunas personas los mecanismos de excreción de sodio son deficientes, por lo que, necesitan tener una presión arterial más alta para que se lleve a cabo a cabo el proceso de natriuresis. Y hasta el día de hoy, los estudios realizados, mencionan que los mecanismos implicados en el aumento de la presión arterial y el consumo en exceso de sal son más complejos e intervienen múltiples factores (Drenjančević-Perić et al., 2011). Incluso, se ha demostrado que el exceso de sodio también está involucrado en diferentes vías, como el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis.

3.5.2.2. Ingesta baja de potasio

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la ingesta dietética de potasio reduce significativamente la presión arterial en función de la dosis en pacientes hipertensos y no hipertensos. De hecho, se ha observado que las poblaciones que consumen dietas paleolíticas, donde las dietas son ricas en frutas y verduras, la ingesta diaria de sodio oscila entre 20 a 40 mmol/día y de potasio oscila entre 150 a 290 mmol/día, no tienden a padecer hipertensión; mientras que en las poblaciones que consumen dietas ricas en alimentos procesados, grasas trans, grasas saturadas, carbohidratos refinados y con bajo contenido de fibra, la ingesta diaria de sodio oscila entre 80 a 250 mmol/día y de potasio oscila entre 30 a 70 mmol/día, alrededor de un tercio tienden a padecer hipertensión. (Houston, 2011)

Entonces un contenido de potasio bajo en la dieta puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial y de accidentes cerebrovasculares u otras enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los mecanismos involucrados en la disminución la presión arterial por consumo de potasio no se conoce bien. El efecto hipotensor del potasio es particularmente marcado en pacientes con hipertensión y en sujetos con una ingesta muy alta de sodio, por lo que ha propuesto que el potasio actúa como un vasodilatador que contrarresta la acción de sodio (Burnier, 2019). Y otros mecanismos propuestos incluyen natriuresis, alteraciones en el sodio intracelular y la tonicidad, modulación de la sensibilidad de los barorreceptores, reducción de la sensibilidad vasoconstrictora a la norepinefrina y la angiotensina II, aumento de la calicreína sérica y urinaria, actividad y alteración en la síntesis y proliferación de ADN en el músculo liso vascular y las células del sistema nervioso simpático y mejora de la sensibilidad a la insulina (Houston, 2011).

3.5.2.3. Sobrepeso y Obesidad

El sobrepeso y la obesidad son un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión, alrededor del 30% de las personas hipertensas pueden clasificarse como obesas (Mertens y Van Gaal, 2000).

La obesidad se define como la acumulación anormal o excesiva de adiposidad (grasa) en el organismo que puede ser perjudicial para la salud (Shariq y McKenzie, 2020). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), define el peso normal como un IMC de 18.5 a 24.9 kg/m², sobrepeso como un IMC de 25.0 29.9 kg/m² y obesidad como un IMC igual o mayor a 30 kg/m². El índice de masa corporal (IMC) es un parámetro de la relación de la masa corporal y la altura (talla) que sirve para diagnosticar el sobrepeso u obesidad en una persona, la única desventaja es que este parámetro no distingue entre la masa muscular y la masa visceral (OMS, 2022).

En los últimos años, se ha visto que existe una relación directa entre el aumento de índice de masa corporal y la presión arterial; es común el aumento de la presión arterial y una aparición más temprana de morbilidad cardiovascular en personas con alto índice de masa corporal. Esto se ha observado sobre todo en países desarrollados y con mayor frecuencia en niños y adolescentes (Litwin y Kułaga, 2021).

Hasta ahora está bien establecido que la obesidad está asociada con la activación tanto del sistema nervioso simpático (SNS) como del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), lo que contribuye a la aparición de hipertensión (Leggio et al., 2017). Sin embargo,

el mecanismo por el cual el aumento de tejido adiposo provoca mayor riesgo de padecer de presión arterial alta aun no es conocido. Lo que se sabe, es que la reducción de peso corporal ha disminuido el riesgo de desarrollar hipertensión a un nivel similar a aquellos que nunca habían sido obesos (Whelton et al., 2017).

Las dietas ricas en carbohidratos y lípidos promueven la formación de ácidos grasos libres en el organismo y esto constituye un factor de riesgo adicional de formación de aterosclerosis. Entendiéndose como aterosclerosis a la acumulación de estos ácidos grasos libres, colesterol y otras grasas que forman una capa en el interior de los vasos sanguíneos, generando como consecuencia el aumento del grosor de la túnica íntima que puede seguir creciendo hasta llegar a un estrechamiento de la pared vascular que puedan ocasionar obstrucciones importantes del flujo sanguíneo (Jiang et al., 2016).

También, se ha observado que la alta ingesta calórica conduce a la elevación de las concentraciones de norepinefrina en reposo, y ésta es una medida indirecta de mayor actividad del SNS. Por lo cual, se ha sugerido que las dietas ricas en carbohidratos y lípidos estimula de forma aguda los receptores α 1-adrenérgicos y β - adrenérgicos periféricos que conducen a la elevación de la actividad simpática y la hipertensión (Jiang et al., 2016). Las manifestaciones fisiológicas de la hiperactividad del SNS incluyen elevaciones de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la reabsorción de sodio en los túbulos renales (Shariq y McKenzie, 2020).

Por otro lado, aunque la activación del SRAA se activa tras el descenso del volumen sanguíneo y de la presión arterial, en pacientes con obesidad no pasa eso, al contrario, hay mayor actividad de este sistema. Un mecanismo alternativo de activación del SRAA puede ser una elevación crónica del tono simpático. La activación del SRAA conduce a una mayor formación de angiotensina II, este péptido induce vasoconstricción sistémica e incremento de la producción de aldosterona que en conjunto aumentan la reabsorción de sodio en los túbulos renales y la retención de agua, lo que produce expansión del volumen intravascular e hipertensión (Jiang et al., 2016; Shariq y McKenzie, 2020).

3.5.2.4. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una alteración metabólica que se manifiesta como una reducción de la acción de la insulina en el músculo esquelético periférico, hígado y tejido adiposo, lo que provoca que las células no puedan absorber toda la glucosa disponible en la sangre por lo que el organismo aumenta la producción de insulina como mecanismo

compensatorio. Las consecuencias metabólicas que genera esta resistencia pueden generar hiperglucemia e hipertensión, entre otras manifestaciones, como dislipidemia, adiposidad visceral, hiperuricemia, marcadores inflamatorios elevados, disfunción endotelial y estado protrombótico (Freeman y Pennings, 2022).

Existe gran evidencia que indica que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria aumentan entre los pacientes con hipertensión esencial. Sin embargo, aunque existe considerable evidencia de que los pacientes con hipertensión son resistentes a la insulina en comparación con pacientes normotensos, existen poblaciones en donde no se puede evidenciar esta información (Tarray et al., 2014). Así mismo, estudios clínicos han demostrado que alrededor del 50 % de las personas hipertensas presentan hiperinsulinemia mientras que el 80 % de los pacientes con diabetes tipo 2 sufren hipertensión (Zhou et al., 2014).

Por lo anterior, se cree que la resistencia a la insulina está relacionada con la hipertensión a través de varios mecanismos. Entre los mecanismos posibles está la estimulación de la actividad del sistema nervioso simpático y la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal a través de la activación del intercambiador de sodio-hidrógeno 3 (NHE3), que en conjunto promueven el aumento del volumen intravascular, de las resistencias periféricas y el gasto cardíaco, que en consecuencia aumentan la presión arterial (Shariq y McKenzie, 2020). También, se incluye la proliferación de células del músculo liso vascular que favorece la aterogénesis; y el aumento de las respuestas inflamatorias sistémicas y vasculares y el estrés oxidativo, que pueden contribuir a la disfunción vascular (Zhou et al., 2014).

3.5.2.5. Estrés

El estrés es uno de los factores que intervienen en el desarrollo de la hipertensión arterial, puesto a que este es un potencial activador del sistema nervioso simpático. Se sabe que el estrés agudo aumenta los niveles de catecolaminas, cortisol, vasopresina, endorfinas y aldosterona, hormonas que aumentan la presión arterial tras el aumento del gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca (Zimmerman y Frohlich, 1990). Lo importante a conocer es que el estrés puede no causar hipertensión directamente, pero puede conducir a elevaciones repetidas de la presión arterial, lo que eventualmente puede conducir a la hipertensión.

Cabe mencionar que el estrés agudo induce aumentos de corta duración en la presión arterial, sin embargo, no está claro si el estrés agudo produce una elevación sostenida de

la presión arterial, lo que sí está bien establecido la relación del estrés crónico con la hipertensión (Liu et al., 2017). Esto quiere decir que las personas que padecen de presión arterial alta tendrán a sufrir mayor estrés y/o que aquellas personas que tienden a sufrir estrés de forma prolongada desarrollaran en mayor frecuencia hipertensión.

Además, el estrés conduce a las personas a fumar, consumir alcohol, no llevar a cabo actividad física y una dieta adecuada (Liu et al., 2017). Y cuando un factor de riesgo se combina con otros factores que producen estrés, el efecto sobre la presión arterial se multiplica (Kulkarni et al., 1998).

3.5.2.6. Sedentarismo y falta de ejercicio

Las personas físicamente no activas o sedentarias tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, ya que se ha visto que las personas con presión arterial alta tienden a ser físicamente menos activas que aquellas personas con presión arterial normal (Alpsoy, 2020). Entonces, la actividad y el entrenamiento físico está relacionado con la reducción de la presión arterial en adultos con hipertensión (Lopes et al., 2018). Cabe mencionar que el ejercicio de intensidad leve a moderada puede ser más eficaz para reducir la presión arterial que los ejercicios de mayor intensidad (Kokkinos y Papademetriou, 2000).

Los mecanismos por los cuales la actividad física puede reducir la presión arterial y prevenir el desarrollo de hipertensión no están claros. Se cree que la respuesta hipotensiva del ejercicio físico es causada por la reducción de los niveles de norepinefrina y, por lo tanto, ésto desencadena la inhibición de la actividad simpática y la reducción de los niveles de angiotensina II encargados de la vasoconstricción. También el ejercicio físico permite prevenir y reestablecer todas aquellas alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio que aparecen con la edad (Ghadieh y Saab, 2015). Y existen muchas otras propuestas de mecanismos a través de los cuales la actividad física puede prevenir el desarrollo de hipertensión (Kokkinos y Papademetriou, 2000).

3.5.2.7. Alcohol

El alcohol y su consumo regular está relacionado con la elevación de la presión arterial, se le atribuye que el riesgo de padecer hipertensión por consumo de alcohol es el 16%. Y el aumento de la presión arterial es de aproximadamente 1 mmHg por cada 10 g de alcohol consumido, independientemente del tipo de bebida alcohólica (Puddey y Beilin, 2006).

El alcohol puede modificar la presión arterial a través de varios posibles mecanismos. Algunos estudios sugieren que el consumo agudo de alcohol afecta el sistema renina angiotensina aldosterona al aumentar la actividad de la renina que causa el aumento de la resistencia periférica y el volumen sanguíneo, lo que lleva a un aumento de presión arterial. Otros estudios sugieren que se promueve la estimulación del sistema nervioso simpático y aumento de la noradrenalina después del consumo de alcohol, que provoca como consecuencia el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Y otros posibles mecanismos están ligados a la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores y el aumento de las concentraciones de cortisol tras el consumo excesivo de alcohol (Fuchs y Fuchs, 2021; Tasnim et al., 2020).

3.5.2.8. Tabaco

Fumar cigarrillos es un factor de riesgo conocido para las enfermedades cardiovasculares (ECV), pero la asociación entre fumar y la presión arterial alta no está clara (Li et al., 2017). El tabaquismo ejerce de forma aguda un efecto hipertensor a través de la estimulación del sistema nervioso simpático; efecto que se le ha asociado a la nicotina, que es el principal componente de los cigarrillos (Fuchs y Fuchs, 2021). También acelera el envejecimiento arterial, lo que juega un papel en la hipertensión crónica (Li et al., 2017). Sin embargo, aún no se tienen datos disponibles que manifiesten la relación del tabaquismo crónico con la hipertensión. Lo que sí se puede decir es que los fumadores hipertensos tienen más probabilidades de desarrollar formas graves de hipertensión.

3.6. Signos y Síntomas

La mayoría de los pacientes hipertensos no presentan síntomas y cuando éstos se manifiestan no son muy claros ni se prolongan por mucho tiempo. Por dicha razón, la hipertensión es conocida como una enfermedad silenciosa y muchas veces no diagnosticada. Por ello, es importante medir la presión arterial de forma frecuente para descartar o no el padecimiento.

No obstante, algunos pacientes han reportado presentar (Goodhart, 2016; OMS, 2021b; Williams et al., 2018):

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Visión borrosa
- Náuseas
- Fatiga
- Vómito

- Confusión
- Dificultad respiratoria
- Dolor de espalda
- Dolor de pecho
- Zumbido de oídos
- Hemorragias nasales
- Trastornos del estado de ánimo
- Nerviosismo
- Ansiedad
- Palpitaciones
- Estreñimiento
- Hemorragia nasal

Hay que enfatizar que, a pesar de existir síntomas reportados, éstos no son definitivos y tampoco indican que las personas deben presentar necesariamente alguno o todos los síntomas mencionados, más bien, se deben tener en cuenta

3.7.Complicaciones

La presión arterial alta no controlada puede llevar a complicaciones como las siguientes (Biswas et al., 2003; Flack et al., 2003; Rosas-Peralta et al., 2016):

- Enfermedad coronaria
- Infarto de miocardio
- Accidente cerebrovascular, ya sea isquémico o hemorragia intracerebral
- Hipertrofia ventricular
- Insuficiencia cardiaca
- Aterosclerosis acelerada
- Encefalopatía hipertensiva
- Insuficiencia renal, ya sea aguda o crónica
- Enfermedad arterial periférica
- Fibrilación auricular
- Aneurisma aórtico
- Accidente cerebrovascular
- Demencia
- Deterioro cognitivo leve
- Retinopatía
- Disfunción sexual
- Muerte (generalmente debido a enfermedad coronaria, enfermedad vascular, relacionada con un accidente cerebrovascular)

3.8. Diagnóstico

3.8.1. Medición de la presión arterial

La medición de la presión arterial (PA) tiene como objetivo principal identificar los valores de presión arterial que presenta un paciente para establecer si presenta la enfermedad o no, así como determinar el grado de hipertensión en el que se encuentra en caso de padecerla. Esta medición es muy necesaria, ya que más de la mitad de los pacientes con hipertensión desconocen su condición.

Todo paciente que presente valores de presión arterial elevados se le deberá realizar una valoración clínica completa, con los siguientes objetivos:

- Realizar un diagnóstico certero
- Clasificar la enfermedad de acuerdo con los valores de PA
- Identificar las posibles causas
- Evaluar el estilo de vida del paciente
- Evaluar los factores de riesgo o daño en órganos blancos

Entonces, medir la PA adecuadamente es muy importante para obtener un buen diagnóstico. Para ello se utiliza un esfigmomanómetro o tensiómetro, que es un instrumento médico cuya función es medir la PA de forma indirecta en mmHg. Existen varios dispositivos, entre ellos están: los esfigmomanómetros electrónicos o semiautomáticos (opción confiable y aceptable), los esfigmomanómetros de mercurio (eran los más utilizados, pero el mercurio es tóxico por lo que se recomienda reemplazarlo por otro dispositivo) y los esfigmomanómetros aneroides (se debe considerar calibrarlos constantemente y capacitar al personal que los utilice).

3.8.1.1. Consideraciones para medir la presión arterial

Consideraciones a tener en cuenta al medir la presión arterial (Stergiou et al., 2021):

Condiciones:

1. Habitación

- Habitación tranquila con temperatura confortable.

2. Paciente

- Estar con la vejiga vacía.

- No fumar, ingerir cafeína o alimentos y/o realizar ejercicio al menos 30 minutos antes de la medición.
- Permanecer sentado y relajado durante 3 a 5 min.
- No hablar durante o entre las mediciones

Postura del paciente:

- Sentado con la espalda apoyada en una silla.
- Piernas sin cruzar, pies apoyados en el suelo.
- Brazo desnudo descansando sobre la mesa; brazo medio a la altura del corazón.

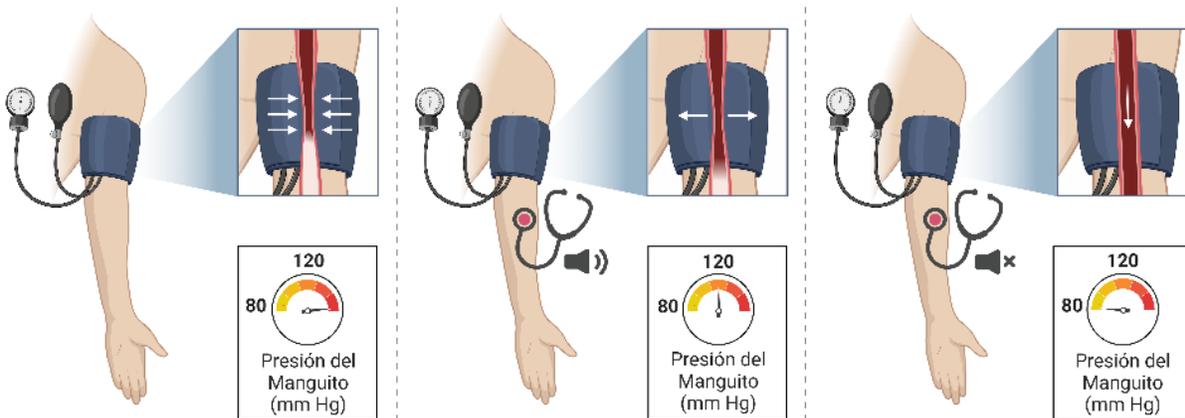
Mediciones:

- Tomar 3 lecturas de PA (2 si son normales) con un intervalo de 1 min entre lecturas.
- Usar el promedio de las últimas 2 lecturas.

3.8.1.2. Procedimiento para medir la presión arterial

El procedimiento para llevar a cabo la medición de la presión arterial es el siguiente:

1. Seleccionar un dispositivo validado.
2. Seleccionar un brazalete del tamaño apropiado.
3. Preparar a la persona para medirle la presión arterial.
4. Medir la presión arterial *
5. Registrar los resultados.



① El manguito se infla de tal manera que la presión supere la presión sistólica y posteriormente se deja desinflar.

② La presión a la que se escucha el primer sonido corresponde a la presión sistólica.

③ La presión a la que los sonidos se hacen cada vez más suaves hasta que dejan de escucharse corresponde a la presión diastólica.

Figura 21. Medición de la presión arterial.
(Muñoz Muñoz, 2023)

* Consiste en colocar el manguito del esfigmomanómetro en la arterial braquial. El manguito se infla rápidamente de tal manera que la presión supere la presión sistólica (ya no se sienta pulso) y posteriormente se deja desinflar; el aumento de la presión del manguito provoca el cierre de la arteria y que la sangre no fluya hasta que se comience a desinflar, ocasionando un flujo turbulento que produce un sonido que se escucha con el estetoscopio. La presión a la que se escucha el primer sonido corresponde a la presión sistólica, posteriormente los sonidos se hacen cada vez más suaves hasta que dejan de escucharse; la presión en ese momento es la diastólica (Fernández Garza, 2015).

3.8.1.3. Formas de registro de la presión arterial

Existen diferentes formas para llevar a cabo el registro de la presión arterial:

→ **Registro de la presión arterial en el consultorio**

Son las medidas de presión arterial realizadas en el consultorio médico. Sigue siendo el método más utilizado y, a menudo, el único utilizado para la detección y el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, puede ser engañoso si sólo se utiliza este método, por ello, siempre que sea posible, debe tomarse en consideración la PA medida fuera del consultorio, y sólo en caso de no ser así, debe llevarse a cabo diferentes lecturas. Por lo general, se requieren al menos 2 a 3 visitas al consultorio en intervalos de 1 a 4 semanas (según el nivel de presión arterial y el riesgo de ECV) (Stergiou et al., 2021).

→ **Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)**

Son las medidas de presión arterial realizadas en el entorno habitual de cada individuo. Este método proporciona los valores de PA durante las actividades diurnas de rutina y el sueño nocturno, por lo que se considera como el mejor método para diagnosticar la hipertensión. Sin embargo, no está ampliamente disponible en entornos de atención primaria y es bastante costoso (Stergiou et al., 2021).

→ **Monitoreo domiciliario de la presión arterial (MDPA)**

Son las medidas de presión arterial realizadas en casa. Es el método preferido para el seguimiento a largo plazo de pacientes hipertensos tratados, ya que permite dar seguimiento continuo, medir la PA durante las mañanas y las tardes, los 7 días de la semana y antes o después de un alimento o medicamento. La única complicación es que el paciente debe estar capacitado para medir adecuadamente sus valores de PA (Stergiou et al., 2021).

3.9. Tratamiento para la Hipertensión Arterial

Existen dos estrategias para reducir los valores de presión arterial: el tratamiento no farmacológico y el tratamiento farmacológico. Ambas estrategias tienen como objetivo el evitar que la enfermedad avance, prevenir que se desarrollen las complicaciones, mejorar la calidad de vida del paciente y, por ende, reducir la tasa de mortalidad debida a esta causa.

El tratamiento implicado dependerá de los valores de presión arterial, del grado de hipertensión y del riesgo cardiovascular que presente el paciente.

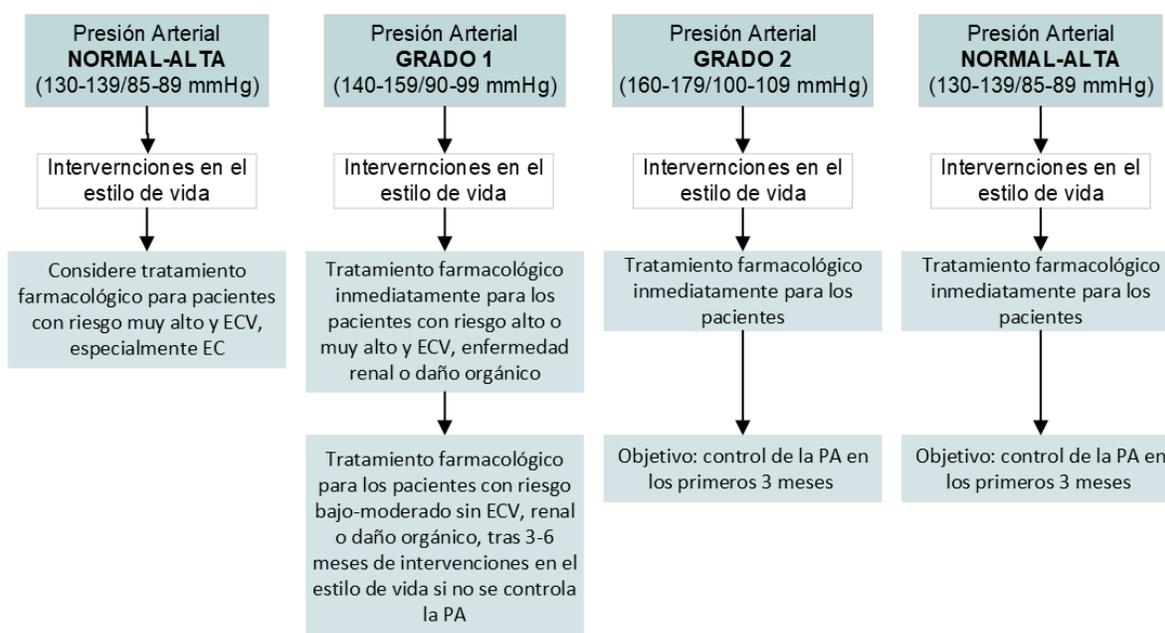


Figura 22. Inicio del tratamiento antihipertensivo (intervenciones en el estilo de vida y medición) a distintos valores de presión arterial basal en consulta. (Williams et al., 2018)

3.9.1. Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico consiste en modificaciones en el estilo de vida que pueden ayudar a controlar los valores de presión arterial, retrasar la aparición de la enfermedad y su avance. Este manejo incluye: alimentación saludable, reducción de la ingesta de sal, control de peso, control de los niveles de colesterol y ácidos grasos, disminución o moderación de la ingesta de alcohol, evitar o dejar el hábito de fumar y realizar una actividad física constante. A continuación, se mencionará la recomendación de cada aspecto (Whelton et al., 2017).

Alimentación saludable. Aumentar el consumo de verduras, frutas frescas, pescado, frutos secos, legumbres y ácidos grasos no saturados (aceite de oliva), se aconseja el bajo consumo de carne roja y el consumo de productos lácteos bajos en grasa. La cantidad y tipo de comida deben tener relación con la estatura, el peso, género y la actividad física que desarrolla la persona.

Tabla 3. Características de la composición alimentaria de la Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (Ramón Soto, 2018)

Características de la composición alimentaria	
Alimento	Porción/Equivalente
Frutas	4 – 5 porciones/día (1 porción = 1 fruta mediana)
Verduras	4 – 5 porciones/día (1 porción = 1 taza de lechuga)
Lácteos	2 – 3 porciones/día (1 porción = 1 taza de leche o de yogur)
Granos integrales	6 – 8 porciones/día (1 porción = 1 rebanada de pan integral)
Carnes magras, aves y pescados	≤2 porciones/día (1 porción = 90 g)
Legumbres, nueces y semillas	4 – 5 porciones/semana (1 porción = ½ taza)
Grasas y aceites vegetales	2 – 3 porciones/día (1 porción = 1 cucharada de té)
Dulces y azúcar	≤5 porciones/semana (1 porción = 1 cucharada de azúcar)

Reducción de la ingesta de sodio. Restringir la ingesta de sodio a alrededor de 2.0 g/día (equivalente a aproximadamente 5.0 g de sal al día) para la población general y que todos los pacientes hipertensos traten de alcanzar este objetivo.

Mayor ingesta de potasio. Ingerir más alimentos ricos en potasio. Dejar de consumir alimentos procesados, los cuales son ricos en sodio y pobres en potasio, y reemplazarlos por alimentos naturales, los cuales poseen una relación inversa de sodio/potasio, especialmente las frutas y verduras.

Actividad y ejercicio físico. Realizar ejercicio aeróbico regular (al menos 30 min y no más de 45 min de ejercicio dinámico moderado 5-7 días a la semana).

Control de peso corporal. En caso de pacientes con sobrepeso u obesidad, debe bajar de peso poco a poco, puede disminuir de 200 a 400 gramos por semana hasta lograr un peso adecuado de acuerdo con su estatura (IMC de 25 Kg/m²).

Moderación del consumo de alcohol. Limitar el consumo de alcohol a 14 unidades a la semana en varones y 8 unidades a la semana en mujeres. Considerando que 1 unidad equivale a 125 mL de vino o 250 mL de cerveza, es decir, 15 mL de etanol puro. Así mismo,

es aconsejable algunos días a la semana sin consumo de alcohol y evitar el consumo excesivo o los estados de ebriedad.

No fumar. Empezar a plantear metas de no fumar, puesto a que la nicotina (contenido principal de los cigarrillos) es muy adictivo y es el que desencadena futuros daños y riesgo cardiovascular.

Actividades de relajación. Practicar yoga, meditación, así como ejercicios de estiramiento, posturales y de respiración

3.9.2. Tratamiento farmacológico

La mayoría de los pacientes requieren tratamiento farmacológico además de intervenciones en el estilo de vida para lograr un control óptimo de la presión arterial (Whelton et al., 2017). Este tratamiento debe ser individualizado, según las necesidades de cada paciente tomando en cuenta la enfermedad, las patologías asociadas, el mecanismo de acción de fármaco, las indicaciones y las contraindicaciones, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas y el costo económico.

El tratamiento farmacológico antihipertensivo del paciente puede ser en monoterapia (un fármaco) o politerapia (dos o más fármacos). Actualmente se cuenta con 9 grupos de fármacos antihipertensivos:

- Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)
- Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II)
- Bloqueadores del Canal de Calcio (BCC)
- Diuréticos (DT)
- β -Bloqueadores
- α -Bloqueadores
- Vasodilatadores
- Inhibidores de la Renina
- Inhibidores de neprilisina

3.9.2.1. Monoterapia

Se debe iniciar tratamiento farmacológico con un solo fármaco en pacientes con hipertensión en etapa 1 (presión sistólica de 130 a 139 mmHg y/o presión diastólica de 80 a 89 mmHg). Aunque, algunas guías recomiendan, comenzar con la monoterapia si la

presión arterial sistólica es de 140 a 149 mmHg y la presión diastólica es <90 mmHg. También, es recomendada en pacientes que se considera que tienen un mayor riesgo de padecer efectos adversos como resultado de la terapia antihipertensiva.

Entre los grupos de medicamentos antihipertensivos que se recomiendan utilizar son: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA-II), bloqueadores de canales de calcio (BCCs) y diuréticos tiazídicos.

3.9.2.2. Politerapia

Más del 70% de los adultos tratados por hipertensión primaria eventualmente requerirán al menos dos agentes antihipertensivos, ya sea inicialmente como terapia combinada o como terapia adicional si la monoterapia y las modificaciones del estilo de vida no logran un control adecuado de la presión arterial (Smith et al., 2020).

La guía de la American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA) del 2018, la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC) de 2017 y, el octavo informe del Comité Nacional Conjunto (JNC-8) de los Estados Unidos de América sobre el Manejo y el Tratamiento de la Hipertensión Arterial recomiendan que se debe iniciar tratamiento farmacológico con dos o más fármacos en pacientes en los que la probabilidad de lograr los objetivos de tratamiento recomendados en hipertensión con monoterapia es baja, como lo son los pacientes con una presión sistólica de 20 mmHg por encima del objetivo y/o una presión diastólica de 10 mmHg por encima del objetivo o más, o en aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular y/o múltiples factores de riesgo cardiovascular, para alcanzar los objetivos terapéuticos en el menor tiempo posible (Guerrero-García y Rubio-Guerra, 2018).

El tratamiento inicial debe comenzar con dosis bajas a moderadas de los dos fármacos con mecanismos de acción complementarios puesto a que se puede obtener un efecto de dos a cinco veces mayor al usar dos o más fármacos con diferentes mecanismos de acción que el obtenido con la monoterapia antihipertensiva. Y en cuanto al tipo de fármacos que se pueden utilizar en terapia combinada, las guías recomiendan para pacientes hipertensos:

- Con mayor riesgo de diabetes: un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA-II) seguido de un bloqueador de canal de calcio (BCC).

- Menores de 55 años: un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA-II) seguido de un bloqueador de canal de calcio (BCC). Se reservan los diuréticos como tercera opción.
- Mayores de 55 años: un bloqueador de canal de calcio (BCC) seguido de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA-II). Se reservan los diuréticos como tercera opción.

3.9.2.3. Monoterapia y politerapia en México

En México, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el primer nivel de Atención del 2014, recomienda que los pacientes que presenten una presión arterial sistólica y diastólica mayor a 140/90 mmHg se debe iniciar tratamiento farmacológico con monoterapia y fármacos de primera línea:

1. Diuréticos tiazídicos (DT)
2. Beta-bloqueadores (BB)
3. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)
4. Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II)
5. Bloqueadores del Canal de Calcio (BCC)

Pero cuando la Hipertensión Arterial no ha sido controlada se recomienda ajustar en tratamiento: ya sea incrementando la dosis de fármaco de inicio hasta la máxima tolerada o agregando a un segundo fármaco. Cuando la opción a elegir es la politerapia, dicha guía recomienda los tratamientos de segunda línea, los cuales prácticamente constituyen la combinación de dos o más fármacos de la primera línea.

Cabe mencionar, que muchas veces la elección de los fármacos tanto del tratamiento de primera línea como de segunda línea, dependen de las consideraciones del paciente, contemplando su edad o condiciones especiales que presente, es decir, que padezcan otras enfermedades. Es muy importante conocer si el paciente padece de alguna enfermedad crónica, ya que a la hora de elegir el fármaco o los fármacos se considere seleccionar aquellos que disminuyan la posibilidad de presentar una reacción adversa que ponga en riesgo la vida del paciente (IMSS, 2014).

A continuación, se muestra una tabla que resume la terapia farmacológica de primera y segunda línea recomendada para pacientes con hipertensión arterial en condiciones especiales o no especiales.:

Tabla 4. Tratamiento farmacológico recomendado para pacientes con hipertensión arterial

Tratamiento Farmacológico recomendado para Pacientes con Hipertensión Arterial				
Condición	Meta	Terapia Primera Línea	Terapia Segunda Línea	Observaciones
SIN CONDICIONES ESPECIALES				
Hipertensión arterial diastólica con o sin hipertensión sistólica >140/90 mm Hg	< 140/90 mm Hg	Diuréticos tiazídicos, IECA o ARA II, BCC, BB. Considerar el inicio de la terapia con combinaciones de fármacos de primera línea si la presión arterial sistólica es ≥ 20 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 10 mm Hg de la meta	Combinaciones de fármacos de primera línea	No se recomienda monoterapia con BB en enfermos ≥ 60 años de edad Vigilar presencia de hipocalcemia
Hipertensión arterial sistólica aislada		Diuréticos tiazídicos, ARA II, BCC.	Combinaciones de fármacos de primera línea	
CON CONDICIONES ESPECIALES				
Adulto mayor con HA sistémica sistólica aislada (en ausencia de insuficiencia cardíaca)	> 80 años: <180 mmHg	Diuréticos, BCC.		Ajustar dosis de diurético y/o BCC. No se recomienda BB
Diabetes mellitus con microalbuminuria, enfermedad renal, cardiovascular y otros factores de riesgo	< 130/80 mm Hg	IECA o ARA II	Combinación con BCC	Considerar un diurético de Asa en enfermos con nefropatía y sobrecarga de volumen
Diabetes mellitus no incluida en la categoría anterior		IECA o ARA II, BCC, Diuréticos tiazídicos	Combinación de IECA+BCC	
Síndrome metabólico	< 140/90 mm Hg	IECA o ARA II, BCC		
Enfermedad cardiovascular Coronariopatía	< 140/90 mm Hg	IECA o ARA II	Agregar BCC	Evitar BCC como nifedipino y combinación de IECA con ARA II
Angina estable		BB		
Infarto del miocardio reciente		BB, IECA (ARA II en caso de intolerancia a IECA)	Agregue BCC, si el BB está contraindicado	Con el uso de BB, vigilar los datos de falla cardíaca aguda
Insuficiencia cardíaca		Diuréticos (asa o ahorrador de potasio), BB, IECA (ARA II en caso de intolerancia a IECA)	IECA con hidralazina si el IECA o el ARA están contraindicados	Ajustar dosis de IECA o ARA II
Hipertrofia ventricular izquierda		IECA o ARA II, BCC, Diuréticos tiazídicos	Combinaciones de fármacos de primera línea	
Insuficiencia renal	130/80 mm Hg	IECA o ARA II		
Nefropatía no diabética con proteinuria	140/90 mm Hg	IECA o ARA II, diuréticos	Combinaciones de fármacos de primera línea	Monitoreo de la función renal y de los niveles de potasio

Nota: BB (Beta-Bloqueadores), IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina), ARA II (Antagonistas de Receptores de Angiotensina II) y BCC (Bloqueador del Canal de Calcio)

4. ANTIHIPERTENSIVOS

4.1. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) son una excelente opción antihipertensiva de primera línea que puede ser utilizada en cualquier paciente hipertenso. Una de las mayores ventajas que poseen estos fármacos es que pueden administrarse de manera segura en la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial y otras enfermedades asociadas (Bragulata y Antonio, 2001). El primer fármaco sintetizado fue el captopril, posteriormente aparecieron nuevos fármacos como enalapril y lisinopril, y hasta la fecha se han ido desarrollando una gran variedad de este tipo de fármacos.

4.1.1.1. Clasificación

Se pueden clasificar según su:

1. Estructura química:

- Con grupo sulfidrilo: captopril.
- Con grupo carboxilo: enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril,trandolapril, perindopril.
- Con grupo: fosfodrilo: fosinopril, alacepril.

2. Orden de aparición en la práctica clínica:

- De primera generación: captopril
- De segunda generación: enalapril
- De tercera generación: lisinopril, quinapril, fosinopril, perindopril y otros.

3. Actividad:

- Profármacos: enalapril, ramipril, quinapril, benazepril y fosinopril.
- Fármacos metabólicamente activos: captopril y lisinopril.

4.1.1.2. Mecanismo de acción

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como su nombre lo indica, son fármacos que se encargan de inhibir la ECA de forma competitiva tras unirse al átomo de zinc (Zn). Las consecuencias de esta inhibición son la disminución de la formación de angiotensina II y de la degradación de bradicinina. Los IECAs al inhibir la ECA, provocan que la angiotensina I ya no se convierta en angiotensina II y, en consecuencia, disminuya la producción de aldosterona. La disminución de la producción de aldosterona favorece la

natriuresis y, por ende, la disminución de la presión arterial. Por otro lado, la bradicinina al no ser degradada y unirse a los receptores B₂, estimula la producción de prostaglandinas y liberación de óxido nítrico (NO), potentes vasodilatadores. Cabe mencionar, que el NO también es antiproliferativo, es decir, evita la remodelación del músculo liso y los miocitos cardíacos (Herman et al., 2022; Messerli et al., 2018).

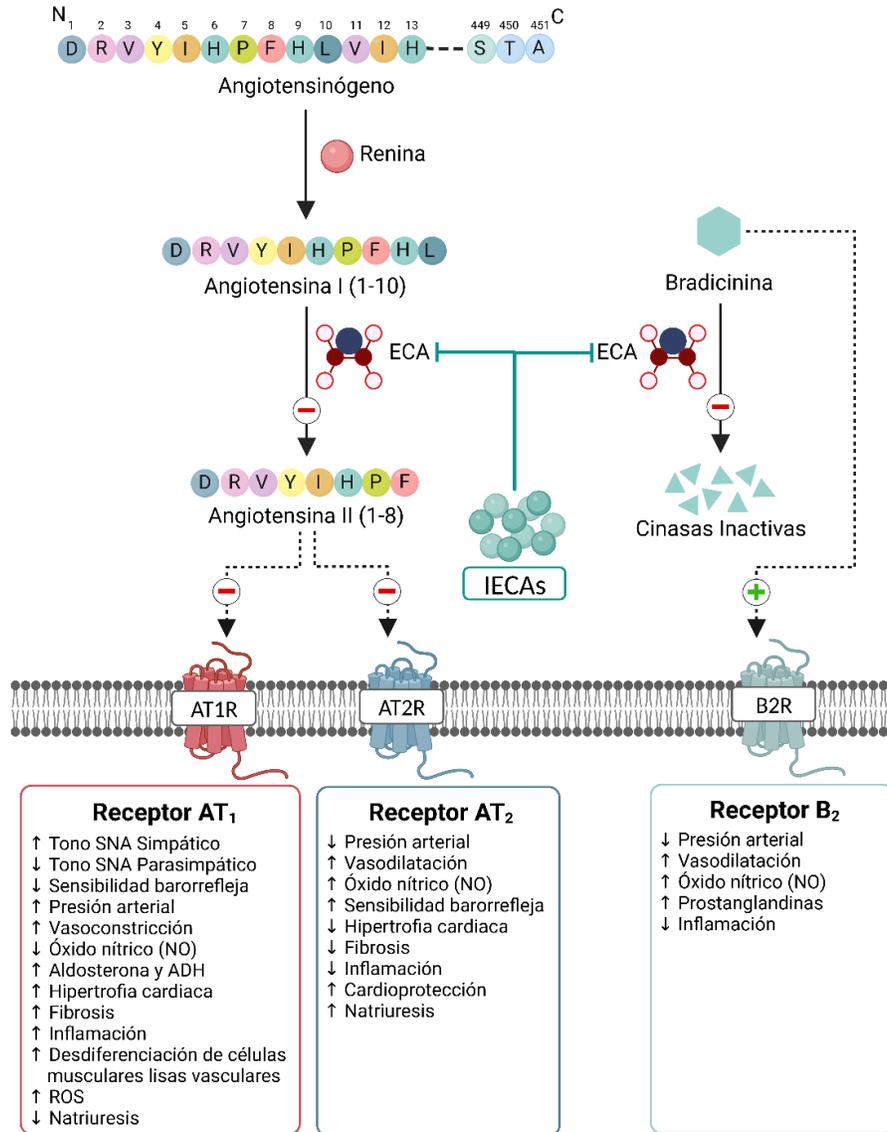


Figura 23. Mecanismo de acción de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) (Muñoz Muñoz, 2023)

4.1.2. Antagonistas de receptor de angiotensina II (ARA-II)

Los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARAs-II) también son una excelente opción antihipertensiva de primera línea que puede ser utilizada en cualquier paciente

hipertenso. El primer fármaco descubierto fue el losartán, posteriormente aparecieron nuevos fármacos como valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y eprosartán (Bragulata y Antonio, 2001).

4.1.2.1. Clasificación

Se pueden clasificar según su estructura química en:

- Bifeniltetrazoles: losartán, valsartán, irbesartán, olmesartán, candesartán.
- No bifeniltetrazoles: eprosartán, telmisartán.

4.1.2.2. Mecanismo de acción

Los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARAs-II) como su nombre lo indica, son fármacos que se encargan de inhibir el efecto de angiotensina II tras bloquear de manera selectiva y específica la unión del péptido con el receptor AT₁. Los ARAs-II actúan produciendo un bloqueo competitivo e irreversible de modo que incluso con la acumulación de la angiotensina II, el bloqueo no revierte. El receptor AT₁ está implicado en la vasoconstricción, aumento del volumen intravascular (a través de la liberación de aldosterona, renina y vasopresina), en la remodelación cardíaca y vascular, y en la liberación de catecolaminas (Lombera Romero et al., 2000 ; Ram, 2002).

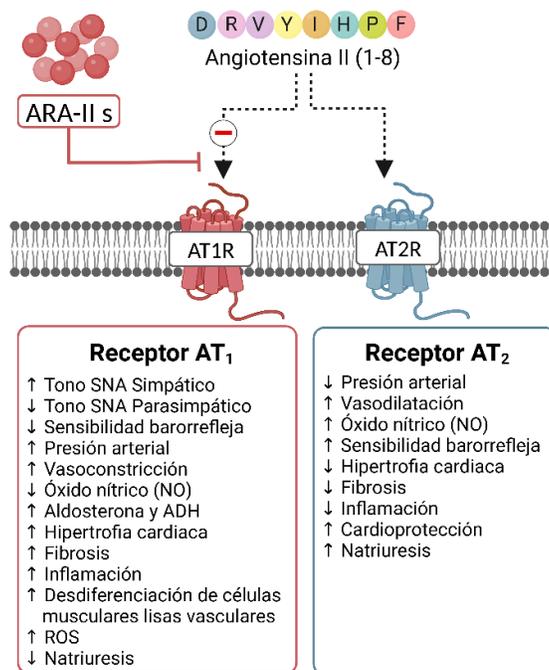


Figura 24. Mecanismo de acción de los Antagonistas del Receptores de Angiotensina II (ARA-II s) (Muñoz Muñoz, 2023)

4.2. Bloqueadores del Canal de Calcio (BCC)

Los bloqueadores del canal de calcio (BCC) también son una excelente opción antihipertensiva de primera línea en el tratamiento de la hipertensión, sin embargo, su única limitante es que no puede ser administrado en pacientes con problemas renales. Estos fármacos inicialmente fueron empleados para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, pero posteriormente ampliaron su campo de acción al de la hipertensión arterial, gracias a sus propiedades hipotensoras.

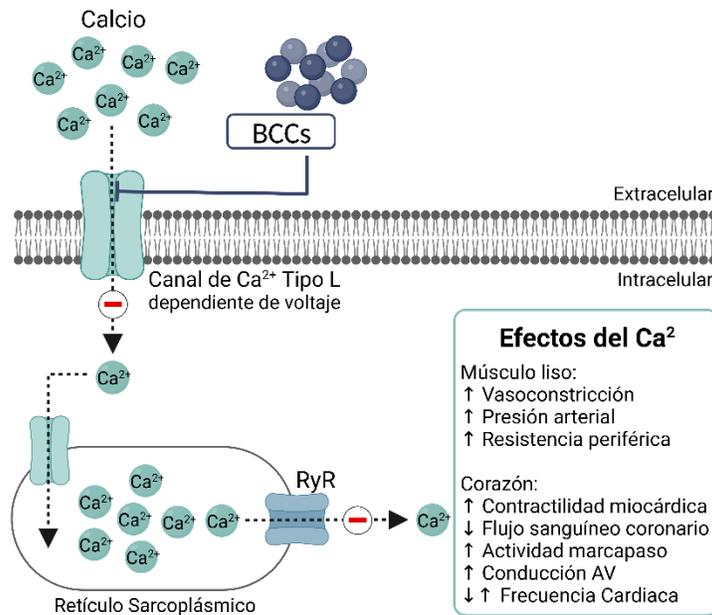


Figura 25. Mecanismo de acción de los Bloqueadores del Canal de Calcio (BCCs)
(Muñoz Muñoz, 2023)

4.2.1.1. Clasificación

Se pueden clasificar según su:

1. Estructura química:

- Dihidropiridinas: nifedipino, amlodipino, nimodipino, nitrendipino, nicardipino, felodipino, isradipino, lacidipino, nisoldipino, manidipino.
- Benzotiazepinas: Diltiazem.
- Fenilalquilaminas: verapamilo.
- Bencilimidazoliltetralina: Mibefradilo.

2. Capacidad de inhibir la entrada de Ca^{2+} en las células:

- Grupo A (90-100% de inhibición): verapamilo, diltiazem y dihidropiridinas.
- Grupo B (50-70% de inhibición): cinarizina, prenilamina o bepridilo.
- Grupo C (inhibición vestigial): propranolol, fenitoina o indometacina (su acción farmacológica se debe a otros mecanismos).

4.2.1.2. Mecanismo de acción

Los bloqueadores del canal de calcio (BBC) como su nombre lo indica, son fármacos que se encargan de inhibir la entrada de calcio (Ca^{2+}); esto ocurre al unirse principalmente a los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L ubicados en el músculo liso vascular y cardíaco. Este efecto puede causar vasodilatación periférica y disminución de la presión arterial, pero también aumento de la frecuencia cardíaca, que se observa principalmente en las dihidropiridinas; y un efecto inotrópico negativo sobre el músculo cardíaco, en las no dihidropiridinas, inhibiendo los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, lo que lleva a una conducción y contractilidad cardíaca más lenta (Jalil y R., 2022).

4.2.2. Diuréticos

Los diuréticos son antihipertensivos de primera y segunda línea en el tratamiento de la hipertensión, pero no son recomendados en pacientes con problemas renales. Estos fármacos han sido utilizados desde hace muchos años en el tratamiento de la hipertensión arterial y han sido con los que se tiene la experiencia más prolongada.

4.2.2.1. Clasificación

Los diuréticos que se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial son:

- Tiazidas: clorotiazida, hidroclorotiazida.
- Similares a las tiazidas: clortalidona, indapamida e xipamida.
- Diuréticos de asa: furosemida, torasemida y ácido etacrínico.
- Ahorradores de potasio: amilorida, espironolactona y triamtereno.

4.2.2.2. Mecanismo de acción

Tiazidas y diuréticos similares a las tiazidas. Los diuréticos tiazídicos actúan en la porción proximal del túbulo contorneado distal inhibiendo la reabsorción de sodio al bloquear los canales de Na^+/Cl^- ; aumentando la excreción urinaria de estos iones, lo que reduce el volumen plasmático y el volumen del líquido extracelular, y por consecuencia, el gasto cardíaco y la disminución de la presión arterial. Es importante mencionar que, aunque

el volumen plasmático tiende a volver a la normalidad después del uso prolongado de estos diuréticos, la resistencia vascular periférica permanece deprimida. Por lo tanto, la disminución de la resistencia vascular periférica explica la eficacia antihipertensiva a largo plazo (Ram, 2002).

Diuréticos del asa de Henle. Los diuréticos del asa actúan en la zona medular de la rama ascendente del asa de Henle inhibiendo la reabsorción de sodio al bloquear los canales de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$; aumentando la excreción urinaria de estos iones, lo que provoca la disminución del volumen plasmático, del líquido extracelular y del gasto cardíaco, lo que conduce a una disminución de la presión arterial (Ram, 2002).

Ahorrradores de potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio actúan sobre las principales células del túbulo contorneado distal y del conducto colector; al bloquear los canales de epiteliales de Na^+ o al inhibir la unión de aldosterona su receptor mineralocorticoide, disminuye la reabsorción de sodio y agua y la secreción de potasio. Todo esto da como resultado la disminución del volumen plasmático, del líquido extracelular y del gasto cardíaco y, por tanto, de la presión arterial (Lombera Romero et al., 2000).

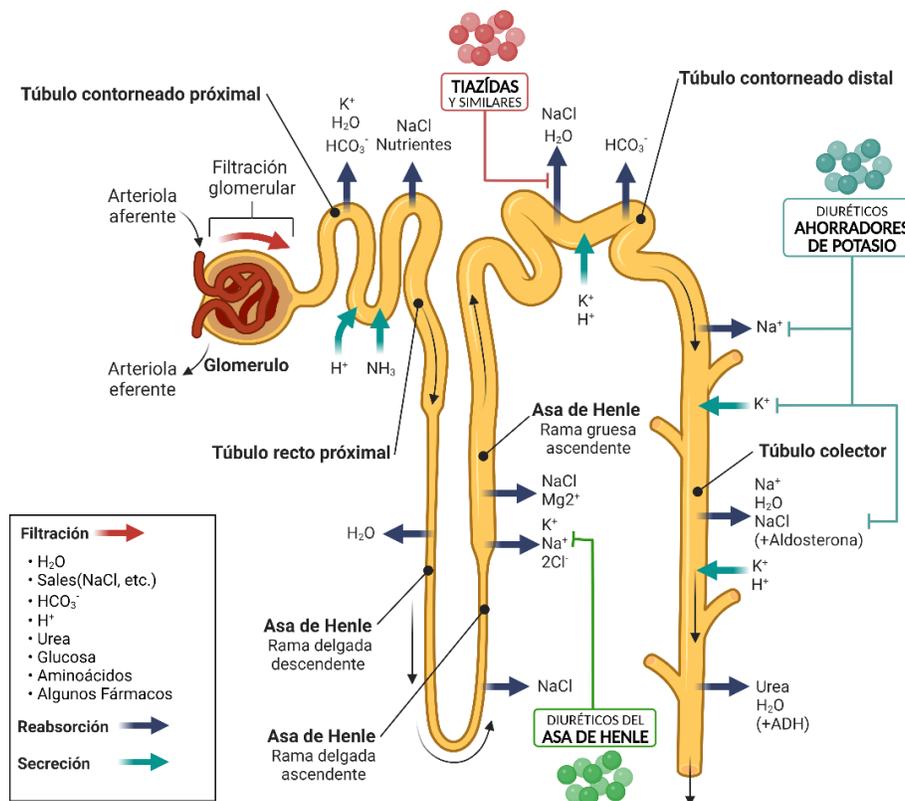


Figura 26. Mecanismo de acción de los Diuréticos (tiazídicos, del asa de Henle y ahorradores de potasio) (Muñoz Muñoz, 2023)

4.3. Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos son antihipertensivos que se utilizan como segunda línea en la hipertensión arterial. Estos fármacos han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica como antiarrítmicos y antianginosos, comprobándose posteriormente su efecto antihipertensivo. El primer beta bloqueador utilizado como fármaco antihipertensivo fue el propranolol, desarrollándose posteriormente un gran número de derivados.

4.3.1.1. Clasificación

Se pueden clasificar según:

1. El receptor que bloquean:

- Bloqueadores β_1 y β_2 (no selectivos): propranolol, timolol, nadolol, pindolol, sotalol, penbutolol, alprenolol, oxprenolol y labetalol (también bloqueador α_1).
- Bloqueadores β_1 (cardioselectivos): atenolol, metoprolol, acebutolol, betaxolol, Bisoprolol, celiprolol y esmolol.
- Bloqueadores β_2 : butoxamina (sin utilidad terapéutica).
- Bloqueadores α_1 y β_1 : nebivolol, labetalol, carvedilol y bucindolol.

4.3.1.2. Mecanismo de acción

Los bloqueadores β -adrenérgicos son fármacos que se encargan de inhibir la unión de las catecolaminas (como la norepinefrina y epinefrina) a los receptores β_1 , β_2 y β_3 . Los receptores β_1 se encuentran principalmente en el músculo cardíaco, los receptores β_2 se encuentran en los músculos lisos bronquiales y vasculares periféricos, y los receptores β_3 aparecen en el tejido adiposo del corazón. Cabe mencionar que los bloqueadores beta cardioselectivos (como el succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol, atenolol, betaxolol y acebutolol) inhiben solo los receptores β_1 , lo que provoca menos broncoespasmos. Al inhibir la unión de las catecolaminas a los receptores beta, los fármacos producen un efecto inotrópico negativo, lo que resulta en la vasodilatación de las arterias coronarias y periféricas y disminuye la frecuencia cardíaca, lo que ayuda a reducir el consumo de oxígeno y disminuir la presión arterial (Jalil y R., 2022). Otro mecanismo por el cual los bloqueadores beta (como el propranolol y el oxprenolol) logran la disminución de la presión arterial es al inhibir los receptores β_1 que provoca la disminución de la liberación de renina, hormona encargada de convertir al angiotensinógeno en angiotensina I.

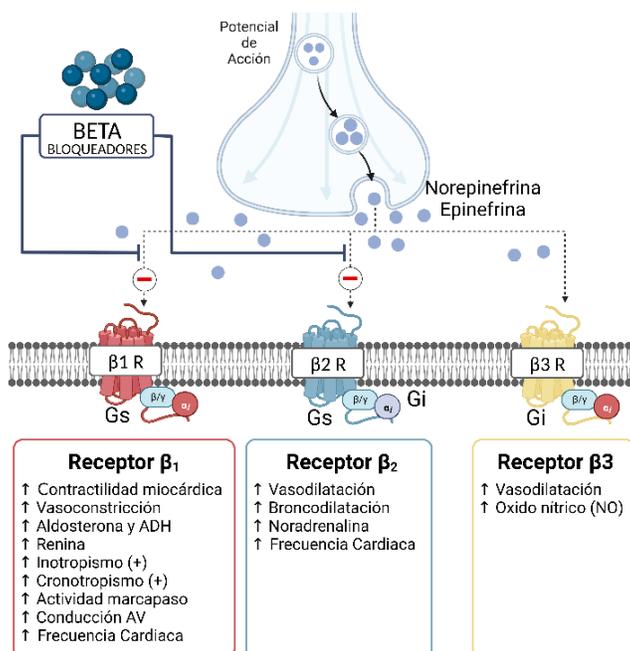


Figura 27. Mecanismo de acción de los Bloqueadores β -adrenérgicos (Muñoz Muñoz, 2023)

4.4. α -Bloqueadores

Los bloqueadores α -adrenérgicos son antihipertensivos que se utilizan como segunda línea en la hipertensión arterial, puesto a que no son tan efectivos para prevenir enfermedades cardiovasculares en comparación con los otros fármacos.

4.4.1.1. Clasificación

Se pueden clasificar según:

1. El receptor que bloquean:

- Bloqueadores α_1 y α_2 (no selectivos): fenoxibenzamina y fentolamina.
- Bloqueadores α_1 (selectivos): alfuzosina, doxazosina, terazosina, tamsulosina y prazosina.
- Bloqueadores α_2 (selectivos): yohimbina e idazoxan.

4.4.1.2. Mecanismo de acción

Los bloqueadores α -adrenérgicos son fármacos que actúan de inhibir la unión de las catecolaminas a los receptores α_1 y α_2 . Los receptores α_1 se encuentran principalmente en el músculo liso cardiovascular y cuando se activan se encargan de producir

vasoconstricción, mientras que los receptores α_2 están ubicados en las terminaciones nerviosas periféricas y cuando se activan se encargan producir vasodilatación. Por lo que, los bloqueadores α_1 (selectivos) causan vasodilatación al evitar que la norepinefrina active el receptor α_1 , lo que da como resultado una disminución de la presión arterial, lo que permite que estos fármacos se usen para la hipertensión. Por otro lado, los bloqueadores α_1 y α_2 (no selectivos) causan vasodilatación al bloquear los receptores α_1 y α_2 ; el bloqueo de los receptores α_2 aumenta la liberación de norepinefrina, lo que reducirá la fuerza de la vasodilatación inducida por el bloqueo de los receptores α_1 . Y entonces, los bloqueadores α_2 (selectivos) causan vasoconstricción al bloquear los receptores α_2 , por lo que no son utilizados para tratar hipertensión (Jalil y R., 2022).

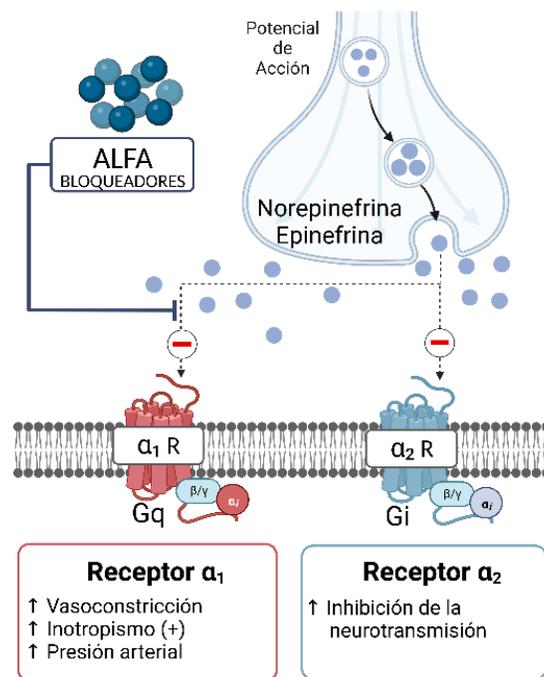


Figura 28. Mecanismo de acción de los Bloqueadores α -adrenérgicos (Muñoz Muñoz, 2023)

4.5. Vasodilatadores

Los vasodilatadores son una variedad de fármacos cuyo principal objetivo es generar vasodilatación y así resultan ser útiles en el tratamiento de muchos pacientes hipertensos. Estos fármacos dilatan los vasos sanguíneos al actuar directamente sobre las células del músculo liso a través de cuatro mecanismos principales: bloqueo de los canales de calcio de tipo L (verapamilo, diltiazem), liberación de óxido nítrico (nitroprusiato, hidralazina), hiperpolarización del músculo liso vascular por apertura de los canales de potasio (sulfato

de minoxidil, diazóxido) y activación de los receptores de dopamina D1 (enoldopam) (Katzung, 2021).

4.6. Inhibidores de la Renina

El único inhibidor directo de la renina actualmente disponible para el tratamiento de pacientes hipertensos es el aliskireno. Este tipo de fármacos se encargan de unirse a la renina e inhibir su acción, es decir, convertir el angiotensinógeno en angiotensina I, en consecuencia, de angiotensina II (el principal vasoconstrictor); por lo que dice que actúa en la primera parte del sistema renina-angiotensina (Katzung, 2021).

4.7. Inhibidores de Neprilisina

Los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI) son una nueva clase de fármacos antihipertensivos que se caracterizan por su doble acción sobre los principales reguladores del sistema cardiovascular, el sistema renina-angiotensina (RAS) y el sistema del péptido natriurético (NP) (Yamamoto y Rakugi, 2021). El sacubitril es el nuevo fármaco considerado como inhibidor de la neprilisina que se encuentra combinado con valsartán, este fármaco se encarga de bloquear la degradación de los péptidos natriuréticos que se producen en el organismo por la enzima neprilisina (NEP). Estos péptidos son importantes gracias a que se encargan de mantener la homeostasis a través del equilibrio de sodio y agua, por lo que, el aumento de los péptidos promoverá la natriuresis y la diuresis favoreciendo la vasodilatación y la reducción de la presión arterial (Owens et al., 2017).

5. COMBINACIONES DE ANTIHIPERTENSIVOS

Las terapias farmacológicas combinadas de antihipertensivos es una posible solución para mejorar el tratamiento ante esta enfermedad gracias a los efectos sinérgicos que ejercen los fármacos combinados, reflejándose en mejores resultados en el control de los niveles de presión arterial, además de contribuir con el aumento de la adherencia al tratamiento farmacológico, que benefician la salud y calidad de vida del paciente.

Como se sabe, no todas las personas presentan casos de presión arterial tratada con éxito y controlada adecuadamente. Cuando los pacientes hipertensos no logran un control

adecuado de su presión arterial, las opciones para intentar lograr los objetivos de tratamiento requeridos son aumentar la dosis de monoterapia (que aumenta el riesgo de efectos secundarios) o usar combinaciones de medicamentos (que presentarán efectos secundarios mínimos) (Guerrero-García y Rubio-Guerra, 2018). Entonces, para la mayoría de los pacientes, lo que se sugiere es el uso de dos o más medicamentos, es decir, de la politerapia.

5.1. Condiciones para la combinación

Para establecer una combinación de antihipertensivos, se tienen las siguientes condiciones:

- El mecanismo de acción de los antihipertensivos debe ser diferente pero complementario.
- Los fármacos combinados no deben tener el mismo tipo de toxicidad, para no potenciar un efecto adverso determinado.
- El efecto antihipertensivo de la combinación debe ser superior al obtenido de la simple adición de los efectos de sus componentes por separado a las mismas dosis.
- Los fármacos deben tener una farmacocinética similar.
- Cada componente debe ser bien tolerado y ambos deben contribuir al efecto antihipertensivo global.
- Debe incrementarse la biodisponibilidad de las distintas dosificaciones.
- Deben seleccionarse aquellas dosis que mantengan los valores deseados de presión durante el mayor tiempo posible dentro de las 24 h.
- Las dosis no deben provocar hipotensiones excesivas.
- Se debe obtener una respuesta adecuada en una proporción amplia de la población a tratar (Giner G. et al., 2004).

5.2. Ventajas y Desventajas

5.2.1. Ventajas

Las ventajas generales de las combinaciones de antihipertensivos son:

- Sinergia y mayor eficacia de los fármacos.
- Reducción de la incidencia de efectos secundarios.
- Control más rápido de la presión arterial.

- Mayor reducción de los valores de presión arterial en comparación con la monoterapia.
- Mayor protección a los órganos diana.
- Mayor duración del efecto antihipertensivo.
- Utilización de menores dosis de cada uno de los fármacos de la combinación.
- Indicaciones de administración más sencillas.
- Mayor adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo.
- Menores costos de terapia antihipertensiva.

5.2.2. Desventajas

Las desventajas generales de las combinaciones de antihipertensivos son:

- Farmacocinética incompatible de los fármacos.
- Proporción de dosis fija no flexible.
- No conocimiento del uso de la combinación por parte del médico y el farmacéutico.
- Menor posibilidad de ajustar la dosis de solo uno de los fármacos
- Provocar un efecto de hipotensión grave.

5.3. Posibles combinaciones

Hoy en día, las guías para el manejo de la hipertensión arterial establecen un diagrama que facilita las posibles combinaciones cuando se debe determinar una combinación de antihipertensivos, las cuales se muestran a continuación:

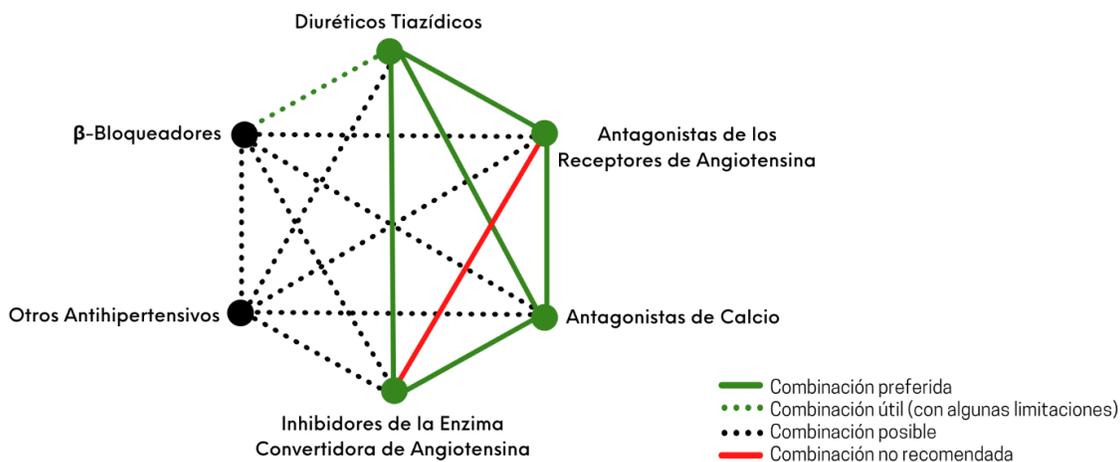


Figura 29. Combinación de antihipertensivos (Whelton et al., 2017)

Las combinaciones de antihipertensivos preferidas o más recomendadas son:

- IECA o ARA + diurético tiazídico
- IECA o ARA + BCC

Las combinaciones de antihipertensivos útiles pero que presentan algunas limitaciones son:

- β -bloqueador + diurético tiazídico

Las combinaciones no recomendadas son:

- IECA + ARA

Y las demás combinaciones son posibles, pero no han sido tan probadas.

5.4. Combinación de un IECA con un BCC: Captopril - Amlodipino

Las guías europeas y americanas para el Manejo de la Hipertensión arterial recomiendan la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un bloqueador del canal de calcio como lo es la combinación de captopril con amlodipino.

5.4.1. Indicaciones:

Indicación terapéutica. La combinación captopril-amlodipino está indicado para pacientes con Hipertensión Arterial.

Administración. La vía de administración, la dosis, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento no se han determinado.

5.4.2. Mecanismo de acción de la combinación:

El amlodipino es un fármaco antihipertensivo que no permite de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloquea los canales lentos o antagonista del ion calcio) a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular. La contracción de estos dos músculos depende del movimiento de estos iones. Y dicho bloqueo es selectivo, pues ejerce un efecto más fuerte sobre las células del músculo liso vascular, evitando así la contracción del musculo liso vascular, es decir, ejerce su efecto vasodilatación en los vasos sanguíneos y en consecuencia, reducción de la presión arterial.

El captopril es un fármaco antihipertensivo que no permite que la ECA convierta la angiotensina I en angiotensina II, además impide la degradación de la bradicinina. Esto reduce los niveles de aldosterona y disminuye la retención de sodio y agua, mientras que la bradicinina produce un efecto vasodilatador. Todo esto conduce a la disminución de la presión arterial.

5.4.3. Reacciones Adversas:

Reacciones adversas por captopril. Las reacciones adversas más comunes que se pueden presentar son: cardiovasculares (hipotensión), respiratorias (tos), gastrointestinales (disgeusia), dermatológicas (rash, rubor, palidez), renales (insuficiencia renal, poliuria, oliguria, polaquiuria y proteinuria) y otras (rinitis, visión borrosa, impotencia, ataxia, confusión, depresión, nerviosismo y somnolencia).

Reacciones adversas comunes por amlodipino. Las reacciones adversas más comunes que se pueden presentar son: cardiovasculares (edema, hipotensión), gastrointestinales (dolor abdominal), neurológicos (somnolencia, cansancio, fatiga) y otros (debilidad, mareos, sofocos y palpitaciones, ictericia y elevación de las transaminasas consistentes con colestasis o hepatitis, pancreatitis)

5.4.4. Contraindicaciones:

Está contraindicado para pacientes con:

- × Alergias a captopril o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- × Alergias a amlodipino o bloqueadores del canal de calcio.
- × Presión arterial sistólica < 90 mm Hg.
- × Insuficiencia hepática.
- × Embarazo.
- × Lactancia.
- × Niños y adolescentes (menores de 18 años).

5.4.5. Interacciones:

Interacciones con fármacos. No administrar con otros antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores, suplementos y medicamentos que contengan potasio, antiácidos, hipoglucemiantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, ciclosporinas, digoxina, litio y azitioprina.

Interacciones con alimentos. No administrar con toronja, productos con potasio y sal de mesa. No se debe administrar con alimentos.

Interacciones con pruebas de laboratorio. Captopril puede originar falsos positivos en la prueba de cetonas en orina.

5.5. Combinación de un ARA con un BCC: Valsartán - Amlodipino

Las guías europeas y americanas para el Manejo de la Hipertensión arterial recomiendan la combinación de un antagonista del receptor de angiotensina II (ARAII) con un bloqueador del canal de calcio (BCC) como lo es la combinación de valsartán con amlodipino.

5.5.1. Indicaciones:

Indicación terapéutica. Este medicamento está indicado para tratar la Hipertensión arterial en pacientes graves y pacientes que no les ha funcionado la monoterapia.

Administración:

- Vía de administración: oral (V.O.)
- Recomendación: Administrar al principio de las comidas con un vaso de agua.
- Dosis: La que indique el médico.
- Frecuencia de administración: sin especificar.
- Duración del Tratamiento: La que indique el médico.

5.5.2. Mecanismo de acción de la combinación:

El amlodipino es un fármaco antihipertensivo que no permite de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloquea los canales lentos o antagonista del ion calcio) a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular. La contracción de estos dos músculos depende del movimiento de estos iones. Y dicho bloqueo es selectivo, pues ejerce un efecto más fuerte sobre las células del músculo liso vascular, evitando así la contracción del musculo liso vascular, es decir, ejerce su efecto vasodilatación en los vasos sanguíneos y en consecuencia, la reducción de la presión arterial.

El valsartán es un fármaco antihipertensivo que se une selectivamente al receptor de angiotensina 1 (AT1) y evitan que la angiotensina II se una él y ejerza sus efectos hipertensivos: vasoconstricción de vasos sanguíneos, producción de aldosterona que se

traduce como retención de agua y sodio, producción de ADH y estimulación cardíaca. Provocando como consecuencia, la disminución de la presión arterial.

5.5.3. Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas comunes que se pueden presentar son: cardiovasculares (edema, hipotensión), gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas), neurológico (somnolencia, mareos y dolor de cabeza), renales (aumento del nitrógeno ureico en sangre sérica, aumento de la creatinina sérica) y otros (fatiga, debilidad, mareos, sofocos y palpitaciones)

5.5.4. Contraindicaciones:

Está contraindicado para pacientes con:

- × Alergias a valsartán o amlodipino.
- × Diabetes mellitus.
- × Insuficiencia renal o hepática.
- × Cirrosis biliar.
- × Clestasis.
- × Shock.
- × Embarazo.
- × Lactancia.
- × Insuficiencia cardíaca
- × Niños y adolescentes (menores de 18 años).

5.5.5. Interacciones:

Interacciones con medicamentos. No administrar con otros antihipertensivos, anticonvulsivos, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos o medicamentos que contengan potasio, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2), fármacos utilizados para el VIH, fármacos utilizados para tratar infecciones fúngicas, medicamentos fármacos utilizados para tratar infecciones bacterianas, claritromicina, clopidogrel, telaprevir y ritonavir.

Interacciones con alimentos. No administrar con toronja, alimentos con potasio y sal de mesa.

Interacciones con pruebas de laboratorio. Ninguna.

6. ISOBOLOGRAMA

6.1. Generalidades

6.1.1. Definición

El isobograma y el análisis isoblográfico son una herramienta importante y de gran utilidad para establecer una combinación de dos o más fármacos puesto a que en la actualidad, el uso clínico de estas combinaciones es muy común y es necesario evaluar el tipo de relación que existe entre los fármacos combinados (Tallarida, 2001). El isobograma es un método gráfico para determinar el tipo de interacción que existe en las combinaciones de fármacos: aditiva, sinérgica o antagónica. La representación gráfica se caracteriza por ser un sistema de coordenadas compuesto por las dosis equiefectivas (Dosis Efectiva 50, DE_{50} ; Dosis Efectiva 90, DE_{90} ; Dosis Efectiva 99, DE_{99} ; etc) de cada uno de los fármacos utilizados individualmente (Fármaco A, Fármaco B) y de su combinación (Fármacos AB), comúnmente contiene una "línea de aditividad" recta que se emplea para distinguir dichas interacciones. Esta construcción gráfica se basa en la suposición de una potencia relativa constante (Tallarida, 2006).

6.1.2. Historia

El análisis del isobograma fue propuesto por Loewe en 1953, sin embargo, no llamó la atención en ese momento. Posteriormente, los resultados del estudio de la combinación del alcohol etílico e hidrato de cloral realizado por Gessner y colaboradores tampoco fueron de interés hasta 1970. Y es desde 1992 hasta la actualidad que se ha demostrado que el método es muy efectivo en experimentos farmacológicos y en la práctica clínica (Huang et al., 2019).

6.1.3. Principio

Los fármacos administrados en combinación pueden producir efectos mayores o menores que el efecto predicho a partir de sus potencias individuales. La base teórica para predecir el efecto de una combinación se basa en el concepto de equivalencia de dosis; es decir, una dosis igualmente efectiva (a) de uno se sumará a la dosis (b) del otro en la situación de combinación (Tallarida, 2001). Y la construcción de un isobograma es un procedimiento útil para evaluar la acción de una combinación.

6.2. Construcción del Isoblograma

La construcción de un isoblograma se realiza llevando a cabo los siguientes pasos: la determinación de la dosis efectiva de cada uno de los fármacos, seguida de la construcción del gráfico y finalmente, la comparación de las dosis de los fármacos en combinación teórica $(A,B)_{teórica}$ vs la experimental $(A,B)_{experimental}$ (Tallarida, 2010).

6.2.1. Determinación la Dosis Efectiva de cada uno de los fármacos

Se debe obtener la Dosis Efectiva (DE_{50} , DE_{90} , DE_{99} , DE_{30} , etc) de cada uno de los fármacos administrados individualmente, ya sea teórica (tras la búsqueda de información) o experimental (con la construcción de gráficas dosis-efecto).

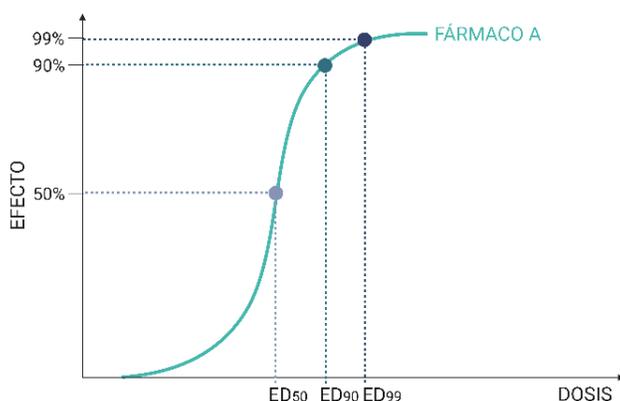


Figura 30. Curva Dosis-Efecto del Fármaco A (Muñoz Muñoz, 2023)

Curva dosis-efecto del fármaco A. La dosis se expresa en mg/kg/día, y en algunas ocasiones, se suele sustituir por concentración o concentración inhibitoria (mg/mL, M, N, etc). El efecto se expresa en %. DE_{50} , DE_{90} y DE_{99} corresponden a la dosis efectiva 50, 90 y 99, respectivamente.

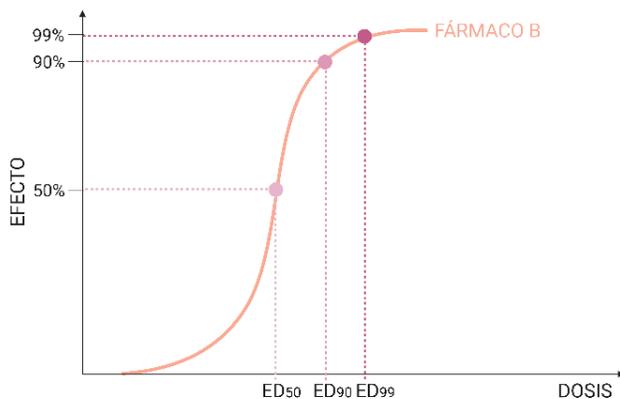


Figura 31. Curva Dosis-Efecto del Fármaco B (Muñoz Muñoz, 2023)

Curva dosis-efecto del fármaco B. La dosis se expresa en mg/kg/día, y en algunas ocasiones, se suele sustituir por concentración o concentración inhibitoria (mg/mL, M, N, etc). El efecto se expresa en %. DE_{50} , DE_{90} y DE_{99} corresponden a la dosis efectiva 50, 90 y 99, respectivamente.

Las DEs que se pueden obtener depende del sujeto de experimentación o de estudio; para estudios preclínicos los sujetos de experimentación más útiles pueden ser roedores como ratas o ratones y para estudios clínicos el más adecuado son los humanos.

6.2.2. Construcción del gráfico

El gráfico se construye con ayuda de un plano cartesiano de dos ejes (para la combinación de dos fármacos) o tres ejes (para la combinación de tres fármacos). Para la combinación de dos fármacos, en el eje de las abscisas (eje X) se coloca la dosis efectiva individual del fármaco A obtenida (A,0), por su parte, en el eje de las ordenadas (eje Y) se coloca la dosis efectiva del fármaco B obtenida (0,B). Cabe mencionar que se recomienda colocar el fármaco de mayor dosis en el eje de las abscisas y al fármaco de menor dosis en el eje de las ordenadas y la DE de ambos fármacos deben producir el mismo nivel de efecto tras su administración individual, que generalmente se utiliza la dosis efectiva 50 (es decir, DE_{50}).



Figura 32. Construcción del Isoblograma de la combinación de los fármacos A y B: Asignación de las DE_{50} s del fármaco A y B. (Muñoz Muñoz, 2023)

La DE_{50} pequeña se ubica en el eje de las X (se puede observar al Fármaco A, con color azul) con las coordenadas (A,0) mientras que la DE_{50} grande se se ubica en el eje de las Y (se puede observar al Fármaco B, con color rosa) con las coordenadas (0,B).

Posteriormente, se traza una línea recta que una a estos dos puntos (0,A) y (0,B), dicha línea se define como línea de aditividad (Z). Y cada uno de los puntos en el segmento de esta línea representan teóricamente los pares de dosis aditivas $(A,B)_{teórica}$ o $Z_{teórica}$, de los fármacos administrados en forma conjunta que provocan el mismo nivel de efecto que los fármacos administrados individuales.

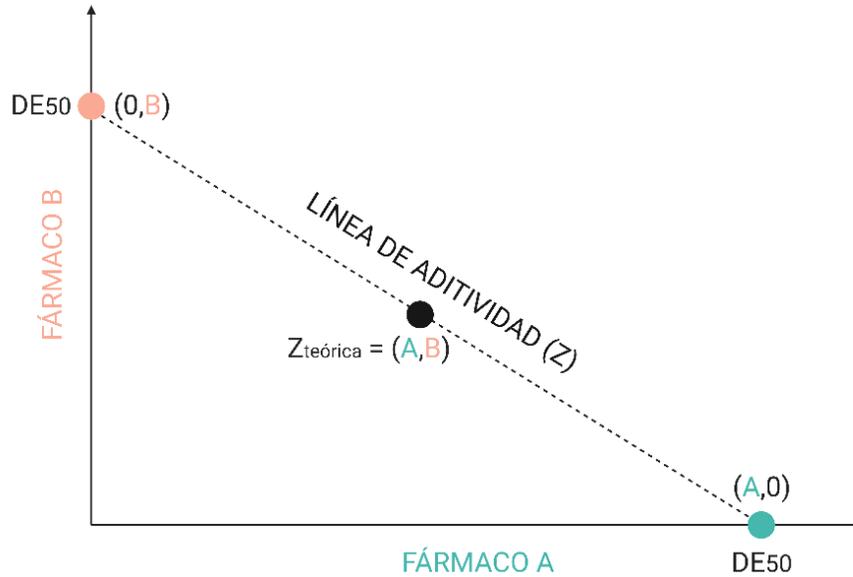


Figura 33. Construcción del Isoblograma de la combinación de los fármacos A y B: Línea de aditividad (Z).
(Muñoz Muñoz, 2023)

Se traza una línea desde la DE50 del fármaco A a la DE50 del fármaco B, la cual se denomina, línea de aditividad (Z) (se puede observar como una línea punteada de color negro). El fármaco A corresponde al fármaco de mayor concentración o dosis, DE₅₀ (A,0), y el fármaco B corresponde al fármaco de menor concentración o dosis, DE₅₀ (0,B). y Z_{teórica} con las coordenadas (A,B) corresponde a la combinación del fármaco A con el Fármaco B.

La línea de aditividad (Z) está representada por la siguiente ecuación:

$$\frac{a}{A} + \frac{b}{B} = 1$$

en donde:

- A: Dosis Efectiva 50 del fármaco A
- B: Dosis Efectiva 50 del fármaco B
- a: Dosis del fármaco A en la combinación
- b: Dosis del fármaco B en la combinación

Cuando la combinación de la dosis a del fármaco A y la dosis b del fármaco B cumple con dicha relación se dice que los fármacos pueden sumar, aumentar o disminuir el efecto de uno u otro fármaco. Cuando dos fármacos con efecto similar se administran juntas, y el efecto combinado resulta ser una adición de los efectos individuales e independientes de cada fármaco se conoce como aditividad; pero cuando el efecto de la combinación resulta aumentar o disminuir, se le denomina como superaditividad (sinergismo) o subaditividad (antagonismo), respectivamente (Tallarida, 2001).

Cabe mencionar, que la línea de aditividad corresponde a una combinación aditiva, por lo tanto, la ecuación antes mencionada, establece la relación de dicha combinación. Esta indica que las cantidades en la combinación aditiva son fracciones de la dosis de cada compuesto tal que la suma de las fracciones sea igual a la unidad (1), así entonces:

- la dosis del fármaco A en la combinación es igual a:

$$a = fA$$

en donde: a = dosis del fármaco A en la combinación, A = dosis efectiva 50 del fármaco A y f = fracción de la dosis en la combinación.

→ y la dosis del fármaco B en la combinación es igual a:

$$b = (1 - f)B$$

en donde: b = dosis del fármaco B en la combinación, B = dosis efectiva 50 del fármaco B y f = fracción de la dosis en la combinación.

Cuando estas cantidades son expresadas en unidades de dosis (mg/kg) la cantidad total en la combinación $(A,B)_{teórica}$ es la suma denominada:

$$(A,B)_{teórica} = Z_{teórica} = fA + (1 - f)B$$

Esta relación representa la cantidad teórica de la combinación que dará una interacción aditiva. Y las proporciones de cada fármaco en la mezcla estarán dadas por:

$$P_A = \frac{fA}{Z_{aditividad}} \quad y \quad P_B = \frac{(1 - f)B}{Z_{aditividad}}$$

La combinación que resulte con estas proporciones se prueba experimentalmente en el modelo más adecuado, dicha dosis se prueba en diferentes dosis conservando la misma proporción (P). Entonces, para ello se debe calcular la dosis que proporciona el mismo nivel de efecto que los fármacos individuales y a este valor se le denomina $(A,B)_{experimental}$ o $Z_{experimental}$ (cantidad experimental que provoca el mismo nivel del efecto).

6.2.3. Comparación de las dosis de los fármacos en combinación teórica vs la experimental

Una vez que se construyó el isoblograma, se puede determinar el tipo de interacción que existe entre los fármacos en combinación y para determinarla se evalúa experimentalmente la combinación. Se escoge un par de dosis de los fármacos en combinación $(A,B)_{experimental}$

que se quiera probar de manera experimental (previamente calculado) y se compara con la teórica $(A,B)_{teórica}$. Esperando como resultado alguna de los tres tipos de interacciones pueden existir (Navarrete et al., 2003): aditividad, cuando la Dosis Efectiva Experimental $(A,B)_{experimental}$ se encuentra sobre la línea de aditividad; sinergismo, cuando la Dosis Efectiva Experimental $(A,B)_{experimental}$ se encuentra por debajo la línea de aditividad; y antagonismo, cuando la Dosis Efectiva Experimental $(A,B)_{experimental}$ se encuentra por arriba la línea de aditividad.

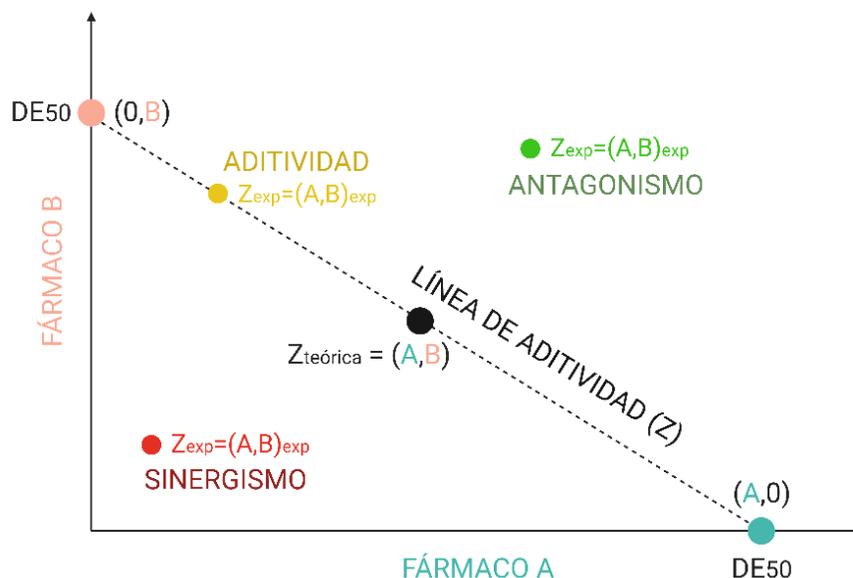


Figura 34. Construcción del Isoblograma de la combinación de los fármacos A y B: sinergismo, antagonismo y aditividad. (Muñoz Muñoz, 2023)

$(A,B)_{teórica}$ corresponde a la dosis teórica y $(A,B)_{exp}$ corresponde a la dosis experimental que se desea probar o estudiar. Cualquier dosis efectiva experimental, $DE (A,B)_{exp}$, que se encuentre sobre la línea de aditividad es una combinación con interacción de aditividad, cualquier dosis efectiva experimental, $DE (A,B)_{experimental}$, que se encuentre por arriba de la línea de aditividad es una combinación con interacción de sinergismo y cualquier dosis efectiva experimental, $DE (A,B)_{experimental}$, que se encuentre por debajo la línea de aditividad es una combinación con interacción de antagonismo.

6.3. Análisis Isoblográfico

El análisis isoblográfico permite realizar una evaluación rigurosa de la interacción entre dos o más fármacos. Recordado que se puede obtener unas de las siguientes interacciones: aditividad, sinergismo y antagonismo (Huang et al., 2019; Montes P., 2020).

6.3.1. Aditividad

Se espera que la interacción sea de aditividad, cuando las dosis experimentales son igual a las dosis teóricas de los fármacos combinados.

$$(A,B)_{\text{experimental}} = (A,B)_{\text{teórica}} \quad \text{o} \quad Z_{\text{teórica}} = Z_{\text{experimental}}$$

Esto indica, que el efecto que se produce es el mismo cuando se administran los fármacos A y B en combinación que cuando se administran los fármacos A y B individualmente. Por lo cual se espera, que el punto que corresponde a la dosis de los fármaco en combinación probado experimentalmente, $(A,B)_{\text{experimental}}$, se encuentre sobre la línea de aditividad.

La ecuación que representa la aditividad es:

$$\frac{a}{A} + \frac{b}{B} = 1$$

En donde: A es la dosis efectiva 50 del fármaco A, B es la dosis efectiva 50 del fármaco B, a es la dosis del fármaco A en la combinación y b es la dosis del fármaco B en la combinación.

6.3.2. Sinergismo:

Se espera que la interacción sea de sinergismo, cuando las dosis experimentales son menores a las dosis teóricas de los fármacos combinados.

$$(a,b)_{\text{experimental}} < (A,B)_{\text{teórica}} \quad \text{o} \quad Z_{\text{teórica}} < Z_{\text{experimental}}$$

Esto indica que para producir el mismo efecto que los fármacos A y B administrados individualmente a sus dosis habituales se necesitan menores dosis de los fármacos A y B si se administran en combinación. Por lo cual se espera, que el punto que corresponde a la dosis de los fármaco en combinación probado experimentalmente, $(a,b)_{\text{experimental}}$, se encuentre por abajo de la línea de aditividad.

La ecuación que representa el sinergismo es:

$$\frac{a}{A} + \frac{b}{B} < 1$$

En donde: A es la dosis efectiva 50 del fármaco A, B es la dosis efectiva 50 del fármaco B, a es la dosis del fármaco A en la combinación y b es la dosis del fármaco B en la combinación.

6.3.3. Antagonismo

Se espera que la interacción sea de antagonismo, cuando las dosis experimentales son mayores a las dosis teóricas de los fármacos combinados.

$$(A,B)_{\text{experimental}} > (A,B)_{\text{teórica}} \quad \text{o} \quad Z_{\text{teórica}} > Z_{\text{experimental}}$$

Esto indica que para producir el mismo efecto que los fármacos A y B administrados individualmente a sus dosis habituales se necesitan mayores dosis de los fármacos A y B si se administran en combinación. Por lo cual se espera, que el punto que corresponde a la dosis de los fármaco en combinación probado experimentalmente, $(a,b)_{\text{experimental}}$, se encuentre por arriba de la línea de aditividad.

La ecuación que representa el antagonismo es:

$$\frac{a}{A} + \frac{b}{B} > 1$$

En donde: A es la dosis efectiva 50 del fármaco A, B es la dosis efectiva 50 del fármaco B, a es la dosis del fármaco A en la combinación y b es la dosis del fármaco B en la combinación.

También, con el mismo análisis isoblográfico se puede determinar el índice de interacción el cual se indica con la letra griega gamma (γ). El índice de interacción describe la DE50 experimental como una fracción de la DE50 teórica, por lo que se calcula como se muestra a continuación:

$$\gamma = \frac{DE_{50} \text{ experimental}}{DE_{50} \text{ teórico}} = \frac{Z \text{ experimental}}{Z \text{ teórico}}$$

Si:

- $\gamma = 1$, la interacción es de aditividad
- $\gamma < 1$, la interacción es de sinergismo
- $\gamma > 1$, la interacción es de antagonismo

JUSTIFICACIÓN

En México durante el 2019, más de 30 millones de personas padecían hipertensión arterial; es decir, uno de cada tres mexicanos de edad adulta vive con esta enfermedad. La prevalencia de la enfermedad es de 27.8% a 36.4% en la población adulta mexicana, donde la incidencia en hombres es de 32.8% y en mujeres de 31.4%. Sin embargo, sólo el 57.6% de las personas con hipertensión han sido diagnosticadas; y de las personas que han sido diagnosticadas, solamente la mitad (49.9%) llevan a cabo un tratamiento farmacológico y aún el 55.5% de las personas tratadas no están controladas.

El tratamiento para esta enfermedad se inicia con monoterapia; sin embargo, en estadios más avanzados se recurre a la politerapia. Por ello, el tratamiento con medicamentos combinados parece ser la mejor opción para el control de la hipertensión, además de que se espera disminuir los efectos adversos con el uso de menores dosis de los fármacos en comparación con la monoterapia, y esto a su vez, favorezca la adherencia de los pacientes al tratamiento.

Las guías sobre el tratamiento de la hipertensión recomiendan preferentemente el uso de combinaciones de antihipertensivos con diferentes mecanismos de acción ya que han dado buenos resultados para reducir la presión arterial. Dentro de las recomendaciones se encuentra la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista del sistema renina-angiotensina (ARA) con un bloqueador del canal de calcio (BCC) o diurético tiazídico (DT).

Por ello, surge el interés de estudiar la combinación captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino, para evaluar y comparar su efecto sobre la reducción de la presión arterial en la hipertensión, con el fin de aportar información a la investigación como una alternativa para el tratamiento de la hipertensión arterial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen tratamientos antihipertensivos que involucran la combinación de un IECA o ARA con un BCC o DT. Sin embargo, no se ha establecido si la combinación de un IECA con un BCC como captopril-amlodipino sea igual de efectivo que la combinación de un ARA con BCC como valsartán-amlodipino, puesto a que todavía se desconoce cuáles son las mejores combinaciones de fármacos de estos grupos para tratar la hipertensión arterial y cómo se deben utilizar.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué combinación y en qué proporción de los tratamientos farmacológicos captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino resultará más eficaz para reducir la presión arterial sistólica y diastólica a valores de normotensión en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) macho?

HIPÓTESIS

La combinación captopril-amlodipino en proporción 1:1 diluida a la mitad (7.5 + 0.75 mg/Kg/día) será el tratamiento más eficaz para reducir la presión arterial sistólica y diastólica a valores de normotensión en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) macho.

OBJETIVO GENERAL

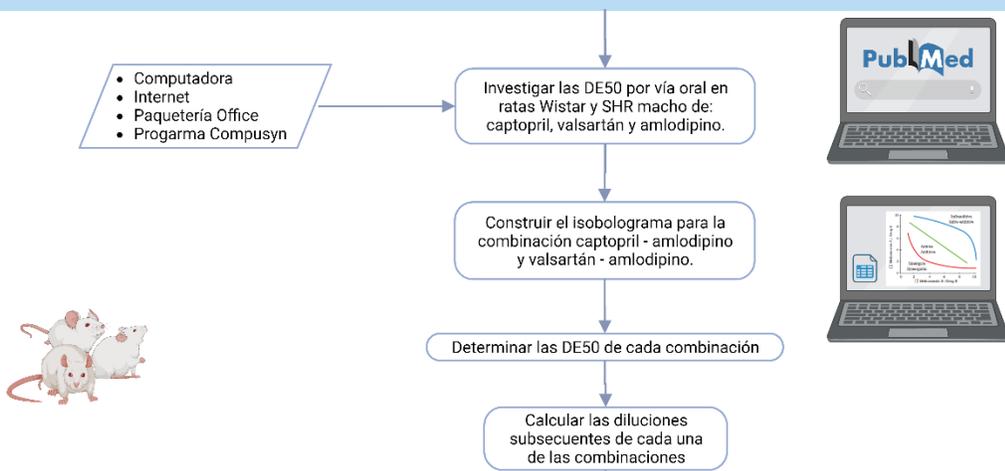
Evaluar el efecto antihipertensivo del tratamiento combinado con captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino administrado por vía oral a diferentes dosis a ratas Wistar macho y ratas SRH macho mediante la medición de la presión arterial sistólica y diastólica, así como la frecuencia cardiaca con el método Tail-Cuff para establecer la proporción y el mejor tratamiento para la reducción de la presión arterial.

OBJETIVOS PARTICULARES

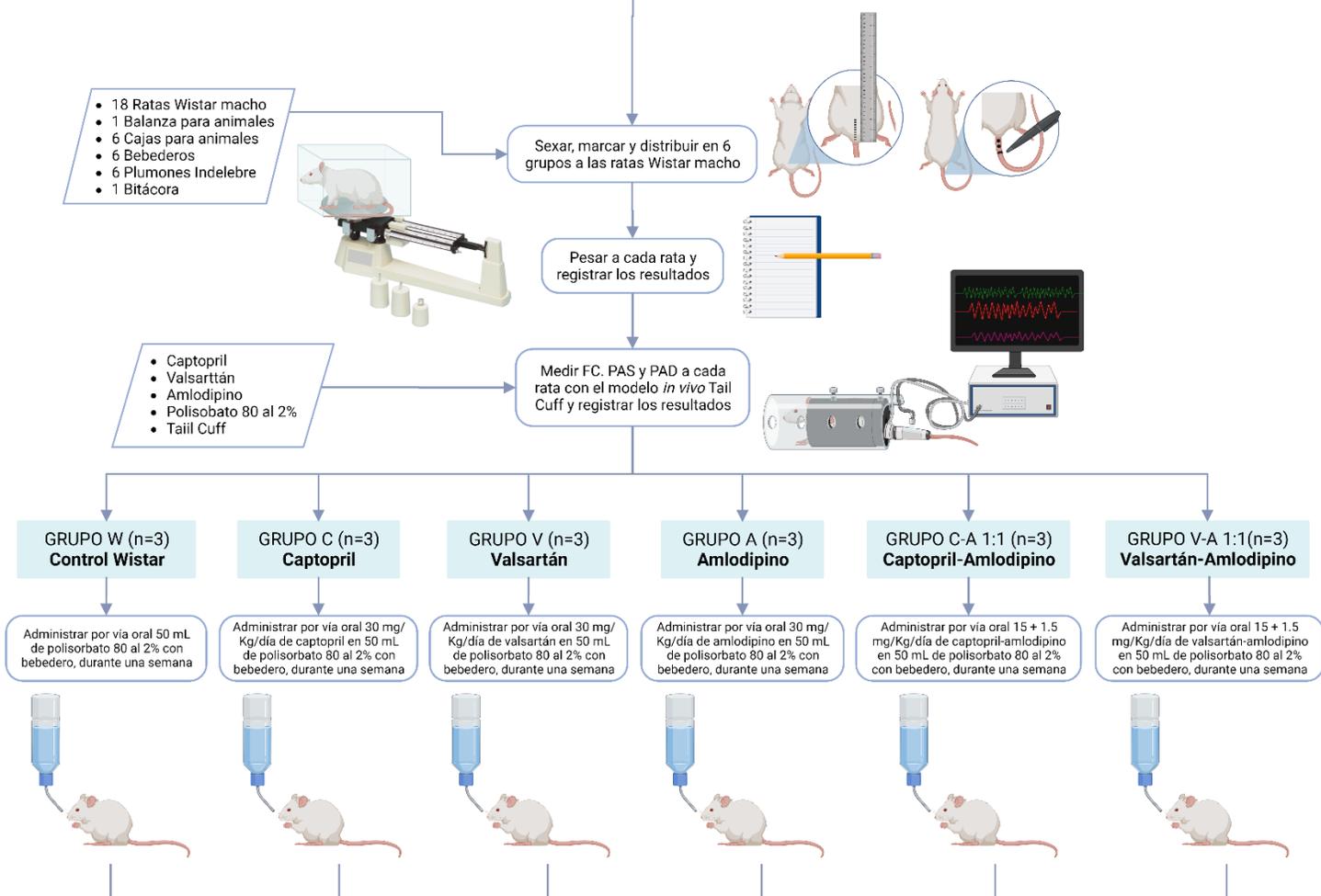
1. Investigar las dosis efectivas (DE) individuales por vía oral de captopril, valsartán y amlodipino en ratas Wistar y SHR.
2. Determinar las dosis a administrar en combinación de los tratamientos captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino mediante la construcción de isobogramas.
3. Administrar captopril, valsartán y amlodipino por vía oral a ratas Wistar macho.
4. Administrar captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino en proporción 1:1 por vía oral a ratas Wistar macho.
5. Medir la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca a ratas Wistar macho de los diferentes grupos experimentales mediante el método tail-cuff, antes y después de la administración del tratamiento.
6. Determinar la mejor combinación de antihipertensivos entre captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino en ratas Wistar macho mediante la comparación de la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica.
7. Administrar por vía oral el tratamiento combinado más efectivo en proporción 1:1 y 1:1 / 2 a ratas SHR macho.
8. Medir la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca a ratas SHR de los diferentes grupos experimentales mediante el método tail-cuff, antes y después de la administración del tratamiento.
9. Establecer la dosis en combinación del tratamiento antihipertensivo combinado más efectivo por vía en ratas SRH macho.

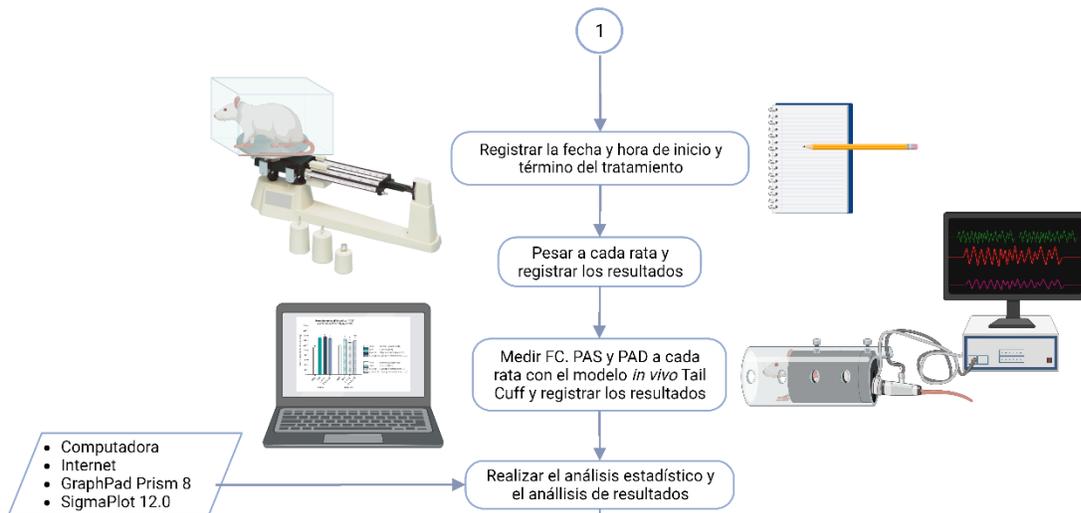
METODOLOGÍA

EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS CAPTOPRIL-AMLODIPINO Y VALSARTÁN-AMLODIPINO EN RATAS WISTAR MACHO Y RATAS SHR MACHO

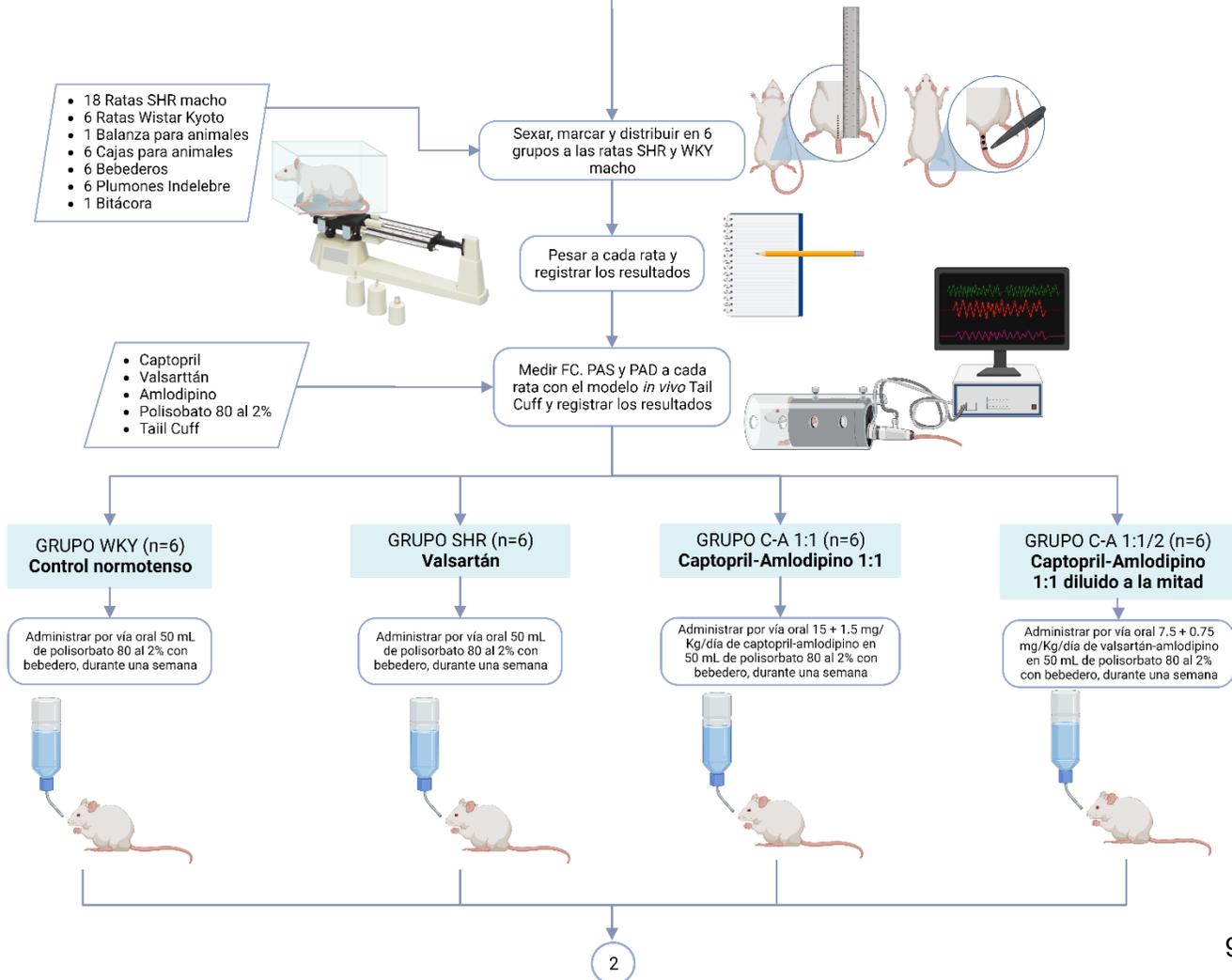


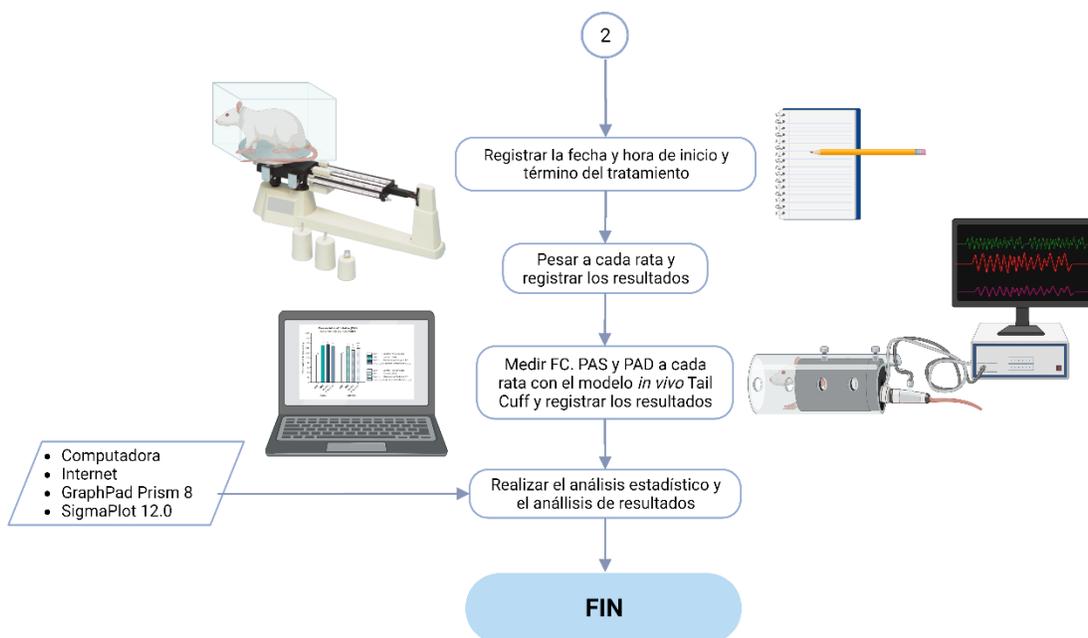
TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN RATAS WISTAR MACHO





TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN RATAS HIPERTENSAS (SHR) MACHO





Construcción de los isobogramas

Se investigó en la base de datos PubMed, las DE_{50} individuales por vía oral para ratas Wistar macho y ratas SHR macho de cada uno de los siguientes fármacos: captopril, valsartán y amlodipino. Posteriormente, se construyeron dos isobogramas para determinar las dosis de los fármacos en combinación a trabajar: captopril-amlodipino y valsartán amlodipino.

Materiales:

- Computadora con la aplicación Excel de la paquetería office.

Procedimiento para la combinación captopril-amlodipino:

1. Realizar una gráfica de dos coordenadas: (X y Y).
2. Nombrar el eje X como "Dosis (mg/kg/día) de Captopril".
3. Nombrar el eje Y como "Dosis (mg/kg/día) de Amlodipino".
4. Ubicar la DE_{50} de captopril con las coordenadas (30,0) en el eje X.
5. Ubicar la DE_{50} de amlodipino con las coordenadas (0,3) en el eje Y.
6. Unir con una línea recta el punto de la DE_{50} de captopril (30,0) con el punto de la DE_{50} de amlodipino (0,3).
7. Nombrar dicha línea como "línea de aditividad".

8. Seleccionar tres pares de dosis que se encuentren dentro de la línea de aditividad, donde la combinación captopril – amlodipino sea proporción 1:1, 1:3 y 3:1.
9. Y proponer combinaciones que mantengan una proporción constante.

Procedimiento para la combinación valsartán-amlodipino:

1. Realizar una gráfica de dos coordenadas: (X y Y).
2. Nombrar el eje X como “Dosis (mg/kg/día) de Valsartán”.
3. Nombrar el eje Y como “Dosis (mg/kg/día) de Amlodipino”.
4. Ubicar la DE_{50} de captopril con las coordenadas (30,0) en el eje X.
5. Ubicar la DE_{50} de amlodipino con las coordenadas (0,3) en el eje Y.
6. Unir con una línea recta el punto de la DE_{50} de valsartán (30,0) con el punto de la DE_{50} de amlodipino (0,3).
7. Nombrar dicha línea como “línea de aditividad”.
8. Seleccionar tres pares de dosis que se encuentren dentro de la línea de aditividad, donde la combinación valsartán – amlodipino sea en proporción 1:1, 1:3 y 3:1.
9. Y proponer combinaciones que mantengan una proporción constante.

Prueba cualitativa de solubilidad de fármacos

Se probaron varios disolventes en concentraciones no tóxicas para encontrar el disolvente y la concentración más adecuada para administrar los tratamientos por vía oral.

Medicamentos:

- Captopril: Tabletas de 25 mg (Laboratorio BEST)
- Valsartán: Tabletas de 80 mg (Laboratorio Pisa)
- Amlodipino: Tabletas de 5 mg (Laboratorio Maver)

Materiales:

- 50 Tubos de ensayo
- 10 Pipetas volumétricas de 5 mL
- 1 Vaso de precipitado de 50 mL
- 1 Espátula
- 1 Pinza metálica
- 1 Mortero
- 3 Frascos

- 1 Balanza analítica

Reactivos

- Agua
- Buffer de fosfatos pH 7.2
- Dimetilsulfóxido al 10%
- Metilcelulosa al 0.5%
- Lauril Sulfato de Sodio al 0.5%
- Lauril Sulfato de Sodio al 1.5%
- Polisorbato 80 al 1%
- Polisorbato 80 al 2%
- Propilenglicol al 1%
- Propilenglicol al 2%

Procedimiento para probar la solubilidad de los fármacos:

1. Etiquetar diez tubos con los números del 1 al 10.
2. Pesar la cantidad necesaria de polvo de tabletas del fármaco o de los fármacos para cada prueba (Ver tabla 5) directamente en un tubo de ensayo sobre un vaso de precipitados de 50 mL con ayuda de una balanza analítica. Repetir para cada uno de los tubos.
3. Agregar 5 mL de disolvente como lo indica la Tabla 6.
4. Dejar los tubos en una gradilla a temperatura ambiente por una semana.
5. Observar resultados cualitativos.

Tabla 5. Cantidad de polvo de tabletas a pesar para cada prueba.

Prueba	Cantidad a pesar del polvo de tabletas
#	(mg)
1. Captopril	3.6 mg de polvo de tabletas de captopril
2. Valsartán	2.1 mg de polvo de tabletas de valsartán
3. Amlodipino	4.0 mg de polvo de tabletas de amlodipino
4. Captopril- Amlodipino 1:1	1.8 mg de polvo de tabletas de captopril con 2.0 mg de polvo de tabletas de amlodipino
5. Captopril- Amlodipino 1:1 /2	0.9 mg de polvo de tabletas de captopril con 1.0 mg de polvo de tabletas de amlodipino
6. Valsartán- Amlodipino 1:1	1.1 mg de polvo de tabletas de valsartán con 2.0 mg de polvo de tabletas de amlodipino

Tabla 6. Solventes y concentraciones por utilizar para la prueba de solubilidad

Tubo	Solvente
#	Agregar 5 mL de:
1	Agua
2	Buffer de fosfatos pH 7.2
3	Dimetilsulfóxido al 10%
4	Metilcelulosa al 0.5%
5	Lauril Sulfato de Sodio al 0.5%
6	Lauril Sulfato de Sodio al 1.5%
7	Polisorbato 80 al 1%
8	Polisorbato 80 al 2%
9	Propilenglicol al 1%
10	Propilenglicol al 2%

Animales

Se utilizaron 18 ratas Wistar macho, 18 ratas espontáneamente hipertensas (SHR) macho y 6 ratas Wistar Kyoto (WKY) macho que fueron alimentadas con una dieta balanceada de la marca *Lab Diet 5001 Rodent diet*® y agua potable *ad libitum*. Todos los animales fueron alojados en cajas de acrílico con ciclos de luz-oscuridad de 12 horas, en el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México; bajo las condiciones adecuadas de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999.

Las ratas Wistar macho fueron distribuidas aleatoriamente en seis grupos (n=3): W (control normotenso), C (tratamiento individual captopril), V (tratamiento individual valsartán) y A (tratamiento individual amlodipino), C-A 1:1 (tratamiento combinado captopril – amlodipino 1:1) y V-A 1:1 (tratamiento combinado valsartán – amlodipino 1:1).

Tabla 7. Distribución, tratamientos y dosificación para los distintos grupos de ratas Wistar macho a utilizar.

Grupo	N	Tratamiento	Dosis (V.O.)
W	6 ratas Wistar macho	Vehículo (Tween® 80 al 2%)	-
C	6 ratas Wistar macho	Captopril	30 mg/kg/día
V	6 ratas Wistar macho	Valsartán	30 mg/kg/día
A	6 ratas Wistar macho	Amlodipino	3 mg/kg/día

V-A	6 ratas Wistar macho	Captopril-Amlodipino	15 + 1.5 mg/kg/día
C-A	6 ratas Wistar macho	Valsartán-Amlodipino	15 + 1.5 mg/kg/día

Se les administró diariamente el tratamiento correspondiente (Ver Tabla 7) a cada una de las ratas de cada uno de los grupos durante 7 días. La administración fue por vía oral con ayuda de un bebedero.

Por otro lado, las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) macho fueron distribuidas aleatoriamente en tres grupos (n=6): SRH (control hipertenso), C-A 1:1 (tratamiento combinado captopril – amlodipino 1:1) y C-A 1:1 /2 (tratamiento combinado captopril – amlodipino 1:1 diluido a la mitad); y las ratas Wistar Kyoto (WKY) conformaron el grupo WKY (n=6) (normotenso).

Tabla 8. Distribución, tratamientos y dosificación para los distintos grupos de ratas Wistar macho a utilizar.

Grupo	N	Tratamiento	Dosis (V.O.)
WKY	6 ratas WKY macho	Vehículo (Tween® 80 al 2%)	-
SHR	6 ratas SHR	Vehículo (Tween® 80 al 2%)	-
C-A 1:1	6 ratas SHR	Captopril-Amlodipino	15 + 1.5 mg/kg/día
C-A 1:1	6 ratas SHR	Captopril-Amlodipino	7.5 + 0.75 mg/kg/día

Se les administró diariamente el tratamiento correspondiente (Ver Tabla 8) a cada una de las ratas de cada uno de los grupos durante 7 días. La administración fue por vía oral con ayuda de un bebedero.

Preparación de los tratamientos

Los tratamientos por administrar a cada grupo fueron preparados en solución para su administración por vía oral. Para la preparación de las soluciones, se consideró que cada rata consume alrededor de 50 mL de agua por día, por lo que, la dosis a administrar por día fue disuelta en esa cantidad de vehículo (Tween® 80 al 2%)

Medicamentos:

- Captopril: Tabletas de 25 mg (Laboratorio BEST)
- Valsartán: Tabletas de 80 mg (Laboratorio Pisa)
- Amlodipino: Tabletas de 5 mg (Laboratorio Maver)

Materiales:

- 1 Espátula
- 1 Pipeta volumétrica de 20 mL
- 2 Matraz aforado de 1 L
- 1 Agitador de vidrio
- 1 Vaso de precipitado de 200 mL
- 1 Agitador magnético
- 1 Barra magnética
- 3 Vidrios de reloj
- 1 Balanza Analítica
- 5 Bebederos de 1 L

Reactivos:

- Agua
- Tween® 80% (marca Sigma-Aldrich, P1754)

Procedimiento para la preparación de la solución de polisorbato 80 al 2 %

Para preparar 1 L de solución de polisorbato 80 al 2 %:

1. Agregar 150 mL de agua a un vaso de precipitados de 250 mL aproximadamente.
2. Agregar 20 mL de polisorbato 80 al 100% con una pipeta volumétrica, al vaso anterior.
3. Agitar la solución con ayuda del agitador de vidrio durante 10 minutos.
4. Trasferir la solución a un matraz volumétrico de 1 L y realizar 3 enjuagues (con 50 mL de agua cada uno).
5. Llevar a volumen de aforo con agua y agitar a velocidad constante por 20 min en el agitador magnético.
6. Transferir la solución a su contenedor correspondiente y etiquetar.

La solución preparada se almacena en el refrigerador (temperatura a 4°C aprox.).

Procedimiento para la preparación de los tratamientos:

1. Pesar la cantidad de polvo de tabletas necesario para cada tratamiento sobre un vidrio de reloj en una balanza analítica. (Ver Tabla 9)
2. Trasferir el contenido pesado a un matraz volumétrico de 1 L.

3. Llevar a volumen de aforo con solución de polisorbato 80 al 2% y agitar.
4. Colocar la solución en un bebedero de 1 L y etiquetar.

Tabla 9. Cantidad de polvo de tabletas a pesar por cada fármaco para cada tratamiento

Tratamiento	Cantidades de Polvo de Tabletado a pesar
Captopril	717.6 mg de polvo de tabletas de captopril
Valsartán	413.8 mg de polvo de tabletas de valsartán
Amlodipino	804.0 mg de polvo de tabletas de amlodipino
Captopril – Amlodipino 1:1	358.8 mg de polvo de tabletas de captopril con 402.0 mg de polvo de tabletas de amlodipino
Captopril – Amlodipino 1:1/2	179.4 mg de polvo de tabletas de captopril con 401.0 mg de polvo de tabletas de amlodipino
Valsartán -Amlodipino	206.9 mg de polvo de tabletas de valsartán con 402.0 mg de polvo de tabletas de amlodipino

Medición de la Presión Arterial y Frecuencia Cardiaca

Los valores de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica en las ratas hipertensas (SHR) y las ratas normotensas (Wistar y WKY) se determinaron de manera no invasiva con el método Tail-Cuff, por triplicado, antes y después de administrar el tratamiento. Este método consiste en determinar dichos valores tras la utilización de un manguito que se coloca en la primera parte de la cola de la rata, el cual está conectado a un osciloscopio computarizado.

Equipos:

- Equipo SPAM (Instituto Nacional de Cardiología, México)

Programas:

- Programa SIEVART-1.

Procedimiento:

I. Encender el ordenador:

1. Revisar que el equipo se encuentre conectado adecuadamente.
2. Encender el CPU y el monitor de la computadora.
3. Iniciar sesión Windows y abrir el programa SIEVART 1.

II. Realizar el registro de uso en el programa:

4. Registrar datos del experimentador: nombre.
5. Registrar datos del modelo animal: edad, peso, talla y sexo.

III. Medir la presión arterial y frecuencia cardiaca:

6. Encender el equipo para medir la presión arterial y ajustar la calefacción del área de trabajo hasta lograr una temperatura constante de 37°C.
7. Introducir a la rata dentro del cepo de tal manera que ésta quede inmóvil.
8. Colocar el manguito equipado con látex en la primera mitad de la cola de la rata.
9. Posteriormente, colocar el sensor en seguida del manguito.
10. Iniciar la lectura de presión arterial con la tecla F1.
11. Esperar que el canal de pulso (verde) se amplifique al menos tres veces su tamaño estándar y pausar con la tecla P.
12. A continuación, insertar el aire con la jeringa adaptada de manera rápida y constante hasta observar una presión de aire de 200 mmHg en la pantalla del monitor.
13. Inmediatamente, se abre la válvula para dejar escapar el aire y se continua la lectura con la tecla ENTER.
14. Terminar la lectura con la tecla ESC hasta observar una presión de aire de 50 mmHg en la pantalla del monitor.

IV. Guardar la lectura

15. Guardar la lectura con la tecla F3, introduciendo el nombre deseado.

V. Obtener los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca:

16. Revisarla lectura con la tecla F2.
17. Obtener el valor de PAS: se debe colocar el cursor en el canal 3 (verde) de la lectura, este cursor se va desplazando a la derecha hasta observar el primer pico de la primera onda formada, posteriormente se mueve el cursor al canal 3 para observar el valor de presión.
18. Obtener el valor de PAD: se intercala el canal 1 (verde) con el canal 4 (morado) de la lectura, se coloca el cursor en cualquiera de los dos canales y se va desplazando a la derecha hasta observar donde se igualan los picos, posteriormente se mueve el cursor al canal 3 para observar el valor de presión.

19. Obtener el valor de FC: se debe colocar el cursor en el canal 3 (verde) de la lectura, se oprime la tecla F9 seguida de la tecla F4, y se seleccionan dos picos consecutivos de magnitud similar con la tecla ENTER.

VI. Apagar el ordenador:

20. Cerrar el programa Siervart 1: para salir del programa se oprime la tecla ESC seguida se la tecla S y posteriormente se escribe la palabra EXIT.

21. Cerrar la sesión de Windows.

22. Apagar el CPU y el monitor de la computadora.

Análisis Estadístico

La elaboración de las gráficas se realizó con el programa GraphPad Prism 8. Y los resultados se muestran como promedio ($n=3$ o $n=6$) \pm error estándar, realizado con el programa Excel 360.

El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism 8 donde se determinó diferencias estadísticamente significativas con una $P<0.05$ mediante una ANOVA de dos vías y la prueba de Tukey.

RESULTADOS

Isoblograma de la combinación de Captopril-Amlodipino

Tabla 10. Valores de la DE₅₀ de los fármacos individuales y en combinación en ratas

Dosis Efectiva 50 en Ratas		
FÁRMACO	DE ₅₀ (mg/kg)	Vía Adm.
Valsartán	30	V.O.
Amlodipino	3	V.O.

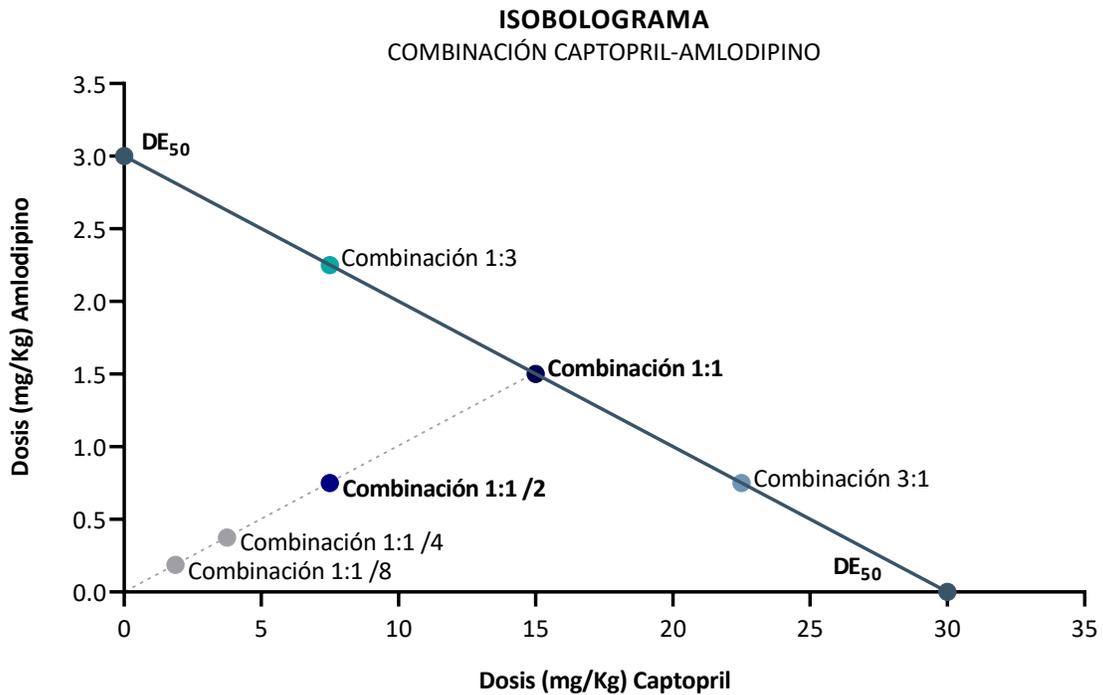


Figura 35. Isoblograma de la combinación de antihipertensivos captopril – amlodipino.

La DE₅₀ de captopril para rata Wistar por V.O. es de 30 mg/kg/día (se observa en la coordenada 30,0 del plano) y la DE₅₀ de amlodipino para rata Wistar por V.O. es de 3 mg/kg/día (se observa en la coordenada 0,3 del plano). Se muestra la línea de aditividad (de color azul) que une ambas dosis, y sobre esa línea se proponen tres posibles combinaciones en proporciones 1:1, 1:3 y 3:1 de captopril – amlodipino. La combinación en proporción 1:1 contiene 15 mg de captopril y 1.5 mg de amlodipino; la combinación en proporción 1:3 contiene 7.5 mg de captopril y 2.25 mg de amlodipino; y, la combinación en proporción 3:1 contiene 22.5 mg de captopril y 0.75 mg de amlodipino.

Tabla 11. Diluciones subsecuentes de las DE₅₀'s en un esquema de proporciones fijas 1:1 para la combinación captopril-amlodipino

Cantidad de cada fármaco (mg) en la combinación 1:1			
COMBINACIÓN	Captopril	Amlodipino	DOSIS TOTAL
Proporción	50%	50%	100%
DE ₅₀ + DE ₅₀	15.0000	1.5000	16.5000
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /2	7.5000	0.7500	8.2500
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /4	3.7500	0.3750	4.1250
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /8	1.8750	0.1875	2.0625
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /16	0.9375	0.0938	1.0313

La proporción captopril-amlodipino 1:1 significa que por cada cantidad de captopril ($p=0.50$) hay la misma cantidad de amlodipino en la combinación ($p=0.50$). p significa proporción en la combinación.

Tabla 12. Diluciones subsecuentes de las DE₅₀'s en un esquema de proporciones fijas 1:3 para la combinación captopril-amlodipino

Cantidad de cada fármaco (mg) en la combinación 1:3			
COMBINACIÓN	Captopril	Amlodipino	DOSIS TOTAL
Proporción	25%	75%	100%
DE ₅₀ + DE ₅₀	7.5000	2.2500	9.7500
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /2	3.7500	1.1250	4.8750
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /4	1.8750	0.5625	2.4375
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /8	0.9375	0.2813	1.2188
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /16	0.4688	0.1406	0.6094

La proporción valsartán-amlodipino 1:3 significa que por cada cantidad de captopril ($p=0.25$) hay tres veces la cantidad de amlodipino en la combinación ($p=0.75$). p significa proporción en la combinación.

Tabla 13. Diluciones subsecuentes de las DE₅₀'s en un esquema de proporciones fijas 3:1 para la combinación captopril-amlodipino

Cantidad de cada fármaco (mg) en la combinación 3:1			
COMBINACIÓN	Captopril	Amlodipino	DOSIS TOTAL
Proporción	75%	25%	100%
DE ₅₀ + DE ₅₀	22.5000	0.7500	23.2500
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /2	11.2500	0.3750	11.6250
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /4	5.6250	0.1875	5.8125
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /8	2.8125	0.0938	2.9063
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /16	1.4063	0.0469	1.4531

La proporción valsartán-amlodipino 3:1 significa que por cada cantidad de amlodipino ($p=0.25$) hay tres veces la cantidad de valsartán en la combinación ($p=0.75$). p significa proporción en la combinación.

Isobograma de la combinación de Valsartán-Amlodipino

Tabla 14. Valores de la DE₅₀ de los fármacos individuales (valsartán y amlodipino) en ratas Wistar

Dosis Efectiva 50 en Ratras Wistar		
FÁRMACO	DE ₅₀ (mg/kg)	Vía Adm.
Valsartán	30	V.O.
Amlodipino	3	V.O.

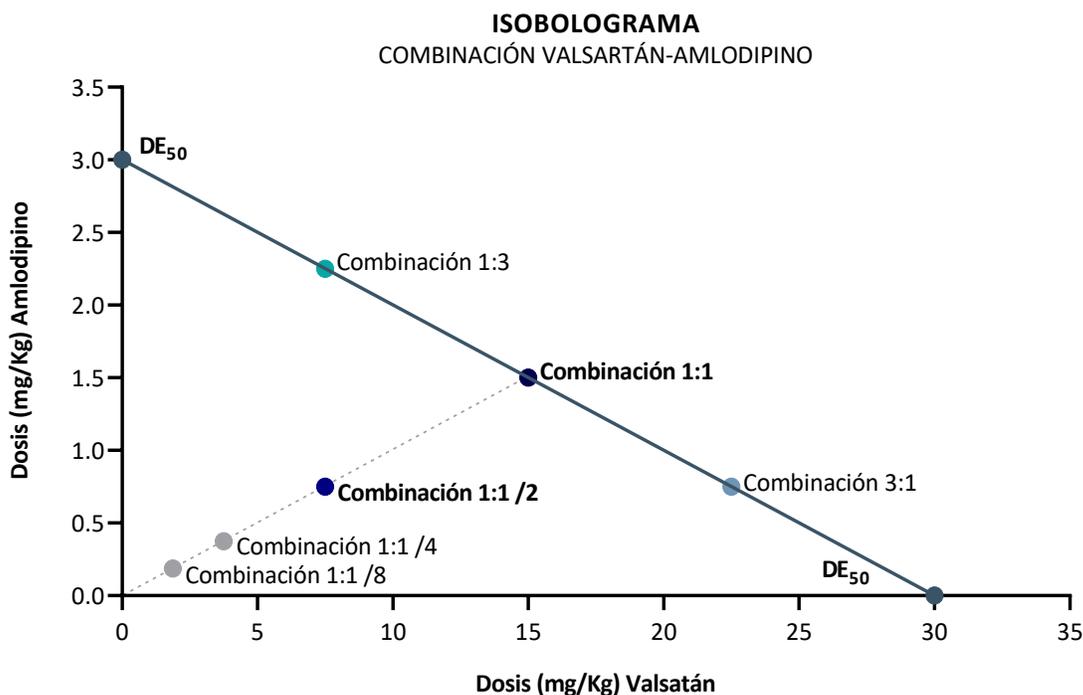


Figura 36. Isobograma de la combinación de antihipertensivos valsartán – amlodipino.

La DE₅₀ de valsartán para rata Wistar por V.O. es de 30 mg/kg/día (se observa en la coordenada 30,0 del plano) y la DE₅₀ de amlodipino para rata Wistar por V.O. es de 3 mg/kg/día (se observa en la coordenada 0,3 del plano). Se muestra la línea de aditividad (de color azul) que une ambas dosis, y sobre esa línea se proponen tres posibles combinaciones en proporciones 1:1, 1:3 y 3:1 de valsartán – amlodipino. La combinación en proporción 1:1 contiene 15 mg de valsartán y 1.5 mg de amlodipino; la combinación en proporción 1:3 contiene 7.5 mg de valsartán y 2.25 mg de amlodipino; y, la combinación en proporción 3:1 contiene 22.5 mg de valsartán y 0.75 mg de amlodipino.

Tabla 15. Diluciones subsecuentes de las DE₅₀'s en un esquema de proporciones fijas 1:1 para la combinación valsartán-amlodipino

Cantidad de cada fármaco (mg) en la combinación 1:1			
COMBINACIÓN	Captopril	Amlodipino	DOSIS TOTAL
Proporción (p)	50%	50%	100%
DE ₅₀ + DE ₅₀	15.0000	1.5000	16.5000
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /2	7.5000	0.7500	8.2500
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /4	3.7500	0.3750	4.1250
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /8	1.8750	0.1875	2.0625
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /16	0.9375	0.0938	1.0313

La proporción valsartán-amlodipino 1:1 significa que por cada cantidad de valsartán ($p=0.50$) hay la misma cantidad de amlodipino en la combinación ($p=0.50$). p significa proporción en la combinación.

Tabla 16 Diluciones subsecuentes de las DE₅₀'s en un esquema de proporciones fijas 1:3 para la combinación valsartán-amlodipino

Cantidad de cada fármaco (mg) en la combinación 1:3			
COMBINACIÓN	Captopril	Amlodipino	DOSIS TOTAL
Proporción (p)	25%	75%	100%
DE ₅₀ + DE ₅₀	7.5000	2.2500	9.7500
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /2	3.7500	1.1250	4.8750
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /4	1.8750	0.5625	2.4375
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /8	0.9375	0.2813	1.2188
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /16	0.4688	0.1406	0.6094

La proporción valsartán-amlodipino 1:3 significa que por cada cantidad de valsartán ($p=0.25$) hay tres veces la cantidad de amlodipino en la combinación ($p=0.75$). p significa proporción en la combinación.

Tabla 17 Diluciones subsecuentes de las DE₅₀'s en un esquema de proporciones fijas 3:1 para la combinación captopril-amlodipino

Cantidad de cada fármaco (mg) en la combinación 3:1			
COMBINACIÓN	Captopril	Amlodipino	DOSIS TOTAL
Proporción	75%	25%	100%
DE ₅₀ + DE ₅₀	22.5000	0.7500	23.2500
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /2	11.2500	0.3750	11.6250
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /4	5.6250	0.1875	5.8125
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /8	2.8125	0.0938	2.9063
(DE ₅₀ + DE ₅₀) /16	1.4063	0.0469	1.4531

La proporción valsartán-amlodipino 3:1 significa que por cada cantidad de amlodipino ($p=0.25$) hay tres veces la cantidad de valsartán en la combinación ($p=0.75$). p significa proporción en la combinación.

La figura 35 y 36 corresponden a la construcción de los isobogramas de las combinaciones captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino para determinar las posibles dosis de los fármacos en combinación, partiendo de que la DE_{50} en rata por V.O. de captopril, valsartán y amlodipino es de 30, 30 y 3 mg/kg/día, respectivamente. Ambos isobogramas muestran la línea de aditividad que ofrece todos los posibles pares de dosis de los fármacos en combinación, y se encuentran señalado tres pares de dosis en diferentes proporciones: 1:1, 1:3 y 3:1. Con la gráfica 35, se calcula que la DE_{50} de la combinación captopril-amlodipino 1:1, 3:1 y 1:3 corresponden a $15 + 1.5$, $22.5 + 0.75$ y $7.5 + 2.25$ mg/kg/día, respectivamente. Y con la gráfica 36, se calcula que la DE_{50} de la combinación valsartán-amlodipino 1:1, 3:1 y 1:3 corresponden a $15 + 1.5$, $22.5 + 0.75$ y $7.5 + 2.25$ mg/kg/día, respectivamente.

En tabla 11, 12 y 13 se muestran los cálculos de las diluciones subsecuentes de las DE_{50} 's de la combinación captopril-amlodipino, manteniendo las mismas proporciones de cada uno de los fármacos. Y en tabla 15, 16 y 17 se muestran los cálculos de las diluciones subsecuentes de las DE_{50} 's de la combinación valsartán-amlodipino, manteniendo las mismas proporciones de cada uno de los fármacos. Dichas diluciones fueron: 1/2 (la mitad de la dosis inicial), 1/4 (un cuarto de la dosis inicial), 1/8 (un octavo de la dosis inicial) y 1/16 (un dieciseisavo de la dosis inicial). La importancia de mantener constante la proporción de cada uno de los fármacos, radica en que de esa forma se permite que la eficacia en la combinación sea el producto de esa proporción, sin importar la cantidad de dosis final que se administre.

De acuerdo con dichos resultados, se decidió que las dosis en combinación a probar fuera captopril - amlodipino en proporción 1:1 ($15 + 1.5$ mg/kg/día) y valsartán - amlodipino en proporción 1:1 ($15 + 1.5$ mg/kg/día), para determinar la combinación la combinación más eficaz. Y posteriormente, comparar la combinación más eficaz en proporciones 1:1 con su dilución subsecuente 1:1 / 2 (la mitad de la dosis 1:1, es decir, $7.5 + 0.75$ mg/kg/día) para determinar si la combinación con la dosis menor presenta un efecto sinérgico.

2. Combinación captopril – amlodipino 1:1 y valsartán - amlodipino 1:1.

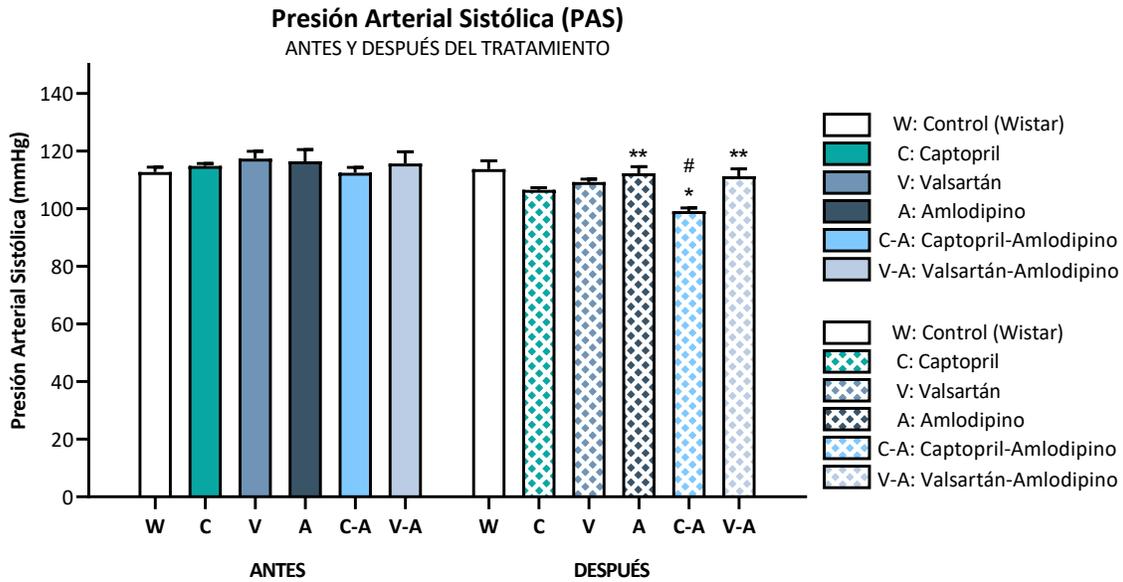


Figura 37. Valores promedios \pm error estándar de la presión arterial sistólica (mmHg) de los diferentes grupos de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.

Se muestra los valores promedio ($n=6$) \pm error estándar. * $P<0.05$ vs W (después), ** $P<0.05$ vs C-A (después), # $P<0.05$ vs C-A (antes). (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey)

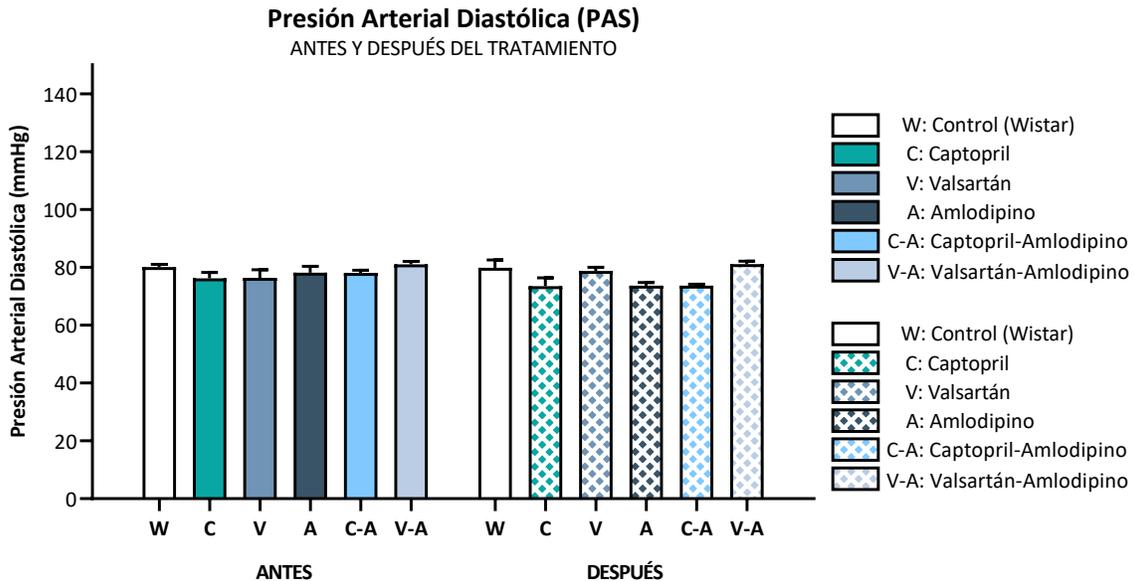


Figura 38. Valores promedios \pm error estándar de la presión arterial diastólica (mmHg) de los diferentes grupos de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.

Se muestra los valores promedio ($n=6$) \pm error estándar. (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey)

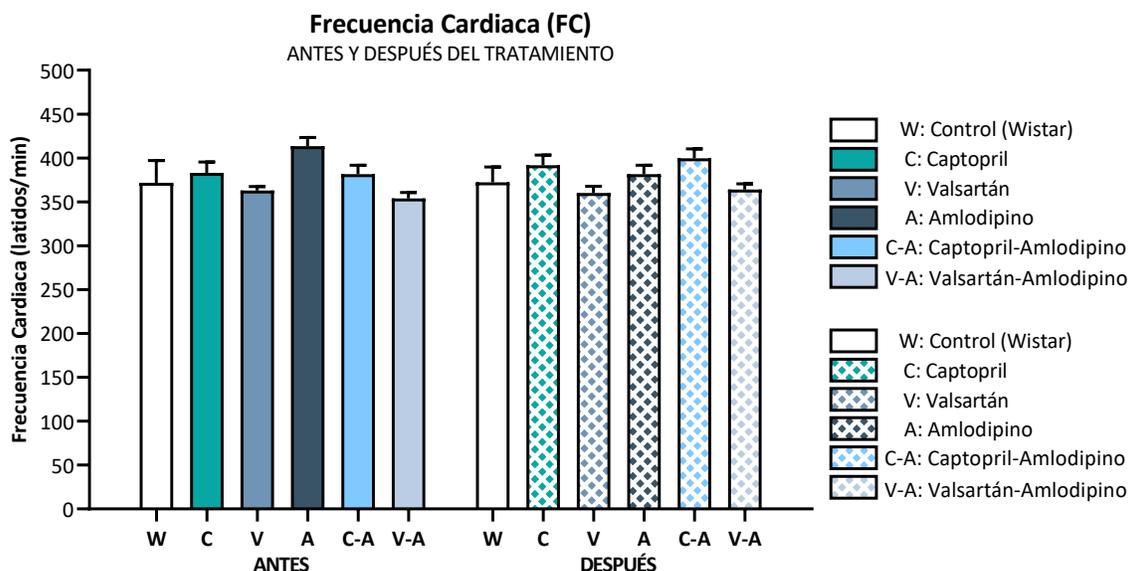


Figura 39. Valores promedio \pm error estándar de la Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto) de los diferentes grupos de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.

Se muestra los valores promedio ($n=6$) \pm error estándar. (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey)

Tabla 18. Valores promedio \pm error estándar del peso corporal de los diferentes grupos de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.

Peso Corporal (g) antes y después del Tratamiento			
Grupo	ANTES	DESPUÉS	DIFERENCIA
	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$	Δ
W: Control	390.17 \pm 17.33	397.10 \pm 15.66	+ 6.93
C: Captopril	382.63 \pm 20.56	390.17 \pm 8.97	+ 7.53
V: Valsartán	388.23 \pm 10.26	396.13 \pm 9.03	+ 7.90
A: Amlodipino	397.83 \pm 9.61	406.93 \pm 10.44	+ 9.10
C-A: Captopril - Amlodipino	396.03 \pm 8.31	401.47 \pm 10.17	+ 5.43
V-A: Valsartán - Amlodipino	375.20 \pm 25.09	378.20 \pm 18.12	+ 3.00

(+): aumento de peso corporal en gramos. (-): disminución de peso corporal en gramos.

Los valores de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y de la frecuencia cardíaca (FC) antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana, que se muestran en la figura 37, 38 y 39, respectivamente, corresponden a los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho normotensas: **W**, control con vehículo (tween® 80 al 2%); **C**, tratamiento individual captopril (30 mg/kg/día v.o.); **V**, tratamiento individual

valsartán (30 mg/kg/día v.o.); **A**, tratamiento individual amlodipino (3 mg/kg/día v.o.); **C-A**, tratamiento combinado captopril-amlodipino 1:1 (15 + 1.5 mg/kg/día v.o.) y; **V-A**, tratamiento combinado valsartán-amlodipino 1:1 (15 + 1.5 mg/kg/día v.o.),

En la figura 37, se muestran los valores de presión arterial sistólica (PAS) en mmHg. Se encontró que no existen diferencias significativas de la PAS de los diferentes grupos en comparación con el grupo control normotenso (W-antes) antes de administrar el tratamiento. Por su parte, después de 7 días de administración de los tratamientos, se observa que sólo la combinación captopril-amlodipino 1:1 (C-A-después) logra disminuir la PAS de manera significativa ($P < 0.05$), comparando los resultados con el grupo control normotenso después de la administración del vehículo (W-después) y con respecto al mismo grupo antes de administrar el medicamento (C-A-antes). Además, esta combinación, captopril amlodipino, también logra disminuir los valores de PAS de manera significativa ($P < 0.05$) en comparación con el tratamiento individual de amlodipino (A-después) y el tratamiento combinado valsartán-amlodipino 1:1 (V-A-después).

En la figura 38, se muestran los valores de presión arterial diastólica (PAD) en mmHg. Se encontró que no existen diferencias significativas de la PAD de los diferentes grupos en comparación con el grupo control normotenso (W-Antes) antes de administrar el tratamiento. Sin embargo, después de 7 días de administración de los tratamientos, se observa que ningún tratamiento individual ni combinado logra disminuir los valores de PAD se manera significativa, pero los tratamientos individuales, captopril (C-después) y amlodipino (A-después), y su combinación, captopril-amlodipino (C-A-después) tienden a disminuir la PAD.

En la figura 39, se muestran los valores de frecuencia cardiaca (FC) en latidos/minuto, donde podemos observar que no existen diferencias significativas en la FC antes y después de administrar los tratamientos farmacológicos individuales y en combinación por una semana.

Los cambios en la masa corporal de los diferentes grupos experimentales se pueden observar en la tabla 18. No hubo diferencias significativas en este aspecto.

3. Combinación captopril – amlodipino 1:1 y captopril – amlodipino 1:1 /2.

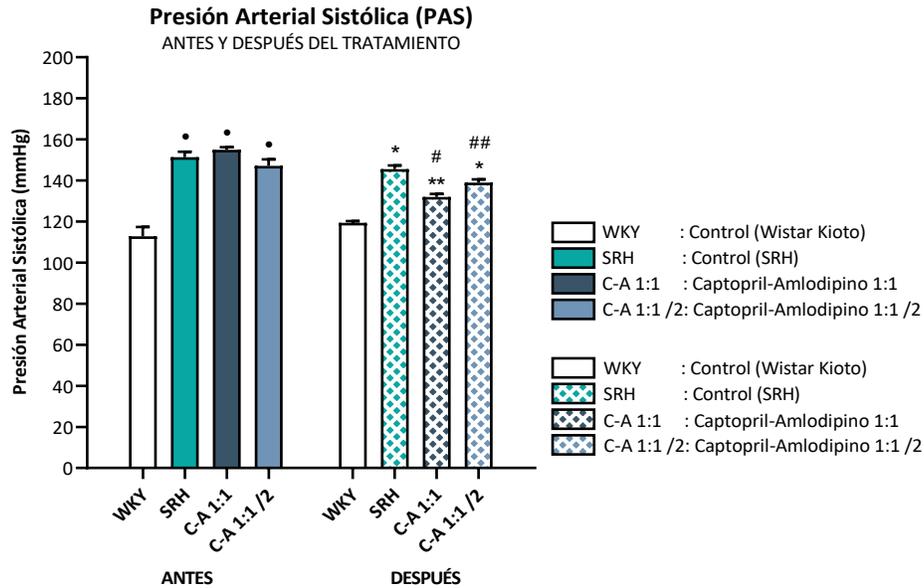


Figura 40. Valores promedios \pm error estándar de la presión arterial sistólica (mmHg) de los diferentes grupos de ratas SRH macho antes y después del tratamiento farmacológico (vía oral) por 1 semana.

Se muestra los valores promedio (n=6) \pm error estándar. • P<0.05 vs WKY (antes), * P<0.05 vs WKY (después), ** P<0.05 vs SRH (después), # P<0.05 vs C-A 1:1 (antes), ## P<0.05 vs C-A 1:1 /2 (antes). (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey)

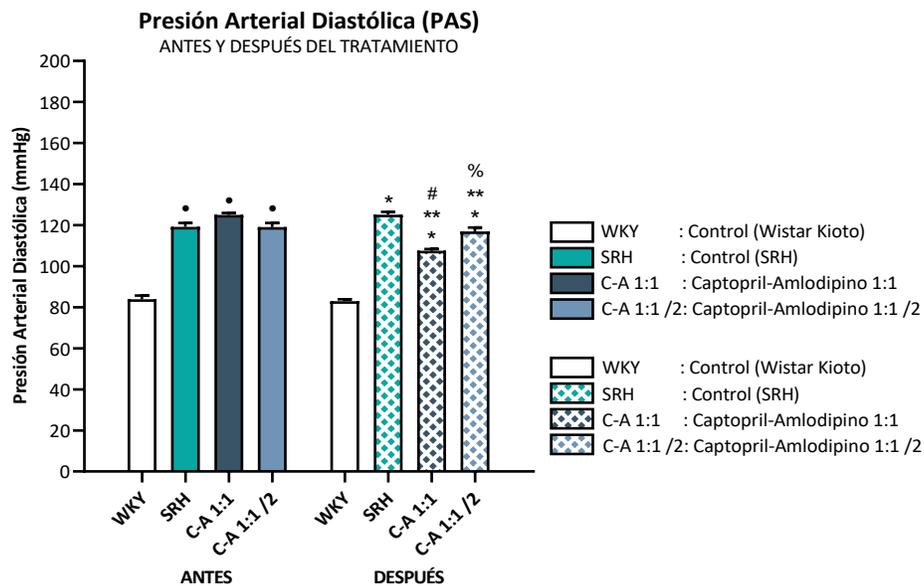


Figura 41. Valores promedios \pm error estándar de la presión arterial diastólica (mmHg) de los diferentes grupos de ratas SRH macho antes y después del tratamiento farmacológico (vía oral) por 1 semana.

Se muestra los valores promedio (n=6) \pm error estándar. • P<0.05 vs WKY (antes), * P<0.05 vs WKY (después), ** P<0.05 vs SRH (después), # P<0.05 vs C-A 1:1 (antes), % P<0.05 vs C-A 1:1 (después). (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey)

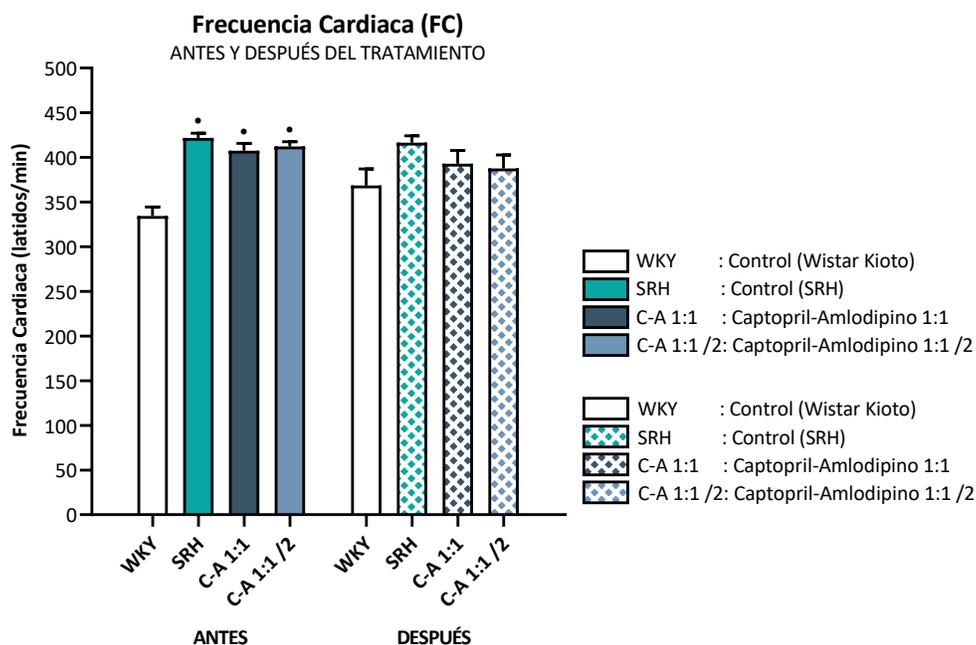


Figura 42. Valores promedio \pm error estándar de la Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto) de los diferentes grupos de SRH Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico (vía oral) por 1 semana.

Se muestra los valores promedio ($n=6$) \pm error estándar. * $P < 0.05$ vs WKY (antes). (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey)

Tabla 19. Valores promedio \pm error estándar del peso corporal de los diferentes grupos de ratas SHR macho antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana.

Peso Corporal (g) antes y después del Tratamiento			
Grupo	ANTES	DESPUÉS	DIFERENCIA
	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$	Δ
WKY	322.90 \pm 2.30	327.10 \pm 1.91	+ 4.20
SHR	327.50 \pm 10.73	329.73 \pm 7.45	+ 2.23
C-A 1:1	326.76 \pm 7.37	326.97 \pm 5.89	+ 0.21
C-A 1:1/2	317.73 \pm 5.04	323.07 \pm 6.37	+ 5.33

(+): aumento de peso corporal en gramos. (-): disminución de peso corporal en gramos.

Los valores de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y de la frecuencia cardiaca (FC) antes y después del tratamiento farmacológico por 1 semana, que se muestran en la figura 40, 41 y 42, respectivamente, corresponden a los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar Kyoto normotensas e hipertensas macho: **WKY**, control

normotenso con vehículo (tween® 80 al 2%); **SHR**, control hipertenso con vehículo (tween® 80 al 2%); **C-A 1:1**, tratamiento combinado captopril-amlodipino en proporción 1:1 (15 + 1.5 mg/kg/día v.o.) y; **C-A 1:1 /2**, tratamiento combinado captopril-amlodipino en proporción 1:1 diluido a la mitad (7.5 + 0.75 mg/kg/día v.o.)

En la figura 40, se muestran los valores de presión arterial sistólica (PAS) en mmHg. Antes de administrar el tratamiento se puede observar que los grupos hipertensos, SHR, C-A 1:1 y C-A 1:1 /2, presentan una PAS promedio de 151.40, 154.90 y 147.13 mmHg, respectivamente; siendo más altas en comparación con el grupo normotenso, WKY, que presenta un valor promedio de 119.33 mmHg ($p < 0.05$). Por otro lado, después de 7 días de administración de los tratamientos, se observa que sólo el tratamiento combinado captopril-amlodipino en proporción 1:1 logra disminuir la PAS de manera significativa ($P < 0.05$), comparando los resultados con el grupo control hipertenso después de la administración del vehículo (SHR) y con respecto al mismo grupo antes de administrar el medicamento (C-A-1:1). Mientras que el tratamiento combinado captopril-amlodipino en proporción 1:1 diluido a la mitad (C-A-1:1-/2) tiende a disminuir la PAS, pero no de forma significativa.

En la figura 41, se muestran los valores de presión arterial diastólica (PAD) en mmHg. Antes de administrar el tratamiento se puede observar que los grupos hipertensos, SHR, C-A 1:1 y C-A 1:1 /2, presentan una PAD promedio de 119.18, 125.02 y 119.09 mmHg, respectivamente; siendo más altas en comparación con el grupo normotenso, WKY, que presenta un valor promedio de 83.92 mmHg ($p < 0.05$). Por otro lado, después de 7 días de administración de los tratamientos, se observa que sólo el tratamiento combinado captopril-amlodipino en proporción 1:1 logra disminuir la PAD de manera significativa ($P < 0.05$), comparando los resultados con el grupo control hipertenso después de la administración del vehículo (SHR-después) y con respecto al mismo grupo antes de administrar el medicamento (C-A 1:1). Mientras que el tratamiento combinado captopril-amlodipino en proporción 1:1 diluido a la mitad (C-A 1:1 /2) tiende a disminuir la PAD en comparación con el grupo SHR, pero no de forma significativa en comparación con el mismo grupo antes de recibir el tratamiento. Sin embargo, ninguno de los dos tratamientos logra disminuir la PAD a valores de normotensión.

En la figura 39, se muestran los valores de frecuencia cardíaca (FC) en latidos/minuto, donde podemos observar que antes de administrar el tratamiento, los grupos hipertensos, SHR, C-A 1:1 y C-A 1:1 /2, presentan valores de FC de 421.75, 407.43 y 412.16 latidos/minuto, respectivamente, siendo más altos en comparación con el grupo

normotenso, WKY, que presenta un valor promedio de 334.49 latidos/minuto ($p < 0.05$). Por otro lado, después de 7 días de administración de los tratamientos, no se observan diferencias significativas entre los grupos.

Los cambios en la masa corporal de los diferentes grupos experimentales se pueden observar en la Tabla 19. No hubo diferencias significativas en este aspecto.

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica multifactorial que se caracteriza por una elevación en los niveles de presión arterial, considerada como el principal factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, siendo éstas la principal causa de muerte en los últimos años (Lewanczuk, 2008). La prevalencia de esta enfermedad sigue siendo alta, tanto en el país como en el mundo, puesto a que todavía sigue existiendo un alto porcentaje de pacientes que siguen sin controlar sus valores de presión arterial.

Modelo experimental de Hipertensión Arterial:

En este proyecto se utilizó el modelo experimental de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) como modelo genético de hipertensión (Ghasemi et al., 2021; Rivera C et al., 2013). Las SHR son una cepa endogámica establecida a partir de ratas Wistar exogámicas seleccionadas por presión arterial alta (Rivera C et al., 2013). Esta cepa sirve como un modelo de hipertensión porque desarrollan una presión arterial elevada (por encima de 150 mmHg para la PAS) y aumenta progresivamente con el paso del tiempo hasta una meseta alrededor de los 6 meses de edad (Zhang-James et al., 2013).

Por otro lado, también se utilizaron ratas Wistar-Kyoto (WKY) que son una cepa endogámica normotensa que derivada de las mismas ratas Wistar exogámicas que las SHR, y como resultado, se han utilizado comúnmente como su cepa de control genético más cercano (H'Doubler et al., 1991). Sin embargo, las SHR presentan algunas diferencias que provocan que sólo éstas desarrollen la enfermedad.

Se cree que las SHR menores de 16 semanas de edad, así como las WKY, presentan un creciente estímulo baroreceptor que inhibe la actividad nerviosa simpática con la misma sensibilidad, pero parece ser que esta capacidad se comienza a perder a medida que las SHR entran a la vejez. También, se ha observado que los glomérulos de ambas cepas son similares anatómicamente pero no en cantidad; las SHR presentan un menor número, lo que resulta en una filtración glomerular reducida. Además, las SHR presentan resistencia a la insulina a partir de las 12 semanas de edad, así como una elevada cantidad de ácidos grasos libres, asociado con una disfunción endotelial caracterizada por un desequilibrio entre el óxido nítrico (NO) y la producción de endotelina (ET-1), ambos potentes vasodilatadores (NRC, 1976; Rivera C et al., 2013; Zhang-James et al., 2013).

La hipertensión genética que se observa en los humanos se presenta en el modelo SHR, puesto a que tampoco se ha encontrado ningún mecanismo patogénico específico que la genere, pero sí se le ha atribuido a herencia de los genes involucrados en el desarrollo de la hipertensión (NRC, 1976).

Otro aspecto importante a mencionar, es que la hipertensión arterial comienza a presentarse con mayor incidencia en los hombres a partir de los 25 años en comparación con mujeres de la misma edad (Secretaría de Salud, 2022). Por esa razón, las ratas utilizadas en el presente estudio fueron machos con una edad de 25 semanas. Tanto las ratas Wistar, Wistar Kyoto y SHR a esta edad ya son consideradas como ratas adultas. Además, las SHR a los seis meses de edad ya han desarrollado hipertensión, con valores aproximados de 150 mmHg para PAS y 120 mmHg para PAD (Ghasemi et al., 2021).

Las similitudes entre la hipertensión esencial en el hombre y la hipertensión espontánea en ratas incluyen los siguientes: parece ser carácter poligénico, aunque se cree que intervienen menor cantidad de genes en las SHR; los niveles plasmáticos de catecolaminas (como epinefrina y norepinefrina) están elevados en plasma, lo que sugiere que la hipertensión puede ser por alteraciones del eje simpático y médula adrenal; el curso de la hipertensión es similar, es decir, aumenta con la edad; y se ven involucradas las mismas complicaciones que se desarrollan en la enfermedad, como lesiones cerebrales (infarto, hemorragia), lesiones miocárdicas (infarto, fibrosis, hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo que a menudo conduce a insuficiencia cardíaca congestiva) y nefroesclerosis (con deterioro de la función renal y una fase maligna de hipertensión con necrosis fibrinoide de arteriolas y arterias pequeñas). Además, también se ha demostrado que las terapias de fármacos antihipertensivos individuales o en combinación que usan los humanos también han sido útiles para el control de la presión sanguínea en SHR. Por ello, se sugiere que las ratas espontáneamente hipertensas pueden ser buen modelo para estudiar esta enfermedad y su tratamiento (NRC, 1976).

Tratamientos individuales y en combinación

Los fármacos utilizados en el presente proyecto fueron captopril, valsartán y amlodipino debido a que se encargan de la regulación de los principales factores responsables del aumento de la presión arterial (PA): el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y la alta concentración de calcio intracelular (Hawlitschek et al., 2022).

Las guías actuales emitidas por los Estados Unidos y Europa para el manejo de la hipertensión recomiendan el uso de fármacos IECA, ARA y BCC como tratamiento farmacológico de primera línea, además del uso de diuréticos tiazídicos y β bloqueadores. Pero, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo con un IECA o ARA en menores de 55 años y con diuréticos tiazídicos o BCC en pacientes mayores (IMSS, (2014); Whelton et al., 2017; Williams et al., 2018).

Así mismo, estas guías recomiendan el uso inicial de 2 antihipertensivos en la mayoría de los pacientes hipertensos porque la evidencia que han recolectado a lo largo de los últimos años ha demostrado que las combinaciones de estos fármacos reducen de forma más rápida los valores de PA (Mancia et al., 2019).

La capacidad limitada de las monoterapias para controlar la PA, quedó demostrada por el estudio de Materson et al (1993) quien evaluó la frecuencia con la que varios fármacos administrados en monoterapia controlaban la PA, donde se enfatizó que, en el mejor de los casos con hipertensión, sólo fue eficaz para controlar dichos valores en el 40% y 50% de pacientes hipertensos con estadio I o II, y además de eso, estos pacientes, terminaron recurriendo a la politerapia, con el uso de 2 a 4 fármacos por día (Burnier, 2015; Materson et al., 1993).

Cuando se usan dos fármacos como tratamiento farmacológico para la hipertensión, se debe seleccionar fármacos que pertenezcan a diferentes clases, y en la mayoría de los casos, se recomienda el uso de una combinación de un IECA o ARA con un BCC o diurético tiazídico, de acuerdo con las guías nacionales e internacionales para esta patología (IMSS, (2014); Whelton et al., 2017; Williams et al., 2018). Por ello, el presente trabajo evaluamos el efecto hipotensor de la combinación captopril + amlodipino y valsartán + amlodipino.

Elegimos el uso estos fármacos porque son la clase de antihipertensivos recomendados en adultos jóvenes hipertensos (Zhang et al., 2021). Así mismo, utilizamos dosis menores de cada fármaco en los tratamientos combinados en comparación con los tratamientos individuales, puesto que, la finalidad del uso de las combinaciones de antihipertensivos es potenciar el efecto hipotensor de cada fármaco y reducir los efectos secundarios tras el uso de menores dosis (Burnier, 2015).

Captopril, valsartán y amlodipino son fármacos que se han utilizado desde su comercialización hasta la actualidad como tratamiento farmacológico de primera línea para la hipertensión y sus óptimos resultados han garantizado su uso durante todos estos años,

para seguir prefiriéndolos a pesar del surgimiento de nuevos fármacos. Sin embargo, a pesar de ser efectivos, el porcentaje de los pacientes tratados sigue siendo bajo, generalmente por debajo del 50%, y con riesgo cardiovascular persistentemente alto a pesar de la terapia (Mancia et al., 2019).

Ante eso, estos fármacos pueden combinarse para fungir como politerapia farmacológica antihipertensiva y mejorar dichos resultados. De hecho, en el estudio ASCOT se percibió que la combinación de una IECA (ej. Captopril) o ARA (ej. Valsartán) con amlodipino o cualquier otro BCC han presentado mejores resultados que la combinación de un β bloqueador con un diurético tiazídico para disminuir los valores de PA, prevenir eventos cardiovasculares y reducir la mortalidad cardiovascular (Burnier, 2015; Burnier et al., 2014; Dahlöf et al., 2005).

Isobogramas y Análisis Isoblográfico

La construcción de los isobogramas permitió calcular las dosis y las proporciones de los fármacos a utilizar en las combinaciones captopril-amlodipino y valsartán-amlodipino. Estos isobogramas fueron construidos de acuerdo con procedimiento descrito por Tallarida y colaboradores, donde, las dosis equiefectivas (DE50) de captopril, valsartán y amlodipino por vía oral para ratas corresponde a 30, 30 y 3 mg/Kg/día, respectivamente (Ver Tabla 10 y 14) (Choi et al., 2009; Labat et al., 2001; Sidekhenova et al., 2016; Tallarida, 2006).

El isobograma de cualquier combinación muestra una línea de aditividad (Z), cada uno de los puntos en el segmento de esta línea representan teóricamente los pares de dosis aditivas $(A,B)_{teórica}$ o $Z_{teórica}$, de los fármacos administrados en forma conjunta que provocan el mismo nivel de efecto que los fármacos administrados individuales (Tallarida, 2006).

Tanto en el isobograma de la combinación captopril-amlodipino (ver Figura 35) como en el isobograma de la combinación valsartán-amlodipino (ver Figura 36) se pueden identificar tres pares de dosis de ambos fármacos en diferentes proporciones: 1:1, 1:3 y 3:1.

En el caso de este proyecto, se estudió la interacción de ambas combinaciones en una proporción 1:1, que corresponden a 15 + 1.5 mg/kg/día de captopril-amlodipino y 15 + 1.5 mg/kg/día de valsartán-amlodipino (Ver tabla 11 y 15). Es importante mencionar que ambas dosis representan teóricamente que el efecto que pueden producir es el mismo cuando se administran los dos fármacos en combinación que cuando se administran los fármacos individualmente (Tallarida, 2006).

Se evaluó el efecto hipotensor de los tratamientos individuales (captopril, valsartán y amlodipino) y combinados (captopril-amlodipino 1:1 y valsartán-amlodipino 1:1) en las ratas Wistar macho, para poder establecer la mejor combinación.

La combinación captopril-amlodipino 1:1 presentó mejores resultados para controlar los valores de presión arterial. Sin embargo, para que exista una interacción sinérgica de esta combinación, es necesario el uso de dosis más bajas de ambos fármacos que al ser administrados de manera conjunta, produzca el mismo efecto que los fármacos administrados individualmente (Huang et al., 2019; Tallarida, 2002).

Por ello, se seleccionó la dosis de 7.5 + 0.75 mg/kg/día de captopril-amlodipino, que corresponde una dilución subsecuente (1/2) de la proporción 1:1 (Ver Tabla 11). Este par de dosis corresponde a la $Z_{\text{experimental}}$ y efectivamente se encuentra por debajo de la línea de aditividad del isoblograma construido, lo que nos indica que la probable interacción que produzca sea sinérgica (Ver Figura 35) (Tallarida, 2002).

Para poder comprobar que la combinación captopril-amlodipino 1:1 diluida a la mitad representa una interacción sinérgica, se comparó con la combinación captopril-amlodipino 1:1 que representa una interacción aditiva, en el modelo de ratas hipertensas.

Los tratamientos individuales y en combinación fueron administrados durante una semana, tiempo suficiente para simular un tratamiento farmacológico de aproximadamente 6-7 meses, puesto a que, en la edad adulta de una rata, cada día que vive equivale aproximadamente a 34.8 días humanos (Sengupta, 2013).

Efectos de los tratamientos combinados en ratas Wistar macho

De acuerdo con los resultados obtenidos, ninguno de los tratamientos de los grupos de ratas Wistar normotensas modificó la frecuencia cardíaca en las dosis utilizadas (Ver Figura 37). De hecho, se esperaba que ninguno de los fármacos provocara un aumento en la frecuencia cardíaca (Imai et al., 1981; Lezama-Martinez et al., 2021; Veeraveedu et al., 2006). Aunque, se ha informado que se han reportado caso de bradicardia sintomática asociada con el uso de amlodipino (Ebihara et al., 2017). Pero, en estos resultados, se puede observar que el tratamiento amlodipino tendió a disminuir la frecuencia cardiaca, pero no de manera significativa; además, esta tendencia no se observó con el uso de las combinaciones.

Así mismo, en los presentes resultados no se encontraron diferencias significativas para la presión arterial sistólica (PAS) entre los diferentes grupos antes de administrar los tratamientos y en comparación con el grupo control normotenso antes de administrar el tratamiento. El grupo normotenso presentó una PAS promedio de 113.74 mmHg, mientras que el grupo con PAS promedio más alta y baja fue de 112.26 y 99.18 mmHg, respectivamente (Ver Figura 38). Con esto se garantiza que todas las ratas Wistar utilizadas en el estudio no presentaban valores de PAS alterados. Todos los grupos se encontraban en el rango de PAS normal de 95 a 125 mmHg (Bolaños Olvera, 2017).

Con respecto a los valores de presión arterial diastólica (PAD), también se encontró que no existen diferencias significativas en los diferentes grupos en comparación con el grupo control normotenso antes de administrar el tratamiento. El grupo normotenso presentó una PAD promedio de 79.79 mmHg, mientras que el grupo con PAD promedio más alta y baja fue de 81.11 y 73.48 mmHg, respectivamente (Ver Figura 39). También, con esto se garantiza que todas las ratas Wistar utilizadas en el estudio no presentaban valores de PAD alterados. Todos los grupos se encontraban en el rango de PAD normal de 60 a 90 mmHg (Bolaños Olvera, 2017).

Después de 7 días de administración de los tratamientos, se observó que el grupo W (control normotenso), siguió manteniendo los mismos valores de PAS y PAD aún con la administración del vehículo, lo que nos indica que el polisorbato 80 al 2% no genera cambios en la presión arterial. Gracias a esto, se puede decir que es un vehículo seguro para la administración de los fármacos.

También se observó que, con la administración de los tratamientos individuales, sólo captopril logró disminuir los valores de PAS de manera significativa con respecto al grupo control; estos resultados son atribuibles al mecanismo de acción ya conocido de cada fármaco. El efecto hipotensor del captopril se debe a su capacidad de bloquear la conversión de angiotensina I a angiotensina II por acción de la ECA, y por lo tanto, inhibir los efectos que generan sobre los receptores AT_1 y AT_2 , principalmente además, de evitar la degradación de la bradicinina, mientras que valsartán sólo bloquea la acción de la angiotensina II sobre el receptor AT_1 , pudiendo interactuar la angiotensina sobre los demás receptores, observando así, mayor efecto con captopril que con valsartán, a pesar de que ambos fármacos actúan sobre el SRAA (Herman et al., 2022; Lombera Romero et al., 2000).

En ese mismo sentido, sólo la combinación captopril-amlodipino 1:1 logró disminuir los valores de PAS de manera significativa; por lo que se cree que el efecto hipotensor de la combinación se debe a que captopril potencia el efecto de amlodipino, ya que el grupo con amlodipino no logra disminuir los valores de PAS por sí sólo. Lo que concuerda con (Maclean, 1994), quien menciona que el tratamiento con captopril solo o en combinación con amlodipino redujo en mayor porcentaje la presión arterial que el tratamiento amlodipino. Así mismo, de acuerdo con un estudio desarrollado por (Kotruchin et al., 2016), se puede decir que el efecto hipotensor en primer instancia se debe al captopril, mientras que el amlodipino permite que el efecto se prolongue por más tiempo, ya que los valores de PA con el tratamiento combinado tienden a disminuir tan rápido como con captopril, pero la combinación permaneció con valores de PA bajos por más tiempo en comparación con el fármaco solo. Aunque se ha visto en otros estudios que la adición de un BCC como amlodipino o nifedipino aumentan la eficacia de captopril, lo que sugiere que la combinación actúa mediante una interacción de adición, lo cual requiere comprobarse (MacGregor et al., 1985).

Por otro lado, ninguno de los tratamientos logró disminuir los valores de PAD de manera significativa, sólo los tratamientos individuales, captopril y amlodipino, y su combinación, captopril-amlodipino 1:1, tienden a disminuirla (Ver Figura 39). Esto se asocia a que las ratas Wistar normotensas, al ser ratas sanas, logran adecuar sus mecanismos homeostáticos para evitar la disminución de la PA, a pesar de recibir cualquier tratamiento con efecto hipotensor como lo es captopril y su combinación con amlodipino; lo que puede observarse con ambos grupos ya que ninguno logra alterar la PA. Por esta misma razón, se evidencia el por qué ninguno de los demás tratamientos, valsartán, amlodipino y su combinación, logran modificar los valores de PAD y PAS.

La activación del SRAA y del SNS con síntesis de angiotensina, epinefrina y norepinefrina, podrían ser algunos mecanismos involucrados en la regulación de la presión arterial, pero esto tendría que comprobarse con estudios posteriores sobre la reactividad vascular de estos péptidos en los vasos sanguíneos y corazón (Forrester et al., 2018).

Entonces, proponemos que la combinación captopril-amlodipino 1:1 resulta ser más eficaz la combinación valsartán-amlodipino 1:1, de acuerdo con nuestros resultados. De hecho, esta información se confirma con un estudio realizado en pacientes con hipertensión, que en su mayoría eran del sexo masculino con un máximo de edad de 56-65 años, donde

resultó que la efectividad de la combinación captopril-amlodipino fue mayor en comparación con la combinación valsartán-amlodipino (Effendi et al., 2021).

Cabe mencionar, que lo anterior no quiere decir que la combinación de valsartán con amlodipino no sea efectiva, puesto que, existe mucha evidencia que fundamente esta combinación. De hecho, las combinaciones de dosis fijas de valsartán-amlodipino están disponibles en muchos países, pero la combinación ha mostrado una mayor reducción de la PA y un mejor control de la PA que las monoterapias respectivas en diversas poblaciones de pacientes (da Silva, 2010).

Y aunque existe información que fundamente el uso de la combinación de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los canales de calcio, hasta ahora sólo se cree funcionan de manera eficaz en combinación para reducir la presión arterial, ejerciendo un efecto totalmente aditivo (Gradman et al., 2011). El mecanismo de atenuación del efecto hipotensor de la combinación de un IECA con un BCC no se ha determinado, pero se piensa que ambos actúan de manera complementaria. Los BCC son potentes vasodilatadores que inducen la activación refleja del sistema nervioso simpático y del SRAA. Como resultado, el uso de un IECA puede amortiguar esta activación excesiva. Además, dado que los BCC promueven un balance de sodio negativo y un aumento de los niveles de angiotensina II, esto puede reforzar el efecto antihipertensivo de los IECAs (Gojanovic et al., 2008). Recordando que captopril actúa reduciendo los niveles plasmáticos de angiotensina II. Esta reducción de la angiotensina II da como resultado una vasodilatación periférica y una reducción de la resistencia vascular, lo que conduce a una disminución de los valores de PA.

Efecto de los tratamientos combinados en ratas SHR macho

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observó que antes de administrar el tratamiento, el grupo WKY representó al control normotenso con una PAS y PAD promedio de 119.33 y 82.98 mmHg, respectivamente (Ver Figura 41 y 42). Por otro lado, todos los grupos con SHR presentaban valores de PAS y PAD significativamente mayores con respecto al grupo WKY, lo que garantiza que estas ratas son hipertensas. Ya que los grupos SHR, C-A 1:1 y C-A 1:1 /2, presentan una PAS y PAD promedio de 151.40, 154.90 y 147.13 mmHg, y de 119.18, 125.02 y 119.09 mmHg, respectivamente. Es decir, todos los grupos con SHR se encontraban en el rango de 126 a 170 mmHg para PAS y 91 a 105 mmHg para PAD, valores que representan una condición hipertensa (Bolaños Olvera, 2017).

Así mismo, el grupo WKY después del tratamiento no presentó diferencias significativas en la PAS y PAD con respecto al mismo grupo antes de la administración del tratamiento. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas para la presión arterial sistólica (PAS) entre los diferentes grupos antes de administrar los tratamientos y en comparación con el grupo control normotenso antes de administrar el tratamiento. El grupo normotenso presentó una PAS promedio de 113.74 mmHg, mientras que el grupo con PAD promedio más alta y baja fue de 112.26 y 99.18 mmHg, respectivamente (Ver Figura 41 y 42). Lo que es importante, porque garantiza que todas las ratas Wistar utilizadas en nuestro estudio no presentaban valores de PAS alterados. Todos los grupos se encontraban en el rango de PAS normal de 95 a 125 mmHg (Bolaños Olvera, 2017).

Después de 7 días de administración de los tratamientos, se observó que el grupo WKY y SHR siguió manteniendo los mismos valores de PAS y PAD (Ver Figura 40 y 41) aún con la administración del vehículo, lo que indica que el polisorbato 80 al 2% tampoco genera cambios en la PA, como ya se había visto con las ratas Wistar.

De hecho, de acuerdo con un estudio realizado por Ema et al. (2008), el único hallazgo asociado al consumo repetitivo de polisorbato 80 es el síntoma de diarrea, esto sólo se ha observado tras la administración de polisorbato 80 al 10% o más, ya que se considera como un excipiente con difícil absorción, por lo que cree que la causa de este síntoma es meramente físico y no tóxico, dado a que no se han detectado hallazgos significativos en el peso corporal, el consumo de alimento y agua, ni en parámetros bioquímicos con el uso de este solvente en concentraciones relativamente bajas. (Varma et al., 1985) De hecho, ninguno de los grupos utilizados presentó una variación significativa en el peso corporal ni en consumo de agua con la administración del vehículo (polisorbato 80) al 2%, tanto en las ratas normotensas (Wistar y WKY) como en las ratas hipertensas (SHR) que pesaron en promedio.

En cuanto a los tratamientos, la combinación captopril-amlodipino 1:1 logró disminuir la PAS a casi niveles de normotensión, mientras que la combinación captopril-amlodipino en proporción 1:1 diluido a la mitad sólo tendió a disminuir los valores de PAS, pero no de forma significativa (Ver Figura 41). Por otro lado, se puede decir que ambas combinaciones disminuyeron la PAD pero no a valores de normotensión (Ver Figura 42).

Así mismo, es importante que mencionar que ninguno de los tratamientos combinados modificó la frecuencia cardíaca en las dosis utilizadas (Ver Figura 40). Confirmando que, el

captopril puede disminuir el efecto de bradicardia asociado con amlodipino (Ebihara et al., 2017).

Ante estos resultados, señalamos que la combinación captopril-amlodipino 1:1 diluida a la mitad no presenta modificaciones en la frecuencia cardíaca y es capaz de reducir los valores de PAD como lo hace la combinación captopril-amlodipino 1:1, sin embargo, no logra disminuir la PAS de manera significativa, aunque sí tiende a disminuirla. Por ello, podemos decir, que la dosis utilizada en la combinación captopril-amlodipino 1:1 diluida a la mitad (7.5 + 0.75 mg/Kg) no presenta una interacción sinérgica, porque al utilizar menores dosis de cada uno de los fármacos no logró alcanzar los mismos resultados que la combinación teórica (15 mg + 1.5 mg/Kg). Por lo que proponemos que la combinación captopril-amlodipino en proporción 1:1 sí puede presentar una interacción sinérgica, pero a dosis mayores de 15 mg + 1.5 mg/Kg pero no a dosis de 7.5 + 0.75 mg/Kg.

CONCLUSIÓN

Se evaluó el efecto hipotensor del tratamiento combinado con captopril-amlodipino en proporción 1:1 (15 + 1.5 mg/Kg/día) y valsartán-amlodipino en proporción 1:1 (15 + 1.5 mg/Kg/día) administrado por vía oral ratas Wistar macho mediante la medición de la presión arterial sistólica y diastólica, así como la frecuencia cardiaca con el método Tail-Cuff, y se estableció que el mejor tratamiento para la reducción de la presión arterial es la combinación captopril-amlodipino 1:1.

Así mismo se evaluó el efecto antihipertensivo de la combinación captopril-amlodipino en proporción 1:1 (15 + 1.5 mg/Kg/día) y de la combinación captopril-amlodipino en proporción 1:1 diluido a la mitad (7.5 + 0.75 mg/Kg/día) administrado por vía oral en SHR macho mediante la medición de la presión arterial sistólica y diastólica, así como la frecuencia cardiaca con el método Tail-Cuff, y se estableció que la combinación captopril-amlodipino en proporción 1:1 diluido a la mitad es eficaz como tratamiento antihipertensivo pero no presenta una interacción sinérgica.

REFERENCIAS

- Alpsoy, Ş. (2020). Exercise and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*, 1228, 153-167. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_10
- Arackal, A., y Alsayouri, K. (2022). Histology, Heart. *StatPearls*.
- Aránega, A., De la Rosa, A. J., y Franco, D. (2012). Cardiac conduction system anomalies and sudden cardiac death: insights from murine models 3(211). <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00211>
- Biswas, S., Dastidar, D. G., Roy, K. S., Pal, S. K., Biswas, T. K., y Ganguly, S. B. (2003). Complications of hypertension as encountered by primary care physician. *J Indian Med Assoc*, 101(4), 257-259.
- Bolaños O., J. (2017). *Sistema de monitoreo de la Presión Arterial para el análisis de los efectos suplementos alimenticios en la salud de los ratones*. Universidad Autónoma de Querétaro. facultad de ingeniería.]. San Juan del Río, Querétaro. <https://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/1392/1/RI007511.pdf>
- Bragulata, E., y Antonio, M. T. (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *Medicina Integral* 37(5), 215-222.
- Burnier, M. (2015). Antihypertensive Combination Treatment: State of the Art. *Curr Hypertens Rep*, 17(7), 51. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0562-0>
- Burnier, M. (2019). Should we eat more potassium to better control blood pressure in hypertension? *Nephrol Dial Transplant*, 34(2), 184-193. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx340>
- Burnier, M., Vuignier, Y., y Wuerzner, G. (2014). State-of-the-art treatment of hypertension: established and new drugs. *Eur Heart J*, 35(9), 557-562. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh465>
- Butler, M. G. (2010). Genetics of hypertension. Current status. *Journal Medical Libanais*, 58(3), 175-178.
- Campos N., I., Hernández B., L., Rojas M., R., Pedroza, A., Medina G., C., y Barquera Cervera, S. (2013). [Hypertension: prevalence, early diagnosis, control and trends in Mexican adults]. *Salud Publica de México*, 55(2), S144-150.
- Charles, L., Triscott, J., y Dobbs, B. (2017). Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*, 96(7), 453-461.
- Chaudhry, R., Miao, J. H., y Rehman, A. (2022a). Fisiología Cardiovascular. *StatPearls*.
- Chaudhry, R., Miao, J. H., y Rehman, A. (2022b). Physiology, Cardiovascular. *StatPearls*. <https://doi.org/NBK493197>
- Choi, S. M., Seo, M. J., Kang, K. K., Kim, J. H., Ahn, B. O., y Yoo, M. (2009). Beneficial effects of the combination of amlodipine and losartan for lowering blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Arch Pharm Res*, 32(3), 353-358. <https://doi.org/10.1007/s12272-009-1307-x>

- Clavería R., C., Vergara G., L., Negrón M., S., López L., C. L., Selada P., P., y Carrasco O., J. A. (2009). Derrame Pericárdico, Enfrentamiento Clínico. *Revista Chilena de Pediatría.*, 8.
- da Silva, P. M. (2010). Efficacy of fixed-dose combination therapy in the treatment of patients with hypertension: focus on amlodipine/valsartan. *Clin Drug Investig*, 30(9), 625-641. <https://doi.org/10.2165/11538440-000000000-00000>
- Dahlöf, B., Sever, P. S., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, D. G., Caulfield, M., . . . Investigators, A. (2005). Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9489), 895-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
- Drenjančević-Perić, I., Jelaković, B., Lombard, J. H., Kunert, M. P., Kibel, A., y Gros, M. (2011). High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system. *Kidney Blood Pressure Reserch*, 34(1), 1-11. <https://doi.org/10.1159/000320387>
- Ebihara, T., Morita, M., Kawada, M., Amano, K., Kato, F., y Nakata, Y. (2017). Efficacy of isoproterenol for treating amlodipine overdose resulting in bradycardia. *Acute Med Surg*, 4(3), 353-357. <https://doi.org/10.1002/ams2.284>
- Effendi, F., Septiani, D., y Fitri Lubis, L. (2021). Analysis of Drug Effectiveness and Efficiency of Use of Amlodipine-Captopril Combination Compared to Amlodipine-Valsartan in the X Hospital Patients of Bogor. . *Journal of Physics: Conference Series*(1764). <https://doi.org/doi:10.1088/1742-6596/1764/1/012010>
- Ehret, G. B., y Caulfield, M. J. (2013). Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *European Heart Journal*, 34(13), 951-961. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs455>
- Evans, J. D. W. (2004). *Lo esencial en Sistema cardiovascular*. (4 ed.). Elsevier.
- Fernández Garza, N. E. (2015). *Manual de Laboratorio de Fisiología*. (6 ta. ed.). McGraw Hill.
- Fernández Tresguerres, J. A., Cachofeiro, V., Cardinali, D. P., Delpón, E., Díaz Rubio, E. R., Escrich Escriche, E., . . . Romano Pardo, M. (2020). *Fisiología Humana*. (5ta ed.). McGraw Hill.
- Flack, J. M., Peters, R., Shafi, T., Alrefai, H., Nasser, S. A., y Crook, E. (2003). Prevention of hypertension and its complications: theoretical basis and guidelines for treatment. *J Am Soc Nephrol*, 14(7 Suppl 2), S92-98. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000070142.14843.8e>
- Forrester, S. J., Booz, G. W., Sigmund, C. D., Coffman, T. M., Kawai, T., Rizzo, V., . . . Eguchi, S. (2018). Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*, 98(3), 1627-1738. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2017>
- Fountain, J. H., y Lappin, S. L. (2022). Physiology, Renin Angiotensin System. *StatPearls*.
- Freeman, A. M., y Pennings, N. (2022). Insulin Resistance. In *StatPearls*. <https://doi.org/NBK507839>

- Fuchs, F. D., y Fuchs, S. C. (2021). The Effect of Alcohol on Blood Pressure and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 23(10), 42. <https://doi.org/10.1007/s11906-021-01160-7>
- Gaddam, K. K., Pimenta, E., Husain, S., y Calhoun, D. A. (2009). Aldosterone and cardiovascular disease. *Problemas Actuales en Cardiología*, 34(2), 51-84. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2008.10.002>
- Gao, X., Yamazaki, Y., Tezuka, Y., Omata, K., Ono, Y., Morimoto, R., . . . Sasano, H. (2021). Pathology of Aldosterone Biosynthesis and its Action. *La Revista Tohoku de Medicina Experimental*, 254(1), 1-15. <https://doi.org/10.1620/tjem.254.1>
- García Porrejo Pérez, J. A., y Hurlé González, J. M. (2020). *Anatomía humana*. Médica Panamericana.
- Ghadieh, A. S., y Saab, B. (2015). Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Can Fam Physician*, 61(3), 233-239.
- Ghasemi, A., Jeddi, S., y Kashfi, K. (2021). The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI J*, 20, 1431-1445. <https://doi.org/10.17179/excli2021-4072>
- Giner G., V., Esteban G., M. J., Foner G., M. J., y Redón i M., J. (2004). Tratamiento farmacológico combinado en el manejo de la hipertensión arterial crónica esencial. *Hipertensión y Riesgo Cardiovascular* 21(3), 139-157.
- Gojanovic, B., Feihl, F., Liaudet, L., y Waeber, B. (2008). Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 9(1), 1-9. <https://doi.org/10.3317/jraas.2008.007>
- Goodhart, A. K. (2016). Hypertension from the patient's perspective. *British Journal of General Practice*, 66(652), 570. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X687757>
- Gradman, A. H., Basile, J. N., Carter, B. L., Bakris, G. L., y Group, A. S. o. H. W. (2011). Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 13(3), 146-154. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00397.x>
- Grillo, A., Salvi, L., Coruzzi, P., Salvi, P., y Parati, G. (2019). Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/nu11091970>
- Guerrero-García, C., y Rubio-Guerra, A. F. (2018). Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context*, 7, 212531. <https://doi.org/10.7573/dic.212531>
- Gutiérrez López, A., Ponte González, G., Leyva Quert, A., y Valdés Recarey, M. (2016). Aldosterona: sus implicaciones en las enfermedades del corazón. *CorSalud*, 8(3), 177-182.
- H'Doubler, P. B., Peterson, M., Shek, W., Auchincloss, H., Abbott, W. M., y Orkin, R. W. (1991). Spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats are genetically disparate. *Lab Anim Sci*, 41(5), 471-473.
- Hall, J. (2016). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. (13 ed. ed.). Elsevier.
- Hawlitshchek, C., Brendel, J., Gabriel, P., Schierle, K., Salameh, A., Zimmer, H. G., y Rassler, B. (2022). How Effective Is a Late-Onset Antihypertensive Treatment? Studies with Captopril as Monotherapy and in Combination with Nifedipine in Old Spontaneously

- Herman, L. L., Padala, S. A., Ahmed, I., y Bashir, K. (2022). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). In *StatPearls*. StatPearls. <https://doi.org/NBK431051>
- Hermann, M., Flammer, A., y Lüscher, T. F. (2006). Nitric oxide in hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 8(12), 17-29. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.06032.x>
- Houston, M. C. (2011). The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 13(4), 309-317. <https://doi.org/10.1007/s11906-011-0197-8>
- Huang, R. Y., Pei, L., Liu, Q., Chen, S., Dou, H., Shu, G., . . . Fu, H. (2019). Isobologram Analysis: A Comprehensive Review of Methodology and Current Research. *Front Pharmacol*, 10, 1222. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01222>
- Imai, Y., Abe, K., y Yoshinaga, K. (1981). The effect of captopril on heart rate in several types of hypertensive patients. *Tohoku J Exp Med*, 133(2), 243-244. <https://doi.org/10.1620/tjem.133.243>
- IMSS, I. M. d. S. S. ((2014)). *Guía de Práctica Clínica (GPC): Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención*. . <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/quiasclinicas/076GER.pdf>
- INEGI. (2022). *Estadística de defunciones registradas 2021 (Preliminar)*. . Comunicado de Prensa Retrieved from https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021_07.pdf
- Ingelfinger, J. R. (2009). Angiotensin-converting enzyme 2: implications for blood pressure and kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 18(1), 79-84. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32831b70ad>
- Jalil, H., y R., Z. (2022). Medicamentos antihipertensivos. In *StatPearls*. <https://doi.org/NBK554579>
- Jiang, S. Z., Lu, W., Zong, X. F., Ruan, H. Y., y Liu, Y. (2016). Obesity and hypertension. *Exp Ther Med*, 12(4), 2395-2399. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3667>
- Kaschina, E., y Unger, T. (2003). Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Press*, 12(2), 70-88. <https://doi.org/10.1080/08037050310001057>
- Katzung, B. G. K.-H., Marieke Tuan, Rupa Lalchandani Vanderah, Todd W. Trevor, Anthony J. (2021). *Katzung y Trevor's Pharmacology: Examination y Board Review*. Colina McGraw.
- Kokkinos, P. F., y Papademetriou, V. (2000). Exercise and hypertension. *Coron Artery Dis*, 11(2), 99-102. <https://doi.org/10.1097/00019501-200003000-00002>
- Kotruchin, P., Pachirat, O., y Pongchaiyakul, C. (2016). Efficacy and Safety of Amlodipine versus Captopril and their Combination in Hypertensive Urgency: A Randomized Controlled Trial. *Journal of General Practic (Los Angel)*, 4(5). <https://doi.org/doi:10.4172/2329-9126.1000274>

- Kulkarni, S., O'Farrell, I., Erasi, M., y Kochar, M. S. (1998). Stress and hypertension. *WMJ*, 97(11), 34-38.
- Labat, C., Lacolley, P., Lajemi, M., de Gasparo, M., Safar, M. E., y Benetos, A. (2001). Effects of valsartan on mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats under high-salt diet. *Hypertension*, 38(3), 439-443. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.38.3.439>
- Lackland, D. T. (2014). Racial differences in hypertension: implications for high blood pressure management. *The American Journal of the Medical Sciences*, 348(2), 135-138. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000308>
- Leggio, M., Lombardi, M., Caldarone, E., Severi, P., D'Emidio, S., Armeni, M., . . . Mazza, A. (2017). The relationship between obesity and hypertension: an updated comprehensive overview on vicious twins. *Hypertension Research*, 40(12), 947-963. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.75>
- Lewanczuk, R. (2008). Hypertension as a chronic disease: what can be done at a regional level? *The Canadian Journal of Cardiology*, 24(6), 483-484. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(08\)70622-6](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(08)70622-6)
- Lezama-Martinez, D., Elena Hernandez-Campos, M., Flores-Monroy, J., Valencia-Hernandez, I., y Martinez-Aguilar, L. (2021). Time-Dependent Effects of Individual and Combined Treatments With Nebivolol, Lisinopril, and Valsartan on Blood Pressure and Vascular Reactivity to Angiotensin II and Norepinephrine. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 26(5), 490-499. <https://doi.org/10.1177/10742484211001861>
- Li, G., Wang, H., Wang, K., Wang, W., Dong, F., Qian, Y., . . . Shan, G. (2017). The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 17(1), 797. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4802-x>
- Litwin, M., y Kułaga, Z. (2021). Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*, 36(4), 825-837. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>
- Liu, M. Y., Li, N., Li, W. A., y Khan, H. (2017). Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*, 39(6), 573-580. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>
- Lombera Romero, F., Barrios Alonso, V., Soria Arcos, F., Placer Peralta, L., Cruz Fernández, J. M., Tomás Abadal, L., . . . González Juanatey, J. R. (2000). Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial *Cardiología* 53(1), 66-90
- Lombera Romero, F., Barrios Alonso, V., Soria Arcos, F., Placer Peralta, L., Cruz Fernández, J. M., Tomás Abadal, L., . . . González Juanatey, J. R. (2000). Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial *Cardiología* 53(1), 66-90
- Lopes, S., Mesquita-Bastos, J., Alves, A. J., y Ribeiro, F. (2018). Exercise as a tool for hypertension and resistant hypertension management: current insights. *Integr Blood Press Control*, 11, 65-71. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S136028>
- MacGregor, G. A., Markandu, N. D., Smith, S. J., y Sagnella, G. A. (1985). Captopril: contrasting effects of adding hydrochlorothiazide, propranolol, or nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 Suppl 1, S82-87.

- Maclean, D. (1994). Combination therapy with amlodipine and captopril for resistant systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 73(3), 55A-58A. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90276-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90276-3)
- Magder, S. (2018). The meaning of blood pressure. *Crit Care*, 22(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2171-1>
- Mancia, G., Rea, F., Corrao, G., y Grassi, G. (2019). Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment. *Circ Res*, 124(7), 1113-1123. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313294>
- Materson, B. J., Reda, D. J., Cushman, W. C., Massie, B. M., Freis, E. D., Kochar, M. S., . . . Gottdiener, J. (1993). Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*, 328(13), 914-921. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304013281303>
- McConnell, T. H., y Hull, K. L. (2012). El cuerpo humano, forma y función. Fundamentos de anatomía y fisiología. In (1 ed.): Lippincott Williams y Wilkins.
- Mertens, I. L., y Van Gaal, L. F. (2000). Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obesity Society Research*, 8(3), 270-278. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.32>
- Messerli, F. H., Bangalore, S., Bavishi, C., y Rimoldi, S. F. (2018). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol*, 71(13), 1474-1482. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058>
- Mills, K. T., Stefanescu, A., y He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Mirabito Colafella, K. M., Bovée, D. M., y Danser, A. H. J. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets., 186(107680).
- Montes P., A. (2020). *Tratamiento del dolor agudo postoperatorio utilizando combinación de tramadol y metamizol: análisis de la interacción*. Retrieved Recuperado el 12 de octubre del 2021 from <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/5375/amp1de1.pdf?sequence=1>
- Moore, K. L., Agur, A. M. R., y Dalley II, A. F. (2015). *Fundamentos de Anatomía con Orientación Clínica*. Médica Panamericana.
- Mori, S., Tretter, J. T., Spicer, D. E., Bolender, D. L., y Anderson, R. H. (2019). What is the real cardiac anatomy? *Clin Anat*, 32(3), 288-309. <https://doi.org/10.1002/ca.23340>
- Nanchen, D. (2018). Resting heart rate: what is normal? *Heart*, 104(13), 1048-1049. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312731>
- Navarrete, A., Flores, A., Sixtos, C., y Reyes, B. (2003). Análisis isoblográfico de la interacción entre α -sanshool, sesamina, asarinina, fagaramida y piperina sobre la actividad larvívica en *Culex quinquefasciatus* Say. . *Revista de la Sociedad Química de México*, 47(2), 178-185.
- NRC, N. R. C. (1976). Spontaneously Hypertensive (SHR) Rats:

- Guidelines for Breeding, Care, and Use. *The National Academies Press*. <https://doi.org/https://doi.org/10.17226/20031>.
- OMS, O. M. d. I. S. (2020). *Reduccion de sal*. Retrieved 09 septiembre del 2022 from
- OMS, O. M. d. I. S. (2021a). *Hipertensión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- OMS, O. M. d. I. S. (2021b). *Hipertensión*. Retrieved 10 de Agosto del 2022 from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- OMS, O. M. d. I. S. (2021c). *Más de 700 millones de personas con hipertensión sin tratar* Retrieved 25 de agosto de 2022 from
- OMS, O. M. d. I. S. (2022). *Obesidad*. Retrieved 19 de noviembre from https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., . . . Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- OPS, O. P. d. I. S. (2020a). *Día mundial de la hipertensión 2020*. OPS/OMS. <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-hipertension-2020#:~:text=La%20hipertensión%20arterial%20afecta%20más,insuficiencia%20cardíaca%20y%20la%20demencia>.
- OPS, O. P. d. I. S. (2020b). *Día mundial de la hipertensión 2020*. OPS/OMS. Retrieved 10 de Agosto del 2022 from <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-hipertension-2020#:~:text=La%20hipertensión%20arterial%20afecta%20más,insuficiencia%20cardíaca%20y%20la%20demencia>.
- OPS, O. P. d. I. S. (2022a). *Hipertensión*. Retrieved 10 de Agosto del 2022 from <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>
- OPS, O. P. d. I. S. (2022b). *Hipertensión. Resumen de los principales hallazgos*. Retrieved 10 de Agosto del 2022 from <https://www.paho.org/en/enlace/hypertension>
- Owens, A. T., Brozena, S., y Jessup, M. (2017). Nephilysin Inhibitors: Emerging Therapy for Heart Failure. *Annu Rev Med*, 68, 41-49. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052915-015509>
- Pawlina, W., y Ross, M. H. (2020). *Ross. Histología: texto y atlas. Correlación con biología molecular y celular*. (8va ed.). Wolters Kluwer.
- Paz Ocaranza, M., Riquelme, J. A., García, L., Jalil, J. E., Cgiong, M., Santos Robson, A. S., y Lavandero, S. (2020). Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology* 17, 116-129 <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>
- Pirahanchi, Y., y Sharma, S. (2022). Fisiología, Bradicinina. In *Stat Pearls*. Stat Pearls. <https://doi.org/NBK537187>
- Pittman, R. N. (2011). *Regulation of Tissue Oxygenation. Chapter 2. The Circulatory System and Oxygen Transport*. San Rafael (CA): Morgan y Claypool Life Sciences.

- Piña Pozas, M., Araujo Pulido, G., y Castillo, C. (2020). *Hipertensión arterial un problema de salud pública en México*. Retrieved 21 de agosto del 2022 from <https://www.insp.mx/avisos/5398-hipertension-arterial-problema-salud-publica.html>
- Pollock, J. D., y Makaryus, A. N. (2021). Physiology, Cardiac Cycle. *Stat Pearls*.
- Puddey, I. B., y Beilin, L. J. (2006). Alcohol is bad for blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33(9), 847-852. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04452.x>
- Ram, C. V. (2002). Antihypertensive drugs: an overview. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2(2), 77-89. <https://doi.org/10.2165/00129784-200202020-00002>
- Ramón Soto, J. (2018). TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL [10.1016/j.rmclc.2018.01.001]. *Revista Médica Clínica Las Condes*. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.01.001>
- Ranasinghe, P., Cooray, D. N., Jayawardena, R., y Katulanda, P. (2015). The influence of family history of hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC Public Health*, 15, 576. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1927-7>
- Rehman, I., y Rehman, A. (2021). Anatomy, Thorax, Heart. In: *StatPearls*.
- Rivera C, C., Hernández G., R., y Marin S., 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 REDVET. *Revista Electrónica de Veterinaria* 14(11B), 1-22.
- Rodríguez Lara, S. Q., García Benavides, L., y Miranda Díaz, A. G. (2018). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System as a Therapeutic Target in Late Injury Caused by Ischemia-Reperfusion. *International Journal of Endocrinology*, 254(1), 1-15. <https://doi.org/10.1155/2018/3614303>
- Rosas-Peralta, M., Borrayo-Sánchez, G., Madrid-Miller, A., Ramírez-Arias, E., y Pérez-Rodríguez, G. (2016). [Cardiovascular complications of hypertensive crisis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 54 Suppl 1, s67-74.
- Saladin, K. S. (2012). *Anatomía y Fisiología. La unidad entre forma y función*. (6 ed.). McGraw
- Salud, S. d. (2015). *Guía para pacientes Hipertensión Arterial*. Retrieved from <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/18587/GuiaPacientesHTA.pdf>
- Salud, S. d. (2022). *En México, más de 30 millones de personas padecen hipertensión arterial: Secretaría de Salud*. Retrieved 02 de Agosto del 2022 from <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-30-millones-de-personas-padecen-hipertension-arterial-secretaria-de-salud>
- Salud, S. d. (2022). *Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, cierre 2021*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/745354/PanoEpi_ENT_Cierre2021.pdf
- Sandoo, A., van Zanten, J. J., Metsios, G. S., Carroll, D., y Kitas, G. D. (2010). The endothelium and its role in regulating vascular tone. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 4, 302-312. <https://doi.org/10.2174/1874192401004010302>

- Santeliz Contra, H., Romano Estrada, L., González Chávez, A., y Hernández y Hernández, H. (2008). El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Revista Mexicana de Cardiología.*, 19(1), 21-29.
- Sengupta, P. (2013). The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med*, 4(6), 624-630.
- Shariq, O. A., y McKenzie, T. J. (2020). Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*, 9(1), 80-93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>
- Sidekhmenova, A. V., Aliev, O. I., Anishchenko, A. M., Shamanaev, A. Y., y Plotnikov, M. B. (2016). [EFFECT OF CAPTOPRIL ON THE ARTERIAL PRESSURE AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD, THE VASODILATOR ACTIVITY OF ENDOTHELIUM, AND RELATIONSHIP OF THESE INDICES IN SHR RATS.]. *Eksp Klin Farmakol*, 79(12), 13-17.
- Simões e Silva, A. C., Lanza, K., Andrade Palmeira, V., Braga Costa, L., y Flynn, J. T. (2021). 2020 Update on the renin–angiotensin–aldosterone system in pediatric kidney disease and its interactions with coronavirus. *Pediatric Nephrology*, 36, 1407-1426.
- Siragy, H. M. (2009). The potential role of the angiotensin subtype 2 receptor in cardiovascular protection. *Curr Hypertens Rep*, 11(4), 260-262. <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0044-3>
- Smith, D. K., Lennon, R. P., y Carlsgaard, P. B. (2020). Managing Hypertension Using Combination Therapy. *Am Fam Physician*, 101(6), 341-349.
- Stergiou, G. S., Palatini, P., Parati, G., O'Brien, E., Januszewicz, A., Lurbe, E., . . . Variability, E. S. o. H. C. a. t. E. S. o. H. W. G. o. B. P. M. a. C. (2021). 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*, 39(7), 1293-1302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
- Tallarida, R. J. (2001). Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther*, 298(3), 865-872.
- Tallarida, R. J. (2002). The interaction index: a measure of drug synergism. *Pain*, 98(1-2), 163-168. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00041-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00041-6)
- Tallarida, R. J. (2006). An overview of drug combination analysis with isobolograms. *J Pharmacol Exp Ther*, 319(1), 1-7. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.104117>
- Tallarida, R. J. (2010). Combination analysis. *Adv Exp Med Biol*, 678, 133-137. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6306-2_17
- Tarray, R., Saleem, S., Afroze, D., Yousuf, I., Gulnar, A., Laway, B., y Verma, S. (2014). Role of insulin resistance in essential hypertension. *Cardiovascular Endocrinology y Metabolism*, 3(4), 129-133.
- Tasnim, S., Tang, C., Musini, V. M., y Wright, J. M. (2020). Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*, 7(7), CD012787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012787.pub2>

- Tortora, G. J., y Derrickson, B. (2011). *Principios de Anatomía y Fisiología*. (13 ed.). Médica Panamericana.
- Tuñón, J., Ruiz Ortega, M., Martín Ventura, J. L., Tarín, N., y Egido, J. (2007). Efectos pleiotrópicos de telmisartán en el paciente diabético. *Hipertensión arterial, nefropatía diabética y riesgo cardiovascular. Revista Española de Cardiología.*, 7(A).
- Veeraveedu, P. T., Watanabe, K., Ma, M., Gurusamy, N., Palaniyandi, S. S., Wen, J., . . . Aizawa, Y. (2006). Comparative effects of pranidipine with amlodipine in rats with heart failure. *Pharmacology*, 77(1), 1-10. <https://doi.org/10.1159/000091746>
- Wermelt, J. A., y Schunkert, H. (2017). [Management of arterial hypertension]. *Herz*, 42(5), 515-526. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4574-1>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., . . . Wright, J. T. (2017). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6), 1269-1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., . . . Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Yamamoto, K., y Rakugi, H. (2021). Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: Comprehensive review and implications in hypertension treatment. *Hypertens Res*, 44(10), 1239-1250. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00706-1>
- Zhang, Z. Y., Yu, Y. L., Asayama, K., Hansen, T. W., Maestre, G. E., y Staessen, J. A. (2021). Starting Antihypertensive Drug Treatment With Combination Therapy: Controversies in Hypertension - Con Side of the Argument. *Hypertension*, 77(3), 788-798. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12858>
- Zhang-James, Y., Middleton, F. A., y Faraone, S. V. (2013). Genetic architecture of Wistar-Kyoto rat and spontaneously hypertensive rat substrains from different sources. *Physiol Genomics*, 45(13), 528-538. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00002.2013>
- Zhou, M. S., Wang, A., y Yu, H. (2014). Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr*, 6(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-12>
- Zimmerman, R. S., y Frohlich, E. D. (1990). Stress and hypertension. *J Hypertens Suppl*, 8(4), S103-107.

ANEXOS

Anexo 1. Pruebas de solubilidad cualitativa

Tabla 20. Solubilidad de los fármacos captopril, amlodipino y valsartán individual y en combinación, en diferentes solventes y concentraciones

Pruebas de Solubilidad para elegir el mejor disolvente						
Disolvente	Cantidad de Polvo de Tabletas de:					
5 mL	Captopril 3.6 mg	Valsartán 2.1 mg	Amlodipino 4.0 mg	Captopril- Amlodipino 1.8 + 2.0 mg	Captopril- Amlodipino 0.9 + 1.0 mg	Valsartán- Amlodipino 1.1 + 2.0 mg
Agua	+	-	-	-	-	-
Buffer de fosfatos pH 7.2	+	-	-	-	-	-
Dimetilsulfóxido al 10%	+	-	-	-	-	-
Metilcelulosa al 0.5%	+	+	-	-	-	-
Lauril Sulfato de Sodio al 0.5%	+	-	+	+	+	-
Lauril Sulfato de Sodio al 1.5%	+	+	+	+	+	+
Propilenglicol al 2 %	+	-	+	+	+	-
Propilenglicol al 2 %	+	+	+	+	+	+
Polisorbato 80 al 2%	+	+	+	+	+	+
Polisorbato 80 al 1%	+	-	+	+	+	+

Nota: (+) Soluble y (-) No soluble. () Solución en el que es soluble todos los medicamentos.

Las pruebas de solubilidad se realizaron en el día 0 y los resultados se obtuvieron 7 días después para ver cualitativamente su solubilidad y estabilidad a temperatura ambiente. Se considero soluble aquel fármaco que bajo las condiciones dadas anteriormente se mantuvo, es decir, a aquella solución homogénea y lo menos turbia posible. El mejor disolvente para los fármacos individuales captopril, valsartán y amlodipino, así como sus combinaciones captopril – amlodipino y valsartán – amlodipino fue lauril sulfato de sodio al 1.5% y polisorbato 80 al 2%, por lo que se decidió trabajar con este último.

La tabla 18 muestra los resultados de las pruebas de solubilidad que se realizaron a los diferentes fármacos individuales y en combinación, considerando las cantidades y proporciones a administrar. Los resultados muestran que el lauril sulfato de sodio al 1.5% y el Polisorbato 80 al 2% son los disolventes con los que mejor se diluyen las tabletas de los fármacos captopril, valsartán y amlodipino y sus combinaciones.

Anexo 2. Medición de la PAS, PAD y FC de los grupos de ratas Wistar macho

Tabla 21. Valores promedios (\bar{x}) \pm error estándar (EE) de la Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho, antes del tratamiento farmacológico.

Antes del Tratamiento Farmacológico			
Grupo	FC (latido/min)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$
W: Control	371.64 \pm 31.87	112.66 \pm 0.23	80.07 \pm 1.30
C: Captopril	383.01 \pm 16.46	114.79 \pm 0.81	76.14 \pm 2.27
V: Valsartán	362.97 \pm 3.98	117.34 \pm 4.38	76.38 \pm 2.91
A: Amlodipino	413.53 \pm 17.56	116.38 \pm 7.93	78.12 \pm 3.48
C-A: Captopril - Amlodipino	381.51 \pm 12.45	112.48 \pm 3.28	78.02 \pm 1.23
V-A: Valsartán - Amlodipino	353.79 \pm 13.37	115.69 \pm 6.30	81.04 \pm 0.33

Tabla 22. Valores promedios (\bar{x}) \pm error estándar (EE) de la Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho, después del tratamiento farmacológico.

Después del Tratamiento Farmacológico			
Grupo	FC (latido/min)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$
W: Control	372.15 \pm 9.69	113.74 \pm 5.29	79.79 \pm 4.73
C: Captopril	391.68 \pm 18.52	106.47 \pm 0.78	73.48 \pm 5.48
V: Valsartán	360.12 \pm 7.12	109.18 \pm 0.97	78.73 \pm 2.19
A: Amlodipino	381.52 \pm 12.45	112.26 \pm 1.55	73.67 \pm 1.54
C-A: Captopril - Amlodipino	399.68 \pm 17.81	99.18 \pm 0.50	73.62 \pm 0.78
V-A: Valsartán - Amlodipino	364.08 \pm 10.42	111.29 \pm 3.69	81.11 \pm 0.81

Tabla 23. Diferencia de los valores de Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho con el tratamiento farmacológico.

Diferencia			
Grupo	FC (latido/min)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
	Δ	Δ	Δ
W: Control	+ 0.51	+ 1.09	- 0.28
C: Captopril	+ 8.67	- 8.32	- 2.67
V: Valsartán	- 2.85	- 8.17	+ 2.36
A: Amlodipino	- 32.02	- 4.12	- 4.46
C-A: Captopril - Amlodipino	+ 18.17	- 13.30	- 4.40
V-A: Valsartán - Amlodipino	+ 10.29	- 4.40	+ 0.07

Anexo 3. Medición de la PAS, PAD y FC de los grupos de ratas hipertensivas (SHR) macho

Tabla 24. Valores promedios (\bar{x}) \pm error estándar (EE) de la Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SRH) macho, antes del tratamiento farmacológico.

Antes del Tratamiento Farmacológico			
Grupo	FC (latido/min)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$
WKY: Control normotenso	334.49 \pm 10.06	112.80 \pm 4.60	83.92 \pm 1.82
SHR: Control hipertenso	421.75 \pm 8.91	151.40 \pm 3.70	119.18 \pm 2.89
C-A 1:1 : Captopril – Amlodipino 1:1	407.43 \pm 12.71	154.90 \pm 2.11	125.02 \pm 1.49
C-A 1:1 /2: Captopril – Amlodipino 1:1 /2	412.16 \pm 7.63	147.13 \pm 5.53	119.09 \pm 3.34

Tabla 25. Valores promedios (\bar{x}) \pm error estándar (EE) de la Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SRH) macho, después del tratamiento farmacológico.

Después del Tratamiento Farmacológico			
Grupo	FC (latido/min)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$
WKY: Control normotenso	368.69 \pm 18.53	119.33 \pm 0.86	82.98 \pm 0.88
SHR: Control hipertenso	416.37 \pm 12.90	145.55 \pm 2.94	125.09 \pm 2.26
C-A 1:1 : Captopril – Amlodipino 1:1	376.36 \pm 34.67	132.00 \pm 2.30	107.50 \pm 1.32
C-A 1:1 /2: Captopril – Amlodipino 1:1 /2	387.68 \pm 25.64	138.97 \pm 2.08	116.94 \pm 2.67

Tabla 26. Diferencia de los valores de Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto), Presión Arterial Sistólica (mmHg) y Presión Arterial Diastólica (mmHg) de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SHR) macho con el tratamiento farmacológico.

Grupo	Diferencia		
	FC (latido/min)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
	Δ	Δ	Δ
W: Control	+ 34.20	+ 6.53	- 0.93
C: Captopril	- 5.38	- 5.85	+ 5.91
V: Valsartán	- 31.07	- 22.90	- 17.52
A: Amlodipino	- 24.47	- 8.16	- 2.15
C-A: Captopril - Amlodipino	+ 34.20	+ 6.53	- 0.93
V-A: Valsartán - Amlodipino	- 5.38	- 5.85	+ 5.91

Anexo 4. Análisis Estadístico de los grupos de ratas Wistar macho

Tabla 27. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAS de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico.

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAS de ratas Wistar macho				
Comparación	Diferencia	Significancia	Grado	Valor de P
	Promedio	P <0.5		
Antes del Tratamiento				
Control (Wistar) vs Captopril	-2.130	No		0.9885
Control (Wistar) vs Valsartán	-4.680	No		0.7363
Control (Wistar) vs Amlodipino	-3.720	No		0.8801
Control (Wistar) vs Captopril-Amlodipino 1:1	0.1800	No		>0.9999
Control (Wistar) vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-3.030	No		0.9465
Captopril vs Valsartán	-2.550	No		0.9743
Captopril vs Amlodipino	-1.590	No		0.9971
Captopril vs Captopril-Amlodipino 1:1	2.310	No		0.9834
Captopril vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-0.9000	No		0.9998
Valsartán vs Amlodipino	0.9600	No		0.9997
Valsartán vs Captopril-Amlodipino 1:1	4.860	No		0.7042
Valsartán vs Valsartán-Amlodipino 1:1	1.650	No		0.9965
Amlodipino vs Captopril-Amlodipino 1:1	3.900	No		0.8574
Amlodipino vs Valsartán-Amlodipino 1:1	0.6900	No		>0.9999
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-3.210	No		0.9324
Después del Tratamiento				
Control (Wistar) vs Captopril	7.270	No		0.2709
Control (Wistar) vs Valsartán	4.560	No		0.7570
Control (Wistar) vs Amlodipino	1.480	No		0.9979
Control (Wistar) vs Captopril-Amlodipino 1:1	14.56	Yes	***	0.0006
Control (Wistar) vs Valsartán-Amlodipino 1:1	2.450	No		0.9785
Captopril vs Valsartán	-2.710	No		0.9666
Captopril vs Amlodipino	-5.790	No		0.5270
Captopril vs Captopril-Amlodipino 1:1	7.290	No		0.2681
Captopril vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-4.820	No		0.7114
Valsartán vs Amlodipino	-3.080	No		0.9428
Valsartán vs Captopril-Amlodipino 1:1	10.00	Yes	*	0.0438
Valsartán vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-2.110	No		0.9890
Amlodipino vs Captopril-Amlodipino 1:1	13.08	Yes	**	0.0027
Amlodipino vs Valsartán-Amlodipino 1:1	0.9700	No		0.9997
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-12.11	Yes	**	0.0069
Antes vs Después del Tratamiento				
Control (Wistar)	-1.080	No		0.9998
Captopril	8.320	No		0.0903

Valsartán	8.160	No		0.1016
Amlodipino	4.120	No		0.7850
Captopril-Amlodipino 1:1	13.30	Yes	***	0.0009
Valsartán-Amlodipino 1:1	4.400	No		0.7304

Tabla 28. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAD de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico.

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAD de ratas Wistar macho				
Comparación	Diferencia	Significancia	Grado	Valor de P
	Promedio	P <0.5		
Antes del Tratamiento				
Control (Wistar) vs Captopril	3.930	No		0.6430
Control (Wistar) vs Valsartán	3.690	No		0.7021
Control (Wistar) vs Amlodipino	1.950	No		0.9732
Control (Wistar) vs Captopril-Amlodipino 1:1	2.050	No		0.9668
Control (Wistar) vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-0.9700	No		0.9990
Captopril vs Valsartán	-0.2400	No		>0.9999
Captopril vs Amlodipino	-1.980	No		0.9714
Captopril vs Captopril-Amlodipino 1:1	-1.880	No		0.9772
Captopril vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-4.900	No		0.4004
Valsartán vs Amlodipino	-1.740	No		0.9838
Valsartán vs Captopril-Amlodipino 1:1	-1.640	No		0.9876
Valsartán vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-4.660	No		0.4582
Amlodipino vs Captopril-Amlodipino 1:1	0.1000	No		>0.9999
Amlodipino vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-2.920	No		0.8633
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-3.020	No		0.8456
Después del Tratamiento				
Control (Wistar) vs Captopril	6.310	No		0.1454
Control (Wistar) vs Valsartán	1.060	No		0.9984
Control (Wistar) vs Amlodipino	6.120	No		0.1702
Control (Wistar) vs Captopril-Amlodipino 1:1	6.170	No		0.1634
Control (Wistar) vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-1.320	No		0.9955
Captopril vs Valsartán	-5.250	No		0.3224
Captopril vs Amlodipino	-0.1900	No		>0.9999
Captopril vs Captopril-Amlodipino 1:1	-0.1400	No		>0.9999
Captopril vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-7.630	Yes	*	0.0413
Valsartán vs Amlodipino	5.060	No		0.3637
Valsartán vs Captopril-Amlodipino 1:1	5.110	No		0.3526
Valsartán vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-2.380	No		0.9380
Amlodipino vs Captopril-Amlodipino 1:1	0.05000	No		>0.9999
Amlodipino vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-7.440	No		0.0504
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-7.490	Yes	*	0.0478

Antes vs Después del Tratamiento				
Control (Wistar)	0.2800	No		>0.9999
Captopril	2.660	No		0.8839
Valsartán	-2.350	No		0.9320
Amlodipino	4.450	No		0.4150
Captopril-Amlodipino 1:1	4.400	No		0.4283
Valsartán-Amlodipino 1:1	-0.07000	No		>0.9999

Tabla 29. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la FC de los diferentes grupos experimentales de ratas Wistar macho antes y después del tratamiento farmacológico.

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la FC de ratas Wistar macho				
Comparación	Diferencia	Significancia	Grado	Valor de P
	Promedio	P <0.5		
Antes del Tratamiento				
Control (Wistar) vs Captopril	-11.37	No		0.9866
Control (Wistar) vs Valsartán	8.670	No		0.9962
Control (Wistar) vs Amlodipino	-41.89	No		0.1662
Control (Wistar) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-9.870	No		0.9930
Control (Wistar) vs Valsartán-Amlodipino 1:1	17.85	No		0.9091
Captopril vs Valsartán	20.04	No		0.8595
Captopril vs Amlodipino	-30.52	No		0.5031
Captopril vs Captopril-Amlodipino 1:1	1.500	No		>0.9999
Captopril vs Valsartán-Amlodipino 1:1	29.22	No		0.5516
Valsartán vs Amlodipino	-50.56	No		0.0513
Valsartán vs Captopril-Amlodipino 1:1	-18.54	No		0.8948
Valsartán vs Valsartán-Amlodipino 1:1	9.180	No		0.9950
Amlodipino vs Captopril-Amlodipino 1:1	32.02	No		0.4483
Amlodipino vs Valsartán-Amlodipino 1:1	59.74	Yes	*	0.0114
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Valsartán-Amlodipino 1:1	27.72	No		0.6078
Después del Tratamiento				
Control (Wistar) vs Captopril	-19.53	No		0.8722
Control (Wistar) vs Valsartán	12.03	No		0.9827
Control (Wistar) vs Amlodipino	-9.370	No		0.9945
Control (Wistar) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-27.53	No		0.6149
Control (Wistar) vs Valsartán-Amlodipino 1:1	8.070	No		0.9973
Captopril vs Valsartán	31.56	No		0.4649
Captopril vs Amlodipino	10.16	No		0.9920
Captopril vs Captopril-Amlodipino 1:1	-8.000	No		0.9974
Captopril vs Valsartán-Amlodipino 1:1	27.60	No		0.6123
Valsartán vs Amlodipino	-21.40	No		0.8228
Valsartán vs Captopril-Amlodipino 1:1	-39.56	No		0.2176

Valsartán vs Valsartán-Amlodipino 1:1	-3.960	No		>0.9999
Amlodipino vs Captopril-Amlodipino 1:1	-18.16	No		0.9028
Amlodipino vs Valsartán-Amlodipino 1:1	17.44	No		0.9170
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Valsartán-Amlodipino 1:1	35.60	No		0.3275
Antes vs Después del Tratamiento				
Control (Wistar)	-1.080	No		>0.9999
Captopril	8.320	No		0.3771
Valsartán	8.160	No		0.4074
Amlodipino	4.120	No		0.9862
Captopril-Amlodipino 1:1	13.30	No		>0.9999
Valsartán-Amlodipino 1:1	4.400	No		0.9771

Anexo 5. Análisis Estadístico de los grupos de ratas hipertensas (SHR) macho

Tabla 30. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAS de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SHR) macho antes y después del tratamiento farmacológico.

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAS de ratas SHR				
Comparación	Diferencia Promedio	Significancia P <0.5	Grado	Valor de P
Antes del Tratamiento				
Wistar Kyoto (Control) vs SHR (Control)	-38.60	Yes	****	<0.0001
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-42.10	Yes	****	<0.0001
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-34.33	Yes	****	<0.0001
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-3.500	No		0.9316
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	4.270	No		0.8274
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	7.770	No		0.1481
Después del Tratamiento				
Wistar Kyoto (Control) vs SHR (Control)	-26.22	Yes	****	<0.0001
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-12.67	No		0.0541
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-19.64	Yes	***	0.0002
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	13.55	Yes	***	0.0003
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	6.580	No		0.3321
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-6.970	No		0.2610
Antes vs Después del Tratamiento				
Wistar Kyoto (Control)	-6.530	No		0.9016
SHR (Control)	5.850	No		0.4877
Captopril-Amlodipino 1:1	22.90	Yes	****	<0.0001
Captopril-Amlodipino 1:1 /2	15.13	Yes	****	<0.0001

Tabla 31. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAD de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SHR) macho antes y después del tratamiento farmacológico.

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la PAD de ratas SHR				
Comparación	Diferencia	Significancia	Grado	Valor de P
	Promedio	P <0.5		
Antes del Tratamiento				
Wistar Kyoto (Control) vs SHR (Control)	-35.26	Yes	****	<0.0001
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-41.10	Yes	****	<0.0001
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-35.17	Yes	****	<0.0001
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-5.840	No		0.1160
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	0.09000	No		>0.9999
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	5.930	No		0.1048
Después del Tratamiento				
Wistar Kyoto (Control) vs SHR (Control)	-42.11	Yes	****	<0.0001
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-24.52	Yes	****	<0.0001
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-33.96	Yes	****	<0.0001
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	17.59	Yes	****	<0.0001
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	8.150	Yes	**	0.0047
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-9.440	Yes	***	0.0005
Antes vs Después del Tratamiento				
Wistar Kyoto (Control)	0.9400	No		>0.9999
SHR (Control)	-5.910	No		0.1072
Captopril-Amlodipino 1:1	17.52	Yes	****	<0.0001
Captopril-Amlodipino 1:1 /2	2.150	No		0.9711

Tabla 32. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la FC de los diferentes grupos experimentales de ratas hipertensas (SHR) macho antes y después del tratamiento farmacológico.

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey para la FC de ratas SHR				
Comparación	Diferencia	Significancia	Grado	Valor de P
	Promedio	P <0.5		
Antes del Tratamiento				
Wistar Kyoto (Control) vs SHR (Control)	-87.26	Yes	**	0.0039
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-72.94	Yes	*	0.0306
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-77.67	Yes	*	0.0162
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	14.32	No		0.9849
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	9.590	No		0.9987
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-4.730	No		>0.9999
Después del Tratamiento				

Wistar Kyoto (Control) vs SHR (Control)	-47.68	No		0.4007
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	-7.670	No		>0.9999
Wistar Kyoto (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-18.99	No		0.9897
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1	40.01	No		0.1934
SHR (Control) vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	28.69	No		0.6114
Captopril-Amlodipino 1:1 vs Captopril-Amlodipino 1:1 /2	-11.32	No		0.9964
Antes vs Después del Tratamiento				
Wistar Kyoto (Control)	-34.20	No		0.9151
SHR (Control)	5.380	No		>0.9999
Captopril-Amlodipino 1:1	31.07	No		0.5096
Captopril-Amlodipino 1:1 /2	24.48	No		0.7792

CAPTOPRIL - AMLODIPINO

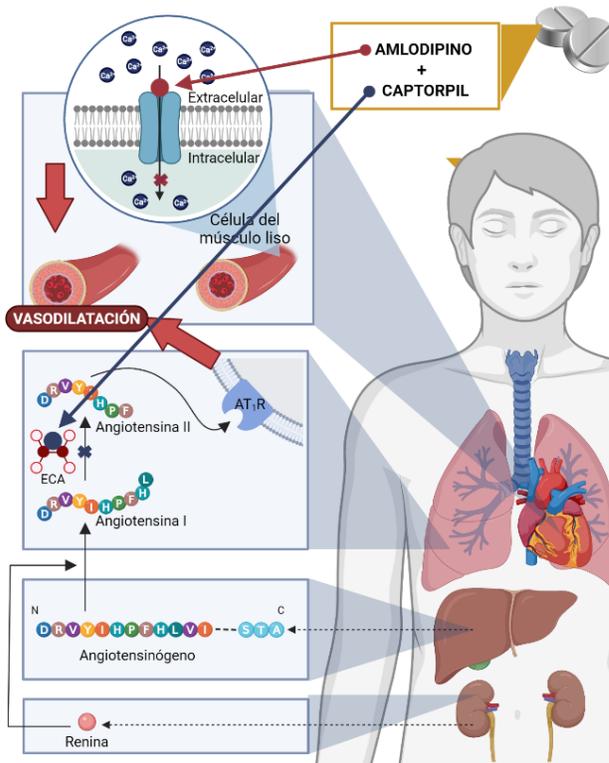
Las guías Europeas y Americanas para el manejo de la hipertensión arterial recomiendan el uso de la politerapia cuando no se consigue una respuesta óptima con la monoterapia porque son más efectivos y seguros para reducir los valores de presión arterial y presentan menor incidencia de efectos adversos. Una de las recomendaciones es la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como el captopril con un bloqueador del canal de calcio como el amlodipino.

Mecanismo de Acción

Los fármacos actúan de manera sinérgica.

El amlodipino es un fármaco antihipertensivo que no permite de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloquea los canales lentos o antagonista del ion calcio) a través de la membrana celular en el músculo cardíaco y en el músculo liso vascular. La contracción de estos dos músculos depende del movimiento de estos iones. Y dicho bloqueo es selectivo, pues ejerce un efecto más fuerte sobre las células del músculo liso vascular, evitando así la contracción del músculo liso vascular, es decir, ejerce su efecto vasodilatación en los vasos sanguíneos y en consecuencia, reducción de la presión arterial.

El captopril es un fármaco antihipertensivo que no permite que la ECA convierta la angiotensina I en angiotensina II, además impide la degradación de la bradicinina. Esto reduce los niveles de aldosterona y disminuye la retención de sodio y agua, mientras que la bradicinina produce un efecto vasodilatador. Todo esto conduce a la disminución de la presión arterial.



Indicaciones Terapéuticas

La combinación captopril - amlodipino está indicado para pacientes con Hipertensión Arterial.

Indicaciones de Administración

Vía de administración: Sin determinar.

Recomendación: Sin determinar.

Dosis: Sin determinar.

Frecuencia de administración: Sin determinar.

Duración del Tratamiento: Sin determinar.

Ventajas de las Combinaciones

La combinaciones son una gran opción terapéutica para los pacientes.

Ofrecen ventajas como:

- Mejor efecto antihipertensivos
- Menor incidencia de efectos adversos
- Más seguros y efectivos
- Dosis más pequeñas a utilizar

Además, contribuye en:

- Mejora del cumplimiento farmacoterapéutico
- Adherencia al tratamiento del paciente
- Reducir costes de tratamiento

Interacciones Farmacológicas

Con Medicamentos:

- Otros antihipertensivos
- Hipoglucemiantes
- Diuréticos
- Vasodilatadores
- Digoxina.
- Antiácidos
- Litio.
- Azitioprina
- Ciclosporina.
- Diuréticos ahorradores de potasio
- Medicamentos que contengan potasio
- Suplementos de potasio.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
- Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Con Alimentos:

- Toronja
- Regaliz natural
- Productos con potasio
- Sal de mesa.

Con Pruebas de Laboratorio:

- Captopril puede originar falsos positivos en el test de cetonas en orina.

Contraindicaciones

Está contraindicado para pacientes con:

- Alergias a Captopril o amlodipino
- Alergias a Inhibidores de la ECA
- Alergias a Antagonistas de Calcio
- Presión arterial sistólica < 90 mm Hg
- Dialisis
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Diabetes Mellitus
- Embarazo
- Lactancia
- Niños y adolescentes (menores de 18 años)



Reacciones Adversas

Los efectos adversos más comunes que se se pueden presentar son:



Edema



Hipotensión



Náusea



Tos Seca



Vómito



Somnolencia



Mareo



Dolor de Cabeza



Insuficiencia Cardíaca



Post infarto del miocardio



Dolor Abdominal



Debilidad y Fatiga

También ocasiona:

- Disnea
- Alteración del gusto
- Irritación gástrica
- Diarrea o estreñimiento
- Sequedad de boca

Almacenamiento y Deshecho

Mantener el medicamento en su envase original en un lugar fresco y seco, a temperatura ambiente. No refrigerar. No guardar en el baño o cerca de la ventana. Mantener fuera del alcance de niños y animales. Si el medicamento está caducado, no consumirlo. No desecharlo en inodoro o en la basura municipal.



Referencias

1. DrugBank. (2021). Amlodipine. Consultado el 15 de Octubre del 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00381>
2. DrugBank. (2021). Captopril. Consultado el 26 de junio del 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01197>
3. Whelton, P. K., et al. (2017) 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology, 71(19), 127-248.



Dependencia: Laboratorio de Farmacología del Miocardio en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Elaborado por: p.L.F. Sofía Lizbet Muñoz Muñoz

Asesorado por: Dr. Diego Lezama Martínez **En:** 2022



LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA DEL MIOCARDIO



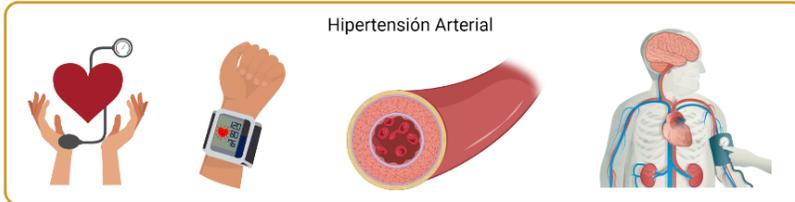
CAPTOPRIL - AMLODIPINO

Historia de la Combinación

Las guías Europeas y Americanas para el manejo de la Hipertensión arterial recomiendan el uso de la politerapia cuando no se consigue una respuesta óptima con la monoterapia para la reducción y control de los valores de presión arterial. El uso de dos o más medicamentos ha dado mejores resultados para controlar la presión arterial, además de que son seguros y tienen menos efectos negativos. Una de las recomendaciones la combinación de captopril con amlodipino.

¿Para qué sirve?

La combinación captopril - amlodipino son antihipertensivos se pretenden usar para tratar y prevenir enfermedades del corazón. Este medicamento está indicado para:



* en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o captopril individualmente.

Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para tratar la Hipertensión arterial en:

- Pacientes graves.
- Pacientes que no les ha funcionado la monoterapia.

Indicaciones de Administración

Vía de administración: Sin determinar.

Recomendación: Sin determinar.

Dosis: Sin determinar.

Frecuencia de administración: Sin determinar.

Duración del Tratamiento: Sin determinar.



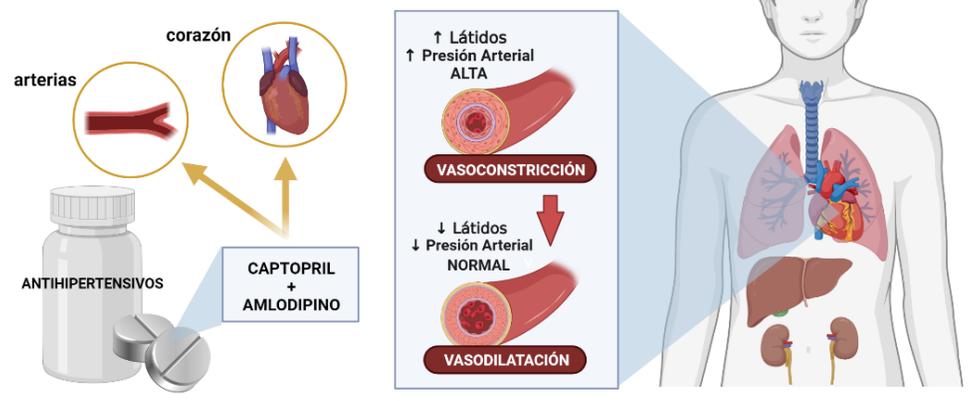
Reacciones Adversas

Los efectos adversos más comunes que se pueden presentar son:



¿Cómo Funciona?

La combinación captopril - amlodipino son medicamentos para la presión que va a relajar al corazón y arterias reduciendo el número de latidos y disminuyendo la presión arterial.



Interacciones Farmacológicas

El medicamento combinado puede interactuar...

Con Medicamentos:

- Otros antihipertensivos
- Medicamentos que contengan potasio
- Suplementos de potasio.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
- Diuréticos
- Antiácidos
- Antidiabéticos
- Vasodilatadores
- Digoxina
- Azitoprina
- Ciclosporinas

Con Alimentos:

- No consumir con bebidas alcohólicas
- Alimentos con potasio
- Sal de mesa



Contraindicaciones

Está contraindicado para pacientes con:



Almacenamiento y Deshecho

Mantener el medicamento en su envase original en un lugar fresco y seco, a temperatura ambiente. No refrigerar. No guardar en el baño o cerca de la ventana. Mantener fuera del alcance de niños y animales.

Si el medicamento está caducado, no consumirlo. No desecharlo en inodoro o en la basura municipal.

¡Busca el contenedor SIMGREM más cercano de tu localidad para depositar todos los medicamentos que ya no utilices!



Referencias

1. DrugBank. (2021). Amlodipine. Consultado el 26 de junio del 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00381>
2. DrugBank. (2021). Valsartan. Consultado el 26 de junio del 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DBCOND0092317>
3. European Society of Cardiology. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 39, 3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339



Dependencia: Laboratorio de Farmacología del Miocardio en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Elaborado por: p.LF. Sofía Lizbet Muñoz Muñoz

Asesorado por: Dr. Diego Lezama Martínez **En:** 2022



LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA DEL MIOCARDIO



VALSARTÁN - AMLODIPINO

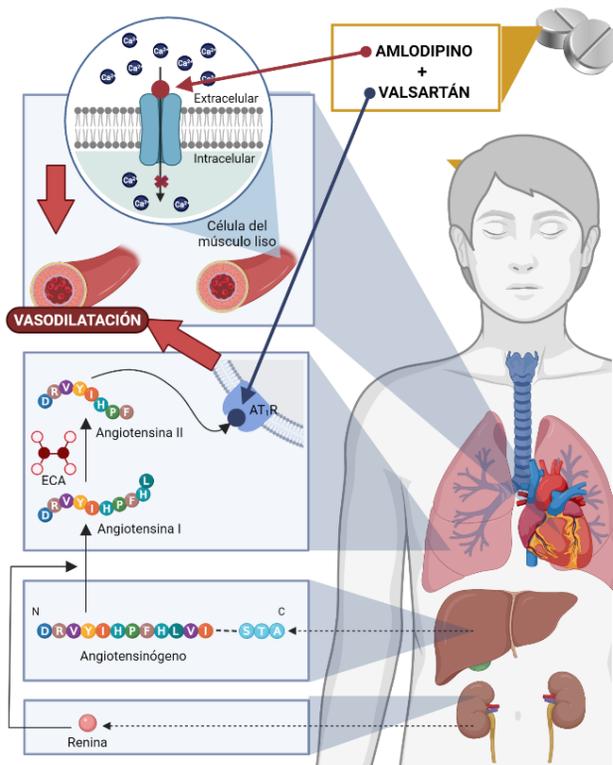
Las guías Europeas y Americanas para el manejo de la hipertensión arterial recomiendan el uso de la politerapia cuando no se consigue una respuesta óptima con la monoterapia porque son más efectivos y seguros para reducir los valores de presión arterial y presentan menor incidencia de efectos adversos. Una de las recomendaciones es la combinación de un antagonista del sistema renina angiotensina como el valsartán con un bloqueador del canal de calcio como el amlodipino.

Mecanismo de Acción

Los fármacos actúan de manera sinérgica.

El amlodipino es un fármaco antihipertensivo que no permite de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloquea los canales lentos o antagonista del ion calcio) a través de la membrana celular en el músculo cardíaco y en el músculo liso vascular. La contracción de estos dos músculos depende del movimiento de estos iones. Y dicho bloqueo es selectivo, pues ejerce un efecto más fuerte sobre las células del músculo liso vascular, evitando así la contracción del músculo liso vascular, es decir, ejerce su efecto vasodilatación en los vasos sanguíneos y en consecuencia, la reducción de la presión arterial.

El valsartán es un fármaco antihipertensivo que se une de manera selectiva al receptor de angiotensina 1 (AT1) y evitan que la angiotensina II se una él y ejerza sus efectos: vasoconstricción de vasos sanguíneos, producción de aldosterona que se traduce como retención de agua y sodio, producción de ADH y estimulación cardíaca. Provocando de esa forma, la disminución de la presión arterial.



Indicaciones Terapéuticas

La combinación valsartán - amlodipino está indicado para pacientes con hipertensión arterial.

Indicaciones de Administración

Vía de administración: Sin determinar.

Recomendación: Sin determinar.

Dosis: Sin determinar.

Frecuencia de administración: Sin determinar.

Duración del Tratamiento: Sin determinar.

Ventajas de las Combinaciones

La combinaciones son una gran opción terapéutica para los pacientes.

Ofrecen ventajas como:

- Mejor efecto antihipertensivos
- Menor incidencia de efectos adversos
- Más seguros y efectivos
- Dosis más pequeñas a utilizar

Además, contribuye en:

- Mejora del cumplimiento farmacoterapéutico
- Adherencia al tratamiento del paciente
- Reducir costes de tratamiento

Interacciones Farmacológicas

Con Medicamentos:

- Otros antihipertensivos
- Anticonvulsivos
- Claritromicina
- Clopidogrel
- Telaprevir y Ritonavir
- Medicamentos utilizados para el VIH
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas
- Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2)
- Diuréticos ahorradores de potasio (K), suplementos o alimentos con K

Con Alimentos:

- No consumir con bebidas alcohólicas
- Toronja o zumo de toronja

Con Pruebas de Laboratorio:

Ninguna.

Contraindicaciones

Está contraindicado para pacientes con:

- Alergias a valsartán o amlodipino
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Cirrosis biliar
- Colestasis
- Shock
- Embarazo
- Lactancia
- Insuficiencia cardíaca
- Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Reacciones Adversas

Los efectos adversos más comunes que se pueden presentar son:



También ocasiona:

- Aumento del nitrógeno ureico en sangre sérica
- Aumento de la creatinina sérica

Almacenamiento y Deshecho

Mantener el medicamento en su envase original en un lugar fresco y seco, a temperatura ambiente. No refrigerar. No guardar en el baño o cerca de la ventana. Mantener fuera del alcance de niños y animales. Si el medicamento está caducado, no consumirlo. No desecharlo en inodoro o en la basura municipal.



Referencias

1. DrugBank. (2021). Amlodipine. Consultado el 15 de Octubre del 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00381>
2. DrugBank. (2021). Valsartán. Consultado el 26 de junio del 2021. <https://go.drugbank.com/drug/s/DBCOND0092317>
3. Whelton, P. K., et al. (2017) 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology, 71(19), 127-248.



Dependencia: Laboratorio de Farmacología del Miocardio en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Elaborado por: p.LF. Sofía Lizbet Muñoz Muñoz

Asesorado por: Dr. Diego Lezama Martínez En: 2022



LABORATORIO DE FARMACOLOGIA DEL MIOCARDIO



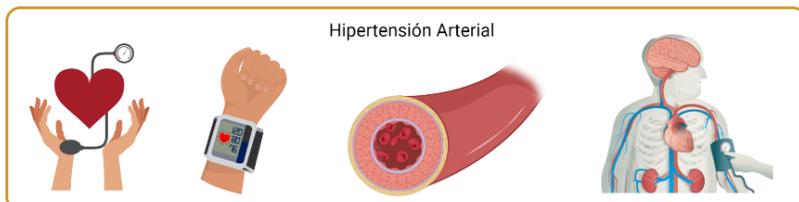
VALSARTÁN - AMLODIPINO

Historia de la Combinación

Las guías Europeas y Americanas para el manejo de la Hipertensión arterial recomiendan el uso de la politerapia cuando no se consigue una respuesta óptima con la monoterapia para la reducción y control de los valores de presión arterial. El uso de dos o más medicamentos ha dado mejores resultados para controlar la presión arterial, además de que son seguros y tienen menos efectos negativos. Una de las recomendaciones la combinación de valsartán con amlodipino.

¿Para qué sirve?

La combinación valsartán – amlodipino son antihipertensivos se pretende usar para tratar y prevenir enfermedades del corazón. Este medicamento está indicado para:



* en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán individualmente.

Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para tratar la Hipertensión arterial en:

- Pacientes graves.
- Pacientes que no les ha funcionado la monoterapia.

Indicaciones de Administración

Vía de administración: Sin determinar.

Recomendación: Sin determinar.

Dosis: Sin determinar.

Frecuencia de administración: Sin determinar.

Duración del Tratamiento: Sin determinar.



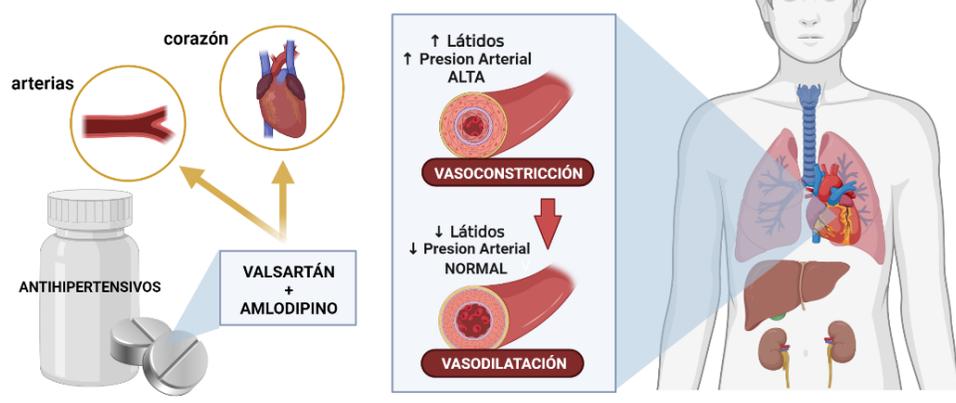
Reacciones Adversas

Los efectos adversos más comunes que se pueden presentar son:



¿Cómo Funciona?

La combinación valsartán - amlodipino son medicamentos para la presión que va a relajar al corazón y arterias reduciendo el número de latidos y disminuyendo la presión arterial.



Interacciones Farmacológicas

El medicamento combinado puede interactuar...

Con Medicamentos:

- Otros antihipertensivos.
- Medicamentos para VIH
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
- Medicamentos con potasio
- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas y bacterianas
- Diuréticos.
- Anticonvulsivos
- Claritromicina
- Clopidogrel
- Telaprevir
- Ritonavir

Con Alimentos:

- No consumir con bebidas alcohólicas
- Toronja
- Sal de mesa



Contraindicaciones

Está contraindicado para pacientes con:



Almacenamiento y Deshecho

Mantener el medicamento en su envase original en un lugar fresco y seco, a temperatura ambiente. No refrigerar. No guardar en el baño o cerca de la ventana. Mantener fuera del alcance de niños y animales.

Si el medicamento está caducado, no consumirlo. No desecharlo en inodoro o en la basura municipal.

¡Busca el contenedor SINGREM más cercano de tu localidad para depositar todos los medicamentos que ya no utilices!



Referencias

1. DrugBank. (2021). Amlodipine. Consultado el 26 de junio del 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00381>
2. DrugBank. (2021). Valsartan. Consultado el 26 de junio del 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DBCND0092317>
3. European Society of Cardiology. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 39, 3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339



Dependencia: Laboratorio de Farmacología del Miocardio en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Elaborado por: pLF. Sofía Lizbet Muñoz Muñoz

Asesorado por: Dr. Diego Lezama Martínez **En:** 2022





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN
COLEGIO DE TÉCNICOS ACADÉMICOS

4^o

**Congreso Nacional
de Tecnología
CONATEC-2021**

"Divulgación de la tecnología como soporte de la academia"

Se otorga el presente

Reconocimiento

A:

*Sofía Lizbet Muñoz-Muñoz, Diego Lezama-
Martínez*

Por haber obtenido el 2° lugar del concurso de carteles en el 4°
Congreso Nacional de Tecnología, CONATEC 2021.

Evento virtual llevado a cabo en el sistema de videoconferencias Zoom y
Facebook Live.

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, a 26 de noviembre de 2021.

Mtro. Alan Olazábal Fenocho
Presidente del Colegio



Otorgan la presente

CONSTANCIA

A: **Sofía Lizbet Muñoz-Muñoz y Diego Lezama-Martínez**

Por haber obtenido el **primer lugar** con el cartel

Efecto del tratamiento captopril-amlodipino en la hipertensión arterial

En el **5º Congreso Nacional de Tecnología**
presentado el 19 de octubre de 2022.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, octubre de 2022.

Dr. David Quintanar Guerrero
Director de la Facultad

Mtro. Alan Olazábal Fenochio
Presidente del Colegio
de Técnicos Académicos





**CONGRESO IBEROAMERICANO
DE CIENCIA, EDUCACIÓN Y TECNOLOGÍA**
(durante 6 años consecutivos Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología)

**3 ENCUENTRO
DE BUENAS PRÁCTICAS DOCENTES**
en ciencia, humanidades y tecnología



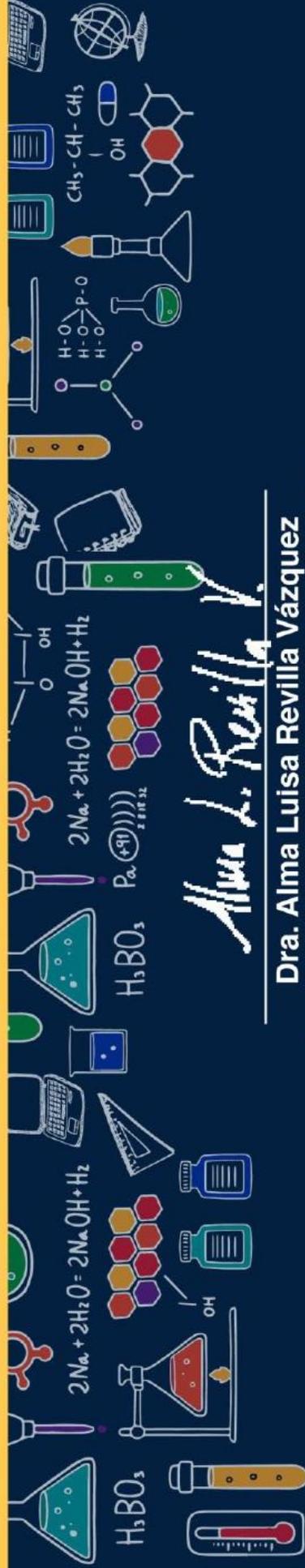
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Otorga la presente

CONSTANCIA a:

SOFÍA LIZBET MUÑOZ MUÑOZ

Por la presentación de su trabajo en modalidad CARTEL CIENTÍFICO: "PROPUESTA DE ELABORACIÓN DE FICHAS FARMACOLÓGICAS PARA PROFESIONALES DE LA SALUD Y PÚBLICO EN GENERAL", presentado el 07 de diciembre 2021 en el 3er Encuentro de Buenas Prácticas Docentes realizado en el marco del 1er Congreso Iberoamericano de Ciencia, Educación y Tecnología.



Alma L. Revilla V.

Dra. Alma Luisa Revilla Vázquez
Jefa de la División de Ciencias Químico-Biológicas
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán



**CONGRESO IBEROAMERICANO
DE CIENCIA, EDUCACIÓN Y TECNOLOGÍA**

(durante 6 años consecutivos Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología)

4 ENCUENTRO
DE BUENAS PRÁCTICAS DOCENTES
en ciencia, humanidades y tecnología



Veracruz, Michoacán,
Aguascalientes,
Atlixco



**UNAM
CUAUTITLÁN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

otorga la presente

CONSTANCIA a:

Muñoz Muñoz Sofia Lizbet, Lezama Martínez Diego.

Por la presentación **CARTEL** del trabajo CB26 “EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CAPTOPRIL-AMLODIPINO EN RATAS SHR MACHO”, como parte del 2° CICET.

Cuatitlán Izcalli a 7 de diciembre del 2022.



Folio: 202200445

Dr. David Quintanar Guerrero
Director de la Facultad de Estudios Superiores Cuatitlán





BRITISH
PHARMACOLOGICAL
SOCIETY

Certificate of Attendance

Sofía-Lizbet Muñoz-Muñoz

attended the following meeting:

Pharmacology 2022 Digital

**Tuesday 13 – Wednesday 14 September 2022
ACC Liverpool, UK**

Kathryn Banham
Director, Research Dissemination
British Pharmacological Society

**TODAY'S
SCIENCE
TOMORROW'S
MEDICINES**

A company limited by guarantee registered in England with No. 2877400
Registered office: 16 Angel Gate, City Road, London EC1V 2PT
Registered Charity No. 1030623

