



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**PARTICIPACION DE LA ANGIOTENSINA (1-7)
EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

DIANA ALCANTARA PARADA

**ASESORAS: QFB. JAZMIN FLORES MONROY
DRA. LUISA MARTINEZ AGUILAR**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos
comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Participación de la Angiotensina (1-7) en las enfermedades cardiovasculares
que presenta la pasante: Diana Alcántara Parada
con número de cuenta: 9156070-0 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 23 de Octubre de 2007.

PRESIDENTE	<u>QFI. Leticia Zúñiga Ramírez</u>	
VOCAL	<u>MC. Francisco López Mejía</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Jazmín Flores Monroy</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MFC. Beatríz de Jesús Maya Monroy</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Verónica Castro Bear</u>	

DEDICATORIAS.

A Dios, la base de mi vida, mi fe gracias por darme la decisión y la fortaleza necesaria para terminar este proyecto de vida.

A mi madre, mi ejemplo de perseverancia, de trabajo, amor y dedicación te amo con todas mis fuerzas que Dios te bendiga y te conserve mucho tiempo. Gracias por darme lo mejor de tu vida y por ayudarme a llegar hasta donde estoy.

A David, Sandra, Joel y Jona. Mis hermanos y mis mejores amigos gracias por darme ánimos y hacerme reflexionar en los momentos difíciles. Les agradezco infinitamente su amor, su apoyo, sus consejos y todo el tiempo que han dedicado cada uno de ustedes para escucharme y compartir todos los momentos de mi vida.

A Danis, Davidsin, Alex y Dieguin, mis sonrisas, mis alegrías, mis traviesos cachetones, gracias por todos los momentos de felicidad y espero que algún día estén orgullosos de su tía Diana.

A Gabriel. El amor de mi vida, mi apoyo incondicional, el hombre admirable que ha estado conmigo en todo momento, te agradezco todo tu amor, tu ayuda, tu paciencia, tu esmero y dedicación, gracias por darme lo mejor. Te amo hasta Dios.

A ti que no te conocí pero que siempre te llevo en mi mente y en mi corazón te amo mucho mi chiquito hermoso, sé que siempre estarás orgulloso de tú mamá.

A la memoria de mi papá gracias por la infancia tan linda que pasé a tu lado eres para mi un amor que no tuve físicamente pero que en todos los momentos de mi vida haz estado ahí en mi mente, en mis recuerdos y en mi corazón te extraño mucho.

A Susey, Abue, tías, tíos, suegros, cuñados, Elvis, Jaz, Patuca, Karis, Arce, Ale, Lupis, Ruth todos ocupan un lugar muy importante en mi vida y en mi corazón gracias a todos.

Los quiero por siempre.

Diana Alcántara Parada

AGRADECIMIENTOS.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y a todas sus instalaciones laboratorios, aulas, biblioteca, jardines, gracias por ser mi segunda casa el lugar donde conocí el amor y en donde logré a base de sacrificios, desvelos, preocupaciones, pero también alegrías, sueños y satisfacciones realizar una carrera, alcanzar una meta que tuve desde niña y que me ha dejado grandes satisfacciones en mi carrera profesional. Gracias mil a todos los profesores que me impartieron clases a cada uno de ellos mi reconocimiento por su esfuerzo y dedicación.

A la Doctora Luisa Martínez Aguilar gracias por darme su confianza, su apoyo y la oportunidad de titularme espero que siempre conserve esa sencillez que la caracteriza y le brindo mi admiración por ser una persona con tantos conocimientos y preocupada por aprender cada vez más.

A la QFB Jazmín Flores Monroy te agradezco infinitamente tu apoyo, confianza, y dedicación sabes que en ti no solo encontré una asesora si no que también encontré una gran amiga, le doy gracias a Dios por haberte puesto en mi camino y por conocer a una persona como tú espero no haberte defraudado.

**PARTICIPACION DE ANGIOTENSINA 1-7 EN LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES.**

INDICE.

	Página
1.0 INTRODUCCION	9
2.0 OBJETIVO GENERAL	11
2.1. Objetivos particulares	11
3.0. ANTECEDENTES	12
3.1. Corazón	12
3.1.1. Anatomía del corazón	12
3.1.2. Anatomía y función de las arterias coronarias	14
3.2. Circulación	14
3.3. Mecanismo de contracción muscular	17
3.4. Mecanismo de relajación muscular	20
3.5. Factores de riesgo para la hipertensión arterial	24
infarto al miocardio e insuficiencia cardiaca	
3.6. Presión arterial	28
3.7. Hipertensión arterial	29
3.8. Infarto al miocardio	31
3.9. Insuficiencia cardiaca	33
3.10. Incidencia de las enfermedades cardiovasculares	35
3.11. Gasto cardiaco	39
3.12. Regulación del tono cardiovascular	41
3.13. Sistema nervioso autónomo	41
3.14. Sistema nervioso simpático	43
3.15. Sistema renina angiotensina	46

3.15.1.	Angiotensinógeno	48
3.15.2.	Prorenina	49
3.15.3.	Renina	51
3.15.4.	Angiotensina II	54
3.15.5.	Enzima convertidora de angiotensina	61
3.15.6.	Enzima convertidora de angiotensina II	65
3.15.7.	Angiotensina (1-7)	69
3.16.	Sistema bradicinina	86
3.17.	Oxido nítrico	89
3.18.	Aldosterona	93
4.0	ANALISIS DE RESULTADOS	98
5.0	CONCLUSIONES	100
6.0	REFERENCIAS	101

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Corazón	13
Figura 2. Válvulas del corazón	14
Figura 3. Arterias del corazón	15
Figura 4. Mecanismos de vasoconstricción	20
Figura 5. Mecanismos de vasodilatación	23
Figura 6. Formación de la placa de ateroma	27
Figura 7. Tensión arterial	31
Figura 8. Infarto al miocardio	32
Figura 9. Etapas de evolución de la formación de la placa de ateroma	33
Figura 10. Edema pulmonar	35
Figura 11. Control de gasto cardiaco	41
Figura 12. Sistema nervioso autónomo	43
Figura 13. Sistema renina angiotensina	47
Figura 14. Mecanismos del incremento de la presión arterial	55
Figura 15. Cascada de señalización disparada por angiotensina II en el músculo liso	57
Figura 16. Acciones de angiotensina II	58
Figura 17. Acción de IECA y ARA	64
Figura 18. Expresión relativa del gen ECA2	66
Figura 19. Expresión de ECA2	68
Figura 20. Representación esquemática para la síntesis de angiotensina (1-7)	70
Figura 21. Vía de señalización de angiotensina (1-7)	71
Figura 22. Mecanismo de retroalimentación	72
Figura 23. Cambios en la presión sanguínea por inhibición y bloqueo de angiotensina (1-7)	74

Figura 24. Inhibición de la actividad de la ECA por angiotensinas 10^{-8} a 10^{-4} y lisonopril 10^{-10} a 10^{-6} .	75
Figura 25. Cambios en la presión arterial media inducidos por la administración de angiotensina II y angiotensina (1-7)	76
Figura 26. Liberación de Calcio responsable de la contracción muscular	78
Figura 27. Actividad de ERK1 y ERK2 mediada por angiotensina (1-7)	79
Figura 28. Actividad de MAPK mediada por FBS, FBS- angiotensina (1-7), y FBS- angiotensina (1-7) Dala	80
Figura 29. Crecimiento celular mediado por angiotensina (1-7)	81
Figura 30. Representación del efecto de los inhibidores de la ECA y de los bloqueadores del receptor AT1	82
Figura 31. Efecto de los inhibidores de ECA en bradicinina y angiotensina (1-7)	83
Figura 32. Niveles de norepinefrina en ratas hipertensas y normotensas mediada por angiotensina 1-7	84
Figura 33. Mecanismo propuesto de la acción antitrombótica por la acción de los bloqueadores del SRA	86
Figura 34. Cascada del sistema renina angiotensina y sistema calicreína cininas	88
Figura 36. Mecanismo de relajación muscular	92
Figura 37. Fisiología del endotelio	93
Figura 38. Efectos perjudiciales de aldosterona	97

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1. Causas de mortalidad 2005	38
--------------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hipertensión arterial. Nueva clasificación del JNC VII (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)	29
Tabla 2. Causas de mortalidad 2005	37
Tabla 3. Respuestas a la interacción entre bradicinina y sus receptores	87

ABREVIATURAS.

ECA	Enzima convertidora de angiotensina
IECA	Fármacos inhibidores de la ECA
CO₂	Bióxido de carbono
ARA	Fármacos antagonistas del receptor de angiotensina.
GDP	Guanidil difosfato.
GTP	Guanidil trifosfato.
IP₃	Fosfaidil inositol trifosfato.
DAG	Diacil glicerol.
P₁P₂	Fosfatidil difosfato.
Gi	Proteína G inhibidora.
Gs	Proteína G estimuladora.
Ca²⁺	Calcio.
K⁺	Potasio.
ATP	Adenil trifosfato.
SERCA	Bomba de Calcio dependiente de ATP.
PKG	Proteíncinasa dependiente de GMPc.
MLCK	Enzima cinasa de la cadena ligera de miosina.
BK	Bradicinina.
AMPc	AMPcíclico.
CLM	Músculo liso celular.
LDL	Colesterol baja densidad.
IAM	Infarto agudo al miocardio.
Ang II	Angiotensina II.
mRNA	RNA mensajero.
SRA	Sistema renina angiotensina.
tPA	Activador de plasminógeno.
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno.
NO	Oxido nítrico.

NEP	Endopeptidasa neutra.
POP	Propiloligopeptidasa.
CAGE	Enzima generadora de angiotensina dependiente de cimostatina.
TXA₂	Tromboxano A ₂ .
PG	Prostaglandinas.
PGI₂	Prostaciclina.
KATP	Canales de potasio sensibles a ATP.
AA	Acido araquidónico.
Co	Ciclooxigenasa.
Lo	Lipooxigenasa.
MAPK	Cinasas proteínicas mitógeno activadas
ERK	Proteínas participantes en la vía de señalización de Angiotensina II con su receptor AT1.
NE	Norepinefrina.
PKC	Proteínkinasa C.
Rs	Retículo sarcoplásmico.
GMPc	GMP cíclico.
PKA	Proteínkinasa A.

1.0. INTRODUCCION.

Hoy en día, los países industrializados han sido protagonistas de vertiginosos cambios sociales y económicos, que a su vez han supuesto cambios radicales en los estilos de vida. Ciertamente es que en las últimas décadas la mortalidad ha disminuido en forma notoria. A pesar de más de 30 años de cuidadosos estudios no se ha establecido la causa precisa de enfermedades cardiovasculares. El hecho de que el origen de las enfermedades cardiovasculares no se pueda atribuir a una única causa explica en parte la dificultad para diseñar estudios que aclaren los factores que contribuyen a un número tan grande de muertes cardiovasculares al cabo de cada año (18)

El principal problema de las enfermedades cardiovasculares es la acumulación de materia orgánica, principalmente grasa y colesterol, en el interior de los vasos sanguíneos. Este proceso se produce en mayor o menor medida en todas las arterias del organismo pero cuando más preocupante se vuelve este proceso es cuando las arterias afectadas son las encargadas de aportar sangre oxigenada al corazón o al cerebro (32)

Otro problema es que las enfermedades cardiovasculares no afectan solamente a personas mayores si no también revelan datos de niños y jóvenes con serios problemas en la formación de ateromas, el engrosamiento de las arterias, la formación de trombos o coágulos y otros problemas que derivan en infartos, insuficiencia cardíaca, trombosis, aterosclerosis o espasmos musculares del corazón(52)

Otros problemas son derivados de defectos o problemas congénitos o adquiridos en las válvulas del corazón, por la hipertrofia o crecimiento anormal del corazón y otros problemas severos (33)

El sistema renina angiotensina es mucho más complejo de lo que se había pensado y capaz de generar una gran cantidad de péptidos biológicamente activos produciendo diversas acciones, como la homeóstasis cardiovascular (8).

Su importancia ha quedado suficientemente probada en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial, de la insuficiencia cardiaca, del infarto al miocardio y de la función renal por citar sólo algunos ejemplos. Consecuentemente se han tratado de buscar agentes que controlen la actividad desordenada de la cascada bioquímica cuando determinados procesos fisiopatológicos la hiperactivan. La superproducción de angiotensina II producto de la cascada de interacciones de enzimas sustratos del sistema renina angiotensina juega un papel muy importante en el desarrollo de estas enfermedades por ser un potente vasoconstrictor. Angiotensina (1-7) descubierta en 1988 es un componente bioactivo del sistema renina angiotensina, produce vasodilatación previniendo la acumulación de angiotensina II, aumenta la secreción de vasopresina, en endotelio induce la síntesis de prostaglandinas, óxido nítrico y bradicinina (potentes vasodilatadores), estimula el barroreflejo e inhibe el crecimiento celular. La angiotensina (1-7) actúa como vasodilatador, cardioprotector y antiproliferativo principalmente. Por tanto la importancia del estudio de este heptapéptido ya que funciona como un importante cardioprotector. (14, 21)

Cabe señalar que con este descubrimiento se hace un aporte importante para el uso en el área médica. En la revisión bibliográfica consultada de las áreas involucradas no se encontró información acerca de este heptapéptido, es por ello la importancia de actualizar la información mediante esta revisión.

Esta revisión biblio-hemerográfica, se escogió debido a que la angiotensina 1-7 es un hallazgo reciente e innovador en la cascada bioquímica renina angiotensina aldosterona. Con este trabajo se pretende enriquecer la información que se tiene actualmente adicionando los nuevos mecanismos de acción de este sistema, ya que se ha descubierto que esta cascada no es lineal si no que es mucho más compleja de lo que se había pensado y capaz de generar péptidos biológicamente activos que producen diversas acciones. Médicamente ya sea con la administración de este compuesto ó utilizando inhibidores de la ECA como terapia en las enfermedades cardiovasculares, este descubrimiento es muy importante ya que produce muchas acciones benéficas que iré señalando en el desarrollo de el trabajo principalmente sobre enfermedades cardiovasculares y pulmonares.

2.0. OBJETIVO GENERAL.

Realizar la revisión biblio-hemerográfica de la participación de Angiotensina 1-7 sobre las enfermedades cardiovasculares para resaltar la importancia del sistema renina angiotensina en la regulación de la función cardiaca. Con la finalidad de actualizar la información sobre este tema y conocer la importancia médica de este heptapéptido.

2.1. OBJETIVOS PARTICULARES.

2.1.1. Conocer la participación de angiotensina 1-7 en la función cardiaca y vascular, mediante sus acciones vasodilatadoras y cardioprotectoras.

2.1.2. Describir la participación del Sistema Renina Angiotensina como regulador de la presión arterial y frecuencia cardiaca.

2.1.3 Determinar la importancia de la participación de angiotensina 1-7 como componente del Sistema Renina Angiotensina en las enfermedades cardiovasculares como son el infarto al miocardio, la insuficiencia cardiaca y la hipertensión arterial.

3.0. ANTECEDENTES.

3.1. Corazón.

El corazón pesa entre 200 a 425 gramos y es un poco más grande que una mano cerrada (2). Al final de una vida larga, el corazón de una persona puede haber latido más de 3.500 millones de veces (3). Cada día, el corazón late aproximadamente 100.000 veces, bombeando alrededor de 7.571 litros de sangre (4).

El corazón se encuentra entre los pulmones en el centro del pecho, detrás y levemente a la izquierda del esternón (5). Una membrana de dos capas, denominada “pericardio” envuelve el corazón como una bolsa. La capa externa del pericardio rodea el nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón y está unida a la espina dorsal, al diafragma y a otras partes del cuerpo por medio de ligamentos. La capa interna del pericardio está unida al músculo cardíaco. Una capa de líquido separa las dos capas de la membrana, permitiendo que el corazón se mueva al latir a la vez que permanece unido al cuerpo (43).

3.1.1. Anatomía del corazón.

El sistema cardiovascular, compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos, es el responsable de hacer circular la sangre por el cuerpo para suministrarle oxígeno y nutrientes (3). El corazón es el músculo que bombea sangre con oxígeno y nutrientes a los tejidos del cuerpo a través de los vasos sanguíneos (4). Está formado por: Cuatro cavidades (dos aurículas y dos ventrículos) que reciben la sangre que proviene del cuerpo y la bombean de nuevo hacia él.

- Las aurículas reciben la sangre que vuelve al corazón
- Los ventrículos bombean la sangre del corazón hacia fuera

Los vasos de la sangre, que componen una red de arterias y venas que transportan la sangre por todo el cuerpo.

- Las arterias transportan la sangre desde el corazón hacia los tejidos del cuerpo
- Las venas transportan la sangre de vuelta al corazón

Cuatro válvulas que previenen que la sangre vuelva hacia atrás, cada válvula tiene aletas, llamadas valvas, que permiten el flujo hacia delante e impiden el flujo hacia atrás y un sistema eléctrico del corazón que controla la velocidad de los latidos (6).

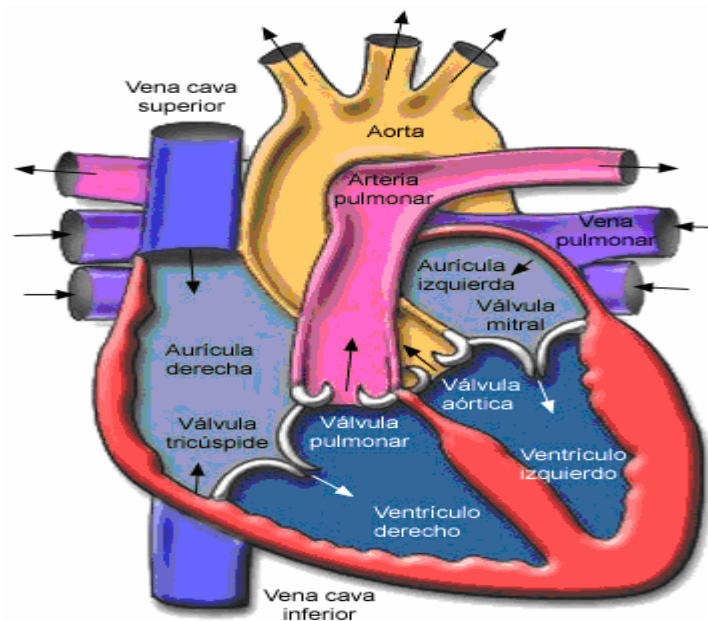


Figura 1. Corazón. Se muestra la anatomía de arterias, válvulas, ventrículos y aurículas del corazón (43).

- La válvula tricúspide: localizada entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho.
- La válvula pulmonar: localizada entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar.
- La válvula mitral: localizada entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo.
- La válvula aórtica: localizada entre el ventrículo izquierdo y la aorta.

A la vez que el músculo del corazón se contrae y se relaja, las válvulas se abren y se cierran, permitiendo, alternativamente, el flujo sanguíneo entre los ventrículos y las aurículas (32).

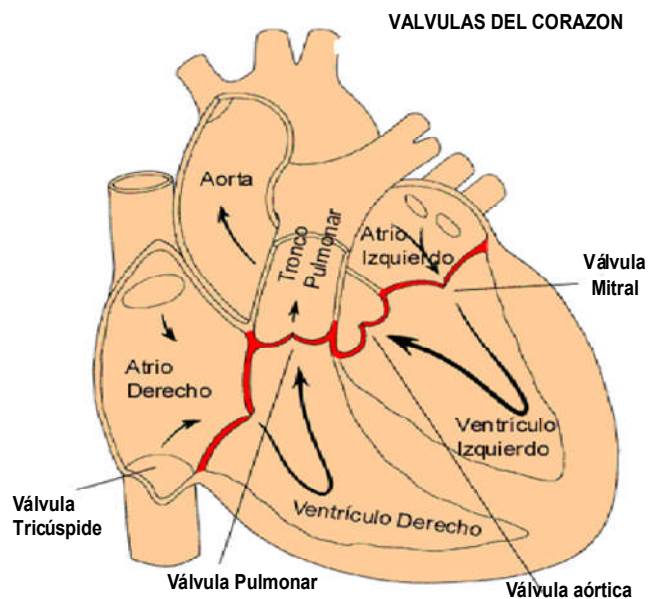


Figura 2. Válvulas del Corazón. Se señalan la localización las válvulas del corazón (32).

3.1.2. Anatomía y función de las arterias coronarias

Las arterias coronarias suministran la sangre al músculo cardiaco. Al igual que los demás tejidos del cuerpo, el músculo cardiaco requiere de un aporte de oxígeno para funcionar y la sangre a la que se ha extraído el oxígeno debe ser reoxigenada.

Las arterias coronarias están formadas por dos arterias principales: Las arterias coronarias derecha e izquierda, y sus dos ramas, la arteria circunfleja y la arteria descendente anterior izquierda.

Las dos arterias coronarias principales son la coronaria izquierda y la coronaria derecha. La arteria coronaria izquierda, que se divide en la rama descendente anterior y circunfleja, lleva la sangre a los ventrículos del corazón y al atrio izquierdo.

La arteria coronaria derecha, que se divide en la rama descendente posterior y marginal, lleva la sangre a los ventrículos del corazón, el atrio derecho y el nódulo sinoatrial (1, 2)

Las dos arterias coronarias principales tienen ramas adicionales para llevar la sangre al músculo cardíaco. Estas incluyen las siguientes: arteria circunfleja, esta sale de la arteria coronaria izquierda rodea el músculo cardíaco y lleva la sangre a la parte posterior del corazón (6). La arteria descendente anterior izquierda se oxigena de la arteria coronaria izquierda y lleva sangre a la parte anterior del corazón.

Dado que las arterias coronarias suministran la sangre al músculo cardíaco, cualquier desorden o enfermedad de una arteria coronaria puede tener graves consecuencias, ya que al disminuir el flujo de nutrientes y de oxígeno que llegan al corazón se puede producir un ataque al corazón o incluso la muerte (28).

La aterosclerosis (la acumulación de placa en el revestimiento interior de una arteria que hace que ésta se estreche) es la forma más frecuente de enfermedad de las arterias coronarias (32).

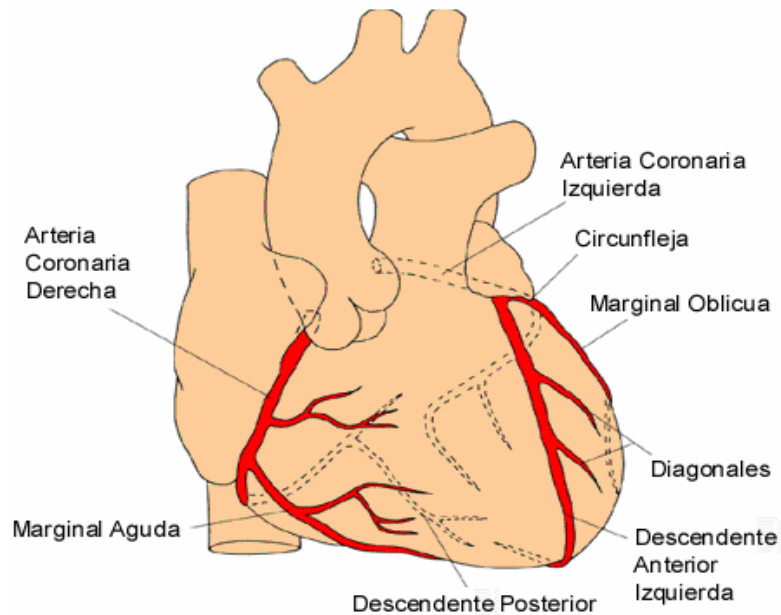


Figura 3. Arterias del Corazón. Se muestran las principales arterias haciendo énfasis en la coronaria izquierda y coronaria derecha (32).

3.2. Circulación.

En la aurícula derecha llega sangre no oxigenada proveniente de todo el organismo, de esta aurícula pasa la sangre al ventrículo derecho por medio de la válvula tricúspide, del ventrículo derecho sale la sangre a través de la válvula sigmoidea pulmonar hacia la arteria pulmonar que se dirige a los pulmones. La sangre después de haberse oxigenado en los pulmones, regresa al corazón a través de cuatro venas pulmonares (dos de cada pulmón), que desembocan en la aurícula izquierda, de aquí pasa la sangre al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. Esta sangre sale del ventrículo durante la contracción del corazón a través de la válvula sigmoidea aórtica, hacia la arteria aorta que la distribuye en todo el cuerpo (1, 2, 30).

Circulación.

Ventrículo derecho → Válvula Pulmonar → Arteria Pulmonar → Pulmones → Venas Pulmonares → Aurícula Izquierda → Válvula Mitral → Ventrículo Izquierdo → Válvula aórtica → Aorta → Circulación sistémica → Venas → Venas Cavas → Aurícula derecha → Válvula tricúspide → Ventrículo derecho (1, 2, 53).

El corazón presenta dos fenómenos:(1, 2, 4)

- Sístole (Contracción de los ventrículos). Se cierran válvulas mitral y tricúspide para que la sangre no regrese a las aurículas y se abre la válvula sigmoidea para que la sangre salga por las arterias
- Diástole (Relajación de ventrículos). Sucede lo contrario se abren las válvulas mitral y tricúspide para llenar los ventrículos y se cierra la sigmoidea para que la sangre no regrese a los ventrículos (4).

La sístole y la diástole constituyen el ciclo cardiaco. El corazón recibe impulsos nerviosos provenientes del sistema nervioso donde lo acelera y lo retarda (2). Estos impulsos llegan a un punto especial del corazón situado en la aurícula derecha. La cantidad de trabajo que ejecuta el corazón es extraordinaria ya que mantiene circulando la sangre por todo el cuerpo (1).

El corazón se encuentra constituido por tres capas o membranas:

- Externa o pericardio. Constituida por tejido fibroso, evita que el corazón se agrande demasiado cada vez que se llena de sangre
- Media o miocardio. Formada por músculo liso involuntario
- Interna o endocardio. Capa lisa para que la sangre no se detenga (6)

Por lo tanto para que la sangre circule existen dos tipos de circulación:

- Circulación mayor. Se inicia en el ventrículo izquierdo y termina en la aurícula derecha. Tiene como función transportar oxígeno y sustancias nutritivas a todo el organismo así como de recoger sustancias de desecho
- Circulación menor. Se inicia en el ventrículo derecho y termina en la aurícula izquierda. Tiene como función conducir la sangre a los pulmones, donde pierde CO₂ y toma el oxígeno (2, 34, 53)

3.3. Mecanismos de contracción muscular (1, 2, 5, 6, 38, 42)

Para conocer estos mecanismos es importante conocer que es una proteína G. Las proteínas G forman una familia de proteínas caracterizadas por la fijación de guanosín trifosfato (GTP) y su posterior hidrólisis a guanosín difosfato (GDP) durante su ciclo funcional a lo cuál deben su nombre, el ligando se une al GPCR (siglas en inglés de receptor celular asociado a proteína G) puesto que se trata de proteínas que están activadas cuando poseen GTP en su estructuras, e inactivas cuando se trata de GDP, la actividad de GTPasa es crucial para su regulación. Las proteínas G grandes o heterotriméricas se sitúan en la membrana plasmática (38). Esta es una proteína que se halla en la membrana celular y que tiene 7 dominios de aminoácidos incluidos en la membrana celular, la proteína G tiene 3 subunidades, la alfa (que es la más importante activa), la beta y la gamma (1).

Las vías de acción de la proteína G son la primera por Adenosín monofosfato (AMP), la proteína G mas Guanosin trifosfato (GTP) estimula a la proteína G estimuladora (Gs), y la segunda por via fosfoinosíticos, la proteína G + GTP, estimula fosfolipasa C, esta actúa sobre Fosfatidil difosfato (PIP_2), libera fosfatidil inositol trifosfato (IP_3) actuando en el retículo sarcoplásmico liberando calcio, el cual se une a la calmodulina. Los receptores asociados a la proteína G son: Gs receptor adrenérgico Beta, estimula adenilcilasa, aumento de AMPc. Gi receptor adrenérgico alfa2 (disminuyen frecuencia cardiaca y contracción del miocardio), muscarínicos m2 (corazón), inhibe adenilcilasa, disminuye AMPc. Gq receptores muscarínicos m1 y m3, estimula fosfolipasa C, libera IP_3 y Diacil glicerol (DAG), desde PIP_2 (2).

La unión a los receptores de la noradrenalina y los vasoconstrictores importantes como son la endotelina, el tromboxano A_2 , la angiotensina II y la vasopresina, estimulan la contracción del músculo liso vascular a través de vías habituales mediadas por la proteína G. La unión de los vasoconstrictores a los receptores activa la proteína G (Gq), la cual estimula la enzima fosfolipasa C (5).

La fosfolipasa C divide en dos la membrana fosfolipídica fosfatidilinositol 1-4-bisfosfato, dando lugar al segundo mensajero inositol 1, 4,5-trifosfato (IP_3) y al diacilglicerol (DAG). El IP_3 abre los canales de Ca^{2+} de la membrana del retículo sarcoplásmico (RS). Esto permite que Ca^{2+} almacenado en grandes concentraciones en el RS, inunde el citoplasma y aumente rápidamente la concentración de calcio ($[Ca^{2+}]_i$). El DAG activa la proteincinasa C (PKC). Los vasoconstrictores pueden también producir despolarización de la membrana a través de diversos mecanismos. Primero, la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico que desencadenan, abre los canales de Ca^{2+} activados por el cloruro en la membrana plasmática. Segundo, los vasoconstrictores pueden producir la despolarización inhibiendo la actividad de los canales de K^+ . Tercero, los vasoconstrictores inducen tanto la despolarización de la membrana, como la entrada de Ca^{2+} en las células del músculo liso vascular, abriendo los canales de receptores bloqueados por cationes que permiten el flujo hacia dentro de los iones de Na^+ y Ca^{2+} . (6)

La cantidad de Ca^{2+} liberada depende de la cantidad almacenada en el retículo sarcoplásmico y en el número de canales de liberación activados y, por tanto de la cantidad de calcio que entra a través del sarcolema si no hay Ca^{2+} externo, no hay contracción. Así pues la fuerza del músculo cardíaco puede ser regulada alterando ya sea la cantidad de Ca^{2+} que entra durante el potencial de acción, y a la cantidad almacenada en el retículo sarcoplásmico.

El alineamiento físico de los filamentos de actina y miosina constituyen el aparato contráctil. La fuerza se genera cuando las cabezas de miosina que sobresalen del filamento grueso se unen a los puntos de la actina para formar puentes cruzados (entrecruzamientos) y arrastran la actina hacia fuera a modo de trinquete, usando ATP unido a la miosina como fuente de energía. Este es el filamento deslizante o mecanismo de puente cruzado de la contracción muscular. En el miocardio, la $[Ca^{2+}]$ controla la formación de entrecruzamientos a través de las proteínas reguladoras tropomiosina y troponina (42).

La tropomiosina es un filamento enrollado que, en reposo, se halla en la hendidura entre las dos cadenas de actina, que forman el delgado filamento en hélice y que cubre la miosina unida a los puntos de la actina (1)

MECANISMOS VASOCONSTRICTORES.

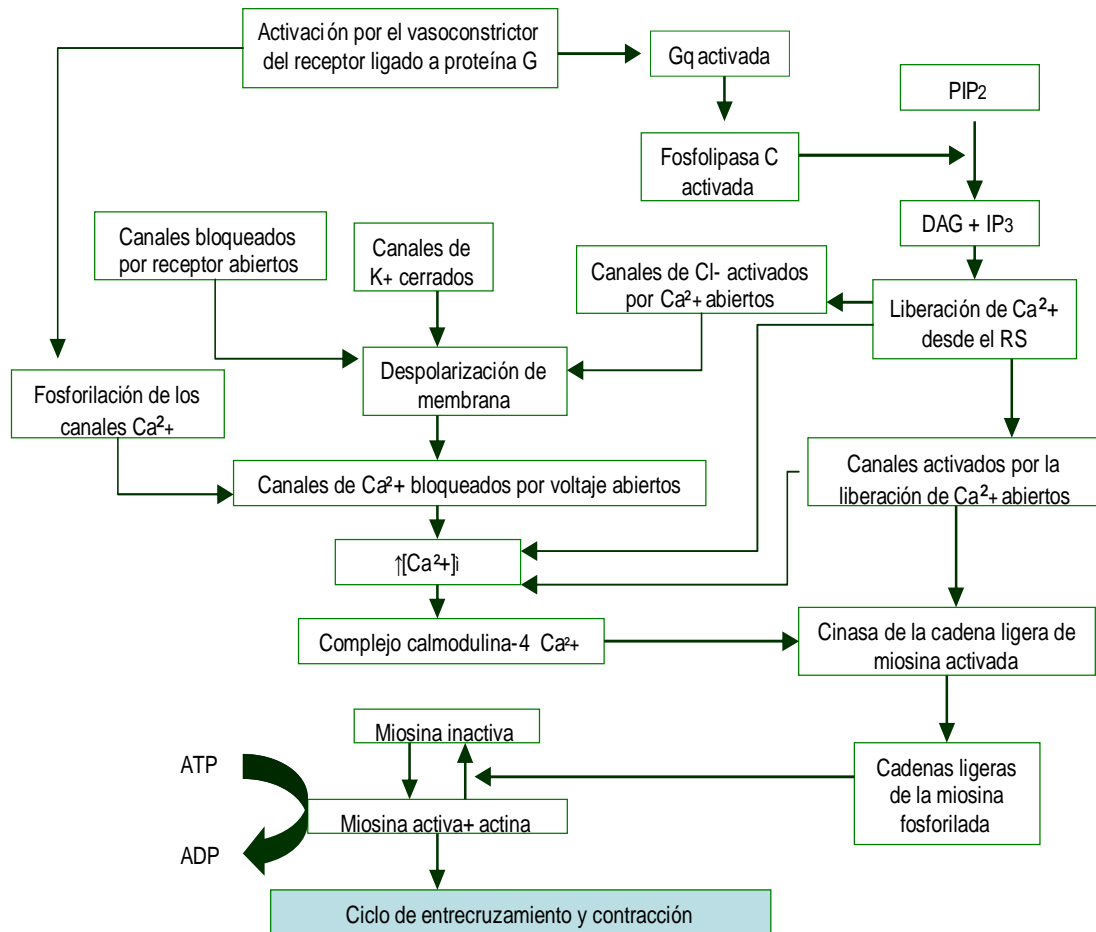


Figura 4. Mecanismos de vasoconstricción (1).

3.4. Mecanismos de relajación muscular (1, 2, 3, 4, 5, 6)

La SERCA se le define como una ATPasa de calcio, ésta introduce calcio al retículo sarcoplásmico. Cuando la $[Ca^{2+}]$ sube por encima del nivel de reposo (~ 100 nM), se activan las bombas de Ca^{2+} dependientes de ATP (ATPasa Ca^{2+} SERCA) en la parte tubular del retículo sarcoplásmico y empiezan a bombear Ca^{2+} desde el citosol de regreso al retículo sarcoplásmico (2).

A medida que el potencial de acción se repolariza y los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje se inactivan este mecanismo reduce la $[\text{Ca}^{2+}]$ a niveles de reposo los iones Ca^{2+} se disocian de la troponina C y el músculo se relaja.

Si no existieran otros mecanismos para eliminar el Ca^{2+} de la célula el almacenamiento de este en el retículo sarcoplásmico aumentaría gradualmente a medida que fuera entrando más Ca^{2+} en cada potencial de acción. El exceso de Ca^{2+} es transportado fuera de la célula por el intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ en el sarcolema (1).

Esto utiliza el gradiente electroquímico de Na^+ hacia dentro como fuente de energía para bombear Ca^{2+} hacia fuera y en este proceso entran los tres iones Na^+ en la célula por cada ión de Ca^{2+} que sale. También existen bombas de $\text{ATPasa}-\text{Ca}^{2+}$ en el sarcolema, pero probablemente son menos importantes, al final el potencial de acción, alrededor del 80% del Ca^{2+} habrá sido introducido de nuevo en el retículo sarcoplásmico y la mayor parte del resto expulsado de la célula. El restante es bombeado lentamente hacia fuera durante la diástole (3). Un aumento de Ca^{2+} citosólico aumenta la unión de Ca^{2+} a una proteína llamada calmodulina. El complejo Ca^{2+} - Calmodulina activa a su vez a la miosina de cadena ligera cinasa con fosforilación resultante de la cadena ligera de la miosina, esta fosforilación favorece la interacción entre actina y miosina y la contracción del músculo liso, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} inhiben los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en el músculo liso vascular a concentraciones mucho más reducidas que las necesarias para interferir en la liberación de Ca^{2+} intracelular o para bloquear canales de Ca^{2+} (5).

Todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} relajan el músculo liso arterial, pero tienen poco efecto sobre casi todos los lechos venosos, de ahí que no afecten mucho la precarga cardiaca.

La mayoría de los vasodilatadores que actúan sobre las células del músculo liso provocan relajación activando los sistemas del segundo mensajero bien sea del GMP cíclico (Ej.

óxido nítrico, AMP) o bien el AMPc (Ej. adenosina, prostaciclina, agonistas de los receptores β).

Ambos segundos mensajeros activan las cinasas, las cuales actúan por fosforilación de conjuntos superpuestos de proteína celulares. El GMPc activa la proteincinasa dependiente del GMPc (PKG) produce relajación (6).

Sin embargo, se ha descrito que el PKG causa hiperpolarización mediante la activación de los canales de K^+ y esto estimula tanto el secuestro como la extrusión de Ca^{2+} a través de la activación de la SERCA.(1, 2, 6)

El AMPc (proteincinasa A o PKA), si bien se ha demostrado que los niveles elevados de AMPc estimulan la PKG. Se cree que la PKA causa relajación de la célula del músculo liso por disminución de la $[Ca^{2+}]$ (1).

Existen pruebas de que lo hace mediante la estimulación de SERCA y abriendo los canales de K^+ sensibles a ATP (K_{ATP}) y activados por el Ca^{2+} (BK) esto produce una hiperpolarización de la membrana que inhibe el flujo hacia el interior del Ca^{2+} desconectando los canales de Ca^{2+} bloqueados por voltaje, una fracción de los cuales permanece abierta incluso durante el potencial de membrana en reposo. Además, la hiperpolarización inhibe la actividad de la fosfolipasa C, reduciendo así la producción de IP_3 . La PKA también puede fosforilar la MLCK, inhibiendo así su actividad. Sin embargo, se discute la contribución de este mecanismo a la relajación en condiciones fisiológicas(1,3).

MECANISMOS DE VASODILATACION

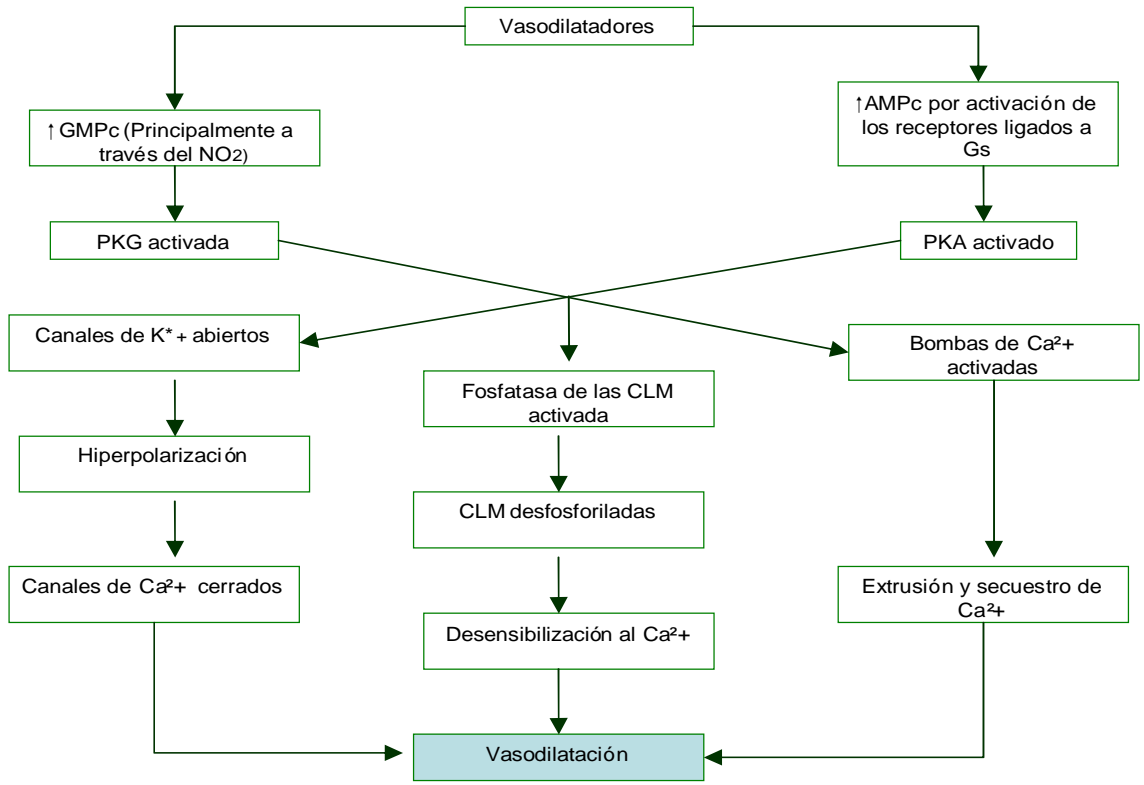


Figura 5. Mecanismos de vasodilatación (1).

3.5. Factores de riesgo cardiovascular para hipertensión arterial, infarto al miocardio e insuficiencia cardiaca (1, 2, 3, 4, 5, 6, 31).

Los factores de riesgo cardiovascular son procesos o actividades que aumentan la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo actúan habitualmente como causas o promotores de la enfermedad. En algunos casos son también indicadores de que ya existe una enfermedad cardiovascular subclínica es decir asintomática (1).

Los factores de riesgo pueden ser fijos o modificables, los fijos son la edad, el sexo masculino y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Los factores de riesgo modificables son el hábito de fumar, las dislipemias, la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad y la inactividad física estas pueden suprimirse o reducirse mediante el cambio del estilo de vida (3).

La hipertensión crónica provoca cambios en las arterias similares a los que produce el envejecimiento. Entre ellos se encuentra la lesión endotelial y la arteriosclerosis, con el engrosamiento y aumento del contenido del tejido conjuntivo en la pared arterial, lo que disminuye la distensibilidad de las arterias. Estos efectos sobre la estructura vascular, al combinarse con la elevación de la presión arterial, provocan arteriosclerosis, cardiopatía coronaria, hipertrofia ventricular izquierda y lesión renal. La hipertensión es, un importante factor de riesgo de infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, accidentes isquémicos cerebrales e insuficiencia renal (31).

Las enfermedades cardiovasculares se producen cuando confluyen un número suficiente de factores desencadenantes o factores de riesgo, existen datos epidemiológicos de estudios en todo el mundo que han identificado constantemente valores de lípidos en la sangre y ciertos factores ambientales en particular dietéticos, que caracterizan a las poblaciones con frecuencia alta en enfermedades cardiovasculares. (2,4)

Los factores de riesgo que afectan el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se pueden clasificar en diferentes categorías en función de si son modificables o no y de la forma en que contribuyen a la desaparición de la enfermedad cardiovascular (5).

1. Factores personales no modificables (1, 4, 6,31, 42, 73)

- **Sexo.** El sexo masculino tiene más probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares ya que el sexo femenino presenta el efecto de los estrógenos como antioxidantes, descenso del colesterol de baja densidad (LDL), aumento del colesterol de alta densidad (HDL), estimulación de la actividad de la óxido nítrico sintetasa, vasodilatación y aumento de la producción de plasminógeno (1,4)
- **Edad.** La edad es un factor de riesgo ya que las mujeres de mediana edad tienen muchas menos probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares en comparación a los hombres que desarrollan la enfermedad entre los 20 y los 74 años, esta diferencia se acorta después de la menopausia por efecto de los estrógenos (1,42)
- **Herencia o antecedentes familiares.** Numerosas encuestas epidemiológicas han establecido que existe una predisposición familiar a padecer enfermedades cardiovasculares, la causa de esto es que estos factores tienen una base genética multifactorial (se deben a múltiples genes anormales que interactúan con las influencias del medio (1, 6)

2. Factores de riesgo que pueden corregirse

Directos: Son aquellos que intervienen de una forma directa en los procesos de desarrollo en la enfermedad cardiovascular. (1)

- **Niveles de colesterol total y LDL elevados.** Las lipoproteínas son partículas transportadas por la sangre que contienen colesterol y otros lípidos, su función es transportar lípidos entre el intestino, el hígado y otros órganos, las lipoproteínas de baja densidad se asocian a niveles plasmáticos de colesterol total elevado puesto que contienen el 70% del colesterol plasmático, estas también desempeñan un papel fundamental en la aparición de arteriosclerosis (1,31)

- **Niveles de HDL bajos.** El colesterol de alta densidad está relacionado con la eliminación del colesterol de los tejidos corporales, los niveles bajos de este se relacionan a menudo con cifras altas de triglicéridos plasmáticos también relacionados con enfermedad cardiovascular (1, 73)
- **Tabaquismo.** Este provoca enfermedad cardiovascular por descenso del colesterol de alta densidad, aumento de la coagulabilidad sanguínea y lesión del endotelio lo que produce y promueve la arteriosclerosis. Además la nicotina causa estimulación cardíaca y reducción de la capacidad del transporte de oxígeno por la sangre que está mediada por el monóxido de carbono (1,6)
- **Hipertensión.** Definida como una presión arterial superior a 140/90 mm Hg. La hipertensión provoca aterogénesis, probablemente al lesionar el endotelio y causar otros efectos nocivos sobre las paredes grandes de las arterias. La hipertensión lesiona los vasos cerebrales y renales, lo que aumenta el riesgo de insuficiencia renal. El aumento en el trabajo cardíaco por la hipertensión arterial provoca un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo y esta causa lesiones cardiovasculares más graves, la hipertrofia ventricular predispone al miocardio a sufrir arritmias e isquemia y contribuye de forma importante a la insuficiencia cardíaca, el infarto al miocardio y a la muerte súbita (1,4,6).
- **Diabetes.** Esta causa lesiones progresivas de la microvascularización y de las arterias de mayor calibre, un 75 % de los diabéticos fallecen por enfermedad cardiovascular ya que presentan lesiones endoteliales y niveles elevados de colesterol de baja densidad, ambos efectos pueden ser el resultado de la hiperglucemia, así mismo, la coagulabilidad sanguínea está aumentada a causa del inhibidor del activador de plasminógeno PAI-1 y de la mayor agregabilidad plaquetaria (1, 31, 42).
- **Tipo de alimentación.** Dietas ricas en carbohidratos y grasas contribuyen al desarrollo de enfermedad cardiovascular (1).

Indirectos: Son aquellos que se han relacionado a través de estudios epidemiológicos o clínicos con la incidencia de enfermedades cardiovasculares pero que no intervienen directamente en la génesis de la enfermedad cardiovascular, sino a través de otros factores de riesgo directos.

- **Obesidad.** Una buena forma física disminuye a la mitad la mortalidad por enfermedad cardiovascular
- **Sedentarismo.** Promueve la enfermedad por múltiples mecanismos asociada a niveles de colesterol de alta bajos a aumento en la presión arterial
- **Estrés.** Por el aumento en el ritmo cardiaco que da como resultado arritmias cardiacas, hipertensión arterial e infarto al miocardio (1, 6, 73)

3. Circunstancias especiales

- Haber padecido anteriormente un accidente cardiovascular.
- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Apnea del sueño (1,4)

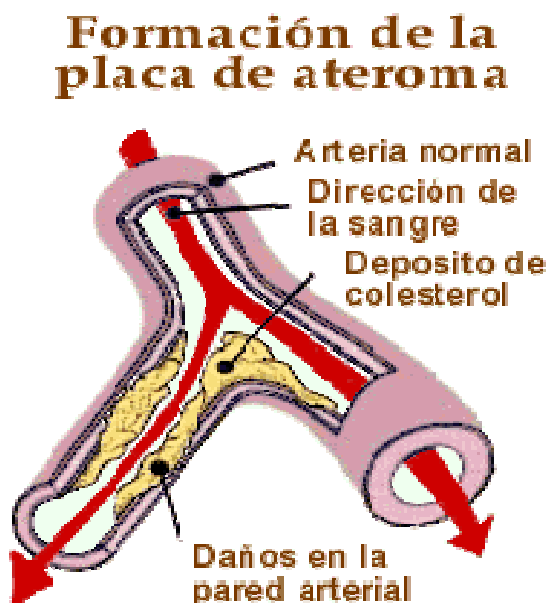


Figura 6. Formación de la placa de ateroma. Se muestra un depósito de colesterol el cuál provoca daño en la pared arterial y por consiguiente la disminución del flujo sanguíneo (42).

3.6. Presión arterial (1, 2, 4, 6, 35).

Cada vez que late el corazón impulsa sangre que transporta oxígeno y nutrientes, a través de los kilómetros de arterias y venas del organismo. La presión arterial es la fuerza ejercida por la sangre contra las paredes de las arterias (4).

Todo el mundo ha de tener cierto grado de presión arterial para que la sangre llegue a los órganos y músculos del organismo. La presión arterial se expresa mediante un par de valores 120/80 que es el valor más frecuentemente encontrado en la población sana. Esto es así porque la presión que la sangre ejerce sobre las arterias no es siempre la misma. Se alcanza la máxima presión cuando el corazón bombea. Entre latidos cuando el corazón está en reposo, la presión desciende a su nivel más bajo (2).

Tanto la presión máxima como la mínima son importantes y por esto la medición tiene siempre dos componentes. Los médicos llaman "presión sistólica" a la cifra más alta y "presión diastólica" a la más baja. La presión arterial se mide en milímetros de mercurio (6).

La elevación de la presión arterial sistémica puede ser también debida a un aumento en la resistencia vascular o aumento del volumen minuto cardíaco. Dado que generalmente el volumen minuto cardíaco se mantiene normal durante un tiempo prolongado, luego de haberse instalado la hipertensión, la causa principal del aumento sostenido de la presión sanguínea se debe al aumento de la resistencia vascular sistémica. Este aumento sostenido de la resistencia podría provenir de una vasoconstricción excesiva y/o de anomalías estructurales de las arteriolas (4,6).

Por lo común no se conoce la base de esta vasoconstricción general. En efecto la hipertensión no es un trastorno aislado sino que puede parecerse a la elevación de la temperatura del cuerpo porque indica la presencia de diversos procesos patógenos.

El estímulo inicial podría ser la vasoconstricción excesiva, el aumento de volumen intravascular, o la reducción de la distensibilidad vascular (35).

Únicamente en alrededor del 5% de los casos es posible hallar la causa exacta de la presión sanguínea elevada. En resumen, la elevación crónica de la presión sanguínea puede ser consecuencia de un amplio espectro de procesos patógenos que comprenden a todos los sistemas orgánicos que inciden en el control de la presión sanguínea.

En especial el riñón, que controla el volumen sanguíneo circulatorio, el sistema nervioso central, así como el sistema autónomo simpático periférico que regula el tono vasomotor, desempeñan papeles predominantes y vinculados entre si en la hipertensión crónica (1, 4).

3.7. Hipertensión arterial (1, 6, 7, 59).

La presión arterial alta es la presión arterial elevada sin causa conocida (59). Las medidas de presión arterial son leídas en dos números (7). El número más alto es la presión sistólica, el número más bajo se conoce como presión diastólica. La presión sistólica normal es de 120 mm Hg o menor y la diastólica es de 80 mm Hg o menor (1, 6).

PRESION (mmHg)	PRESION SISTOLICA (mmHg)	PRESION DIASTOLICA (mmHg)
NORMAL	120	< 80
PRE HIPERTENSION	120 - 139	80 – 89
HIPERTENSION ESTADIO 1	140 - 159	90 – 99
HIPERTENSION ESTADIO 2	> 160	> 100

Tabla 1. Hipertensión arterial. Nueva clasificación del JNC VII (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) (73)

Estos pacientes necesitan seguimiento médico y cambios en su modo de vida. La presión arterial alta pone tensión en el corazón, pulmones, cerebro, riñones y vasos sanguíneos. Con el tiempo, la presión arterial alta puede dañar estos órganos y tejidos (38).

Por definición, la causa esencial de la hipertensión es desconocida. La presión arterial alta generalmente no causa síntomas. Sus órganos y tejidos pueden ser dañados por ella sin que sienta algún síntoma. Ocasionalmente, si la presión arterial alcanza niveles extremos, puede experimentar los síntomas de (35)

- Dolor de cabeza
- Visión doble o borrosa
- Dolor abdominal
- Dolor en el pecho
- Falta de aliento
- Mareos

La presión arterial alta con frecuencia es diagnosticada durante la visita al doctor, el flujo sanguíneo es medido utilizando un aparato alrededor del brazo llamado esfigmomanómetro. Si la lectura es una presión arterial alta, se le pedirá que regrese para tomarle la presión en repetidas ocasiones. Si tiene dos o más visitas con lecturas por arriba de 140/90, se le diagnosticará presión arterial alta (43, 46)

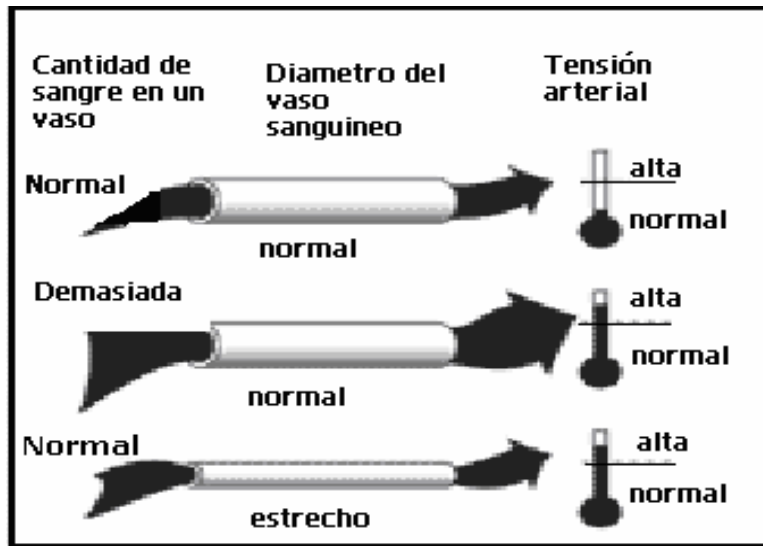


Figura 7. Tensión Arterial. Se muestra la relación de la tensión arterial en base a la cantidad de sangre y el diámetro del vaso sanguíneo (46)

3.8. Infarto al miocardio (1, 6, 10, 20, 25,48,49).

Las arterias son las encargadas de distribuir la sangre (que transporta oxígeno y nutrientes y retira productos de deshecho) por todo el organismo (10).

Las arterias coronarias cumplen esa función en el corazón, asegurando así su adecuado funcionamiento (1).

Si por alguna causa se generara una obstrucción transitoria al flujo de sangre por una arteria coronaria, la región afectada no recibirá el oxígeno y nutrientes necesarios, y tampoco tendrá la posibilidad de eliminar las sustancias de desecho (20). Esta situación desencadena un sufrimiento de la zona afectada del corazón, que determinará la contracción inadecuada y se traducirá en dolor de pecho y otros síntomas (25). Si el fenómeno oclusivo es transitorio (de hasta 30 minutos) el proceso es reversible y podría reestablecerse el normal funcionamiento del corazón, con desaparición de los síntomas (1,6)

Si el fenómeno oclusivo persiste, el proceso progresaría a la muerte de esa región del corazón, con la obvia detención de la capacidad de contraerse en forma definitiva. Este fenómeno en términos médicos se denomina Infarto Agudo de Miocardio (o IAM). (48, 49).

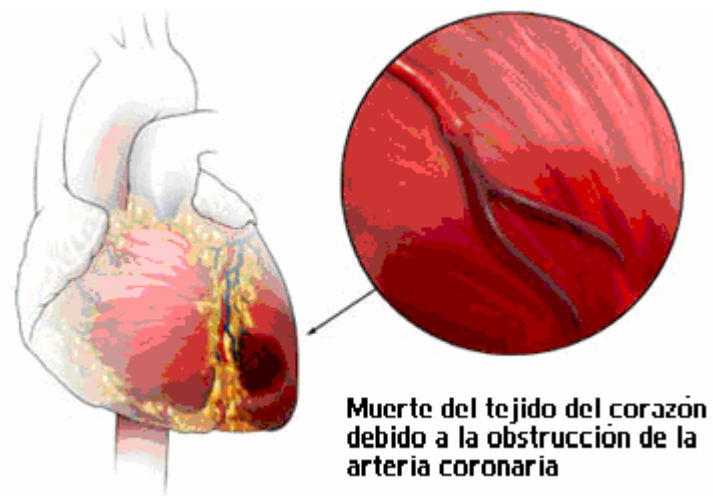


Figura 8. Infarto al Miocardio. Se muestra la muerte del tejido del corazón debido a la obstrucción de la arteria coronaria produciendo infarto miocárdico (49)

La aterosclerosis es una enfermedad que puede agredir a todas las arterias del organismo, es provocada por múltiples factores y generalmente comienza en la niñez. Se caracteriza por la aparición de depósitos de grasas (lípidos) y tejido fibroso en las paredes de las arterias. Este acumulo de material graso en primera instancia se encuentra rodeado de una cubierta de células llamadas endoteliales, que la aíslan de la corriente sanguínea (49)

Este complejo se denomina placa arteriosclerótica. Distintos factores interactúan directamente en la pared arterial y en el contenido de grasas del organismo, predisponiendo a la aceleración del proceso de obstrucción coronaria. Los factores más importantes que predisponen a padecer de una Enfermedad Coronaria son la Hipertensión Arterial, Diabetes, Colesterol aumentado y Tabaquismo, así como el sedentarismo, el sobrepeso, el estrés (6).

Cuando por determinadas circunstancias está cubierta se rompe, el contenido graso entra en contacto con la sangre que reacciona produciendo un coágulo, el cual dependiendo del tamaño, puede llegar a ocluir a la arteria con la consiguiente obstrucción de la circulación del flujo (10).

Este fenómeno se denomina Rotura de Placa, fenómeno que en muchos casos puede desencadenar un IAM. (Esquema de diferentes etapas de evolución de una placa arteriosclerótica) (48. 49).

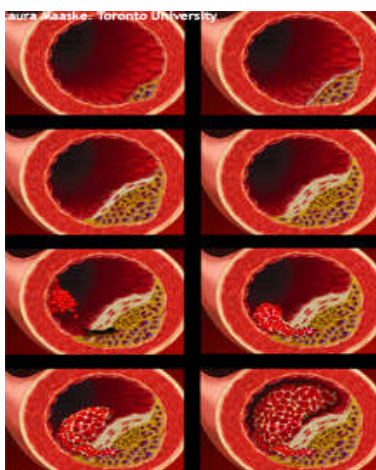


FIGURA 9. Etapas de Evolución de la placa arteriosclerótica. Pasos de la formación de la placa arteriosclerótica, debido a la acumulación de grasa el paso de la sangre se ve afectado ó interrumpido (40)

3.9. Insuficiencia cardiaca.

Cuando el corazón se halla en insuficiencia no puede cumplir con sus obligaciones como bomba, y desciende el volumen minuto cardiaco o se eleva la presión venosa (Las presiones de llenado ventricular están elevadas, ya sea la auricular izquierda y presión venosa pulmonar o la aurícula derecha y presión venosa sistémica, o ambas) (35). En los primeros estadios de la insuficiencia cardiaca algunos mecanismos pueden compensar la anomalía cardiaca básica y servir para mantenerse el volumen minuto cardiaco y las presiones de llenado dentro de los límites normales. En este periodo la insuficiencia cardiaca leve puede definirse así elevación anormal de la presión venosa (izquierda o derecha), durante el ejercicio (u otro tipo de tensión), o falta de elevación normal de volumen por minuto cardiaco durante el ejercicio o ambas circunstancias. (6, 21).

En estados mas avanzados de insuficiencia cardiaca los mecanismos compensatorios resultan inadecuados y entonces la insuficiencia cardiaca grave puede definirse como la elevación de las presiones venosas, reducción del volumen minuto cardiaco, o ambas, en estado de reposo (44).

La insuficiencia cardiaca que se caracteriza por volumen minuto cardiaco reducido se denomina insuficiencia cardiaca anterógrada, mientras que la insuficiencia cardiaca por la elevación de la presión venosa se denomina insuficiencia cardiaca retrógrada, no obstante a menudo se producían simultáneamente ambos efectos. Muchos factores pueden provocar insuficiencia cardiaca en su función de bombeo y puede ser consecuencia de la conducción eléctrica anormal, por ejemplo el bloqueo cardiaco prolongado con una frecuencia cardiaca muy lenta y gran volumen sistólico puede provocar un agrandamiento del corazón y consecuentemente insuficiencia cardiaca. La enfermedad arterosclerotica de las arterias coronarias puede producir infarto del miocardio con insuficiencia cardiaca. Varios tipos de deformaciones valvulares pueden llevar a la insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca se debe generalmente a un trastorno en la capacidad de contracción del corazón (insuficiencia cardiaca sistólica), aunque en ocasiones, esta provocada por una deficiente relajación, y por tanto un llenado inadecuado (insuficiencia cardiaca diastólica), la alteración puede afectar al ventrículo izquierdo, el encargado de mantener la circulación sistémica ó mayor (insuficiencia cardiaca izquierda), al derecho, responsable de la circulación pulmonar ó menor (insuficiencia cardiaca derecha) o ambos (insuficiencia cardiaca mixta) (21, 26, 23, 48, 52).

Insuficiencia cardiaca izquierda. Los síntomas que caracterizan al paciente con falla contráctil del ventrículo izquierdo son la fatigabilidad (bajo gasto sistémico), la disnea, condicionada por el aumento de volumen y presión diastólica del ventrículo izquierdo, que se opone al vaciamiento de la aurícula izquierda, lo cual a su vez incrementa la presión venosa pulmonar y la de los capilares pulmonares (hipertensión venocapilar) con un trastorno consecutivo de la hematosis. El grado de disnea está en relación con el grado de

falla contráctil, ya que el corazón levemente insuficiente puede condicionar disnea de grandes o medianos esfuerzos.

Insuficiencia cardiaca derecha. La falla del ventrículo derecho se manifiesta por disminución del gasto del ventrículo derecho, lo cual se traduce clínicamente por fatigabilidad e hipotensión arterial sistémica (ingurgitación yugular, hepatomegalia congestiva, derrames pleurales, ascitis y edema de miembros inferiores) (52).

La hepatomegalia causa un dolor sordo en el cuadrante superior derecho.

En la insuficiencia del ventrículo derecho (debida a la elevación de la presión en la arteria pulmonar), se eleva eventualmente la presión venosa en las venas sistémicas y si el aumento es bastante grave puede producirse el paso del líquido de los capilares hacia los espacios extravasculares donde se acumula (edema) en regiones que se encuentran en posición pendiente como las piernas, puede seguir a ello la hipertrofia del hígado con la posible extravasación de líquido al abdomen (ascitis). Este estadio de insuficiencia circulatoria se denomina insuficiencia cardiaca congestiva. (48, 51).

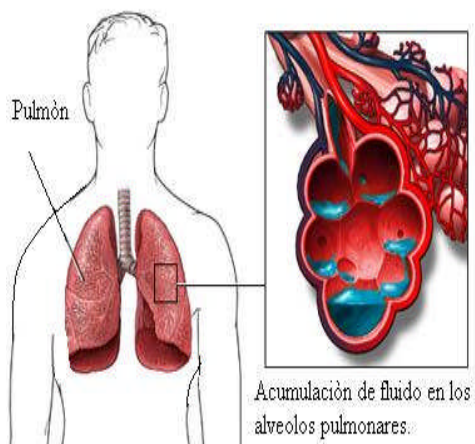


Figura 10. Edema Pulmonar. La elevación de la presión auricular izquierda y la presión venosa pulmonar por detrás del corazón izquierdo insuficiente produce edema perivascular y congestión de los pulmones que aumentan su rigidez con la consiguiente disnea, si esta elevación de la presión es grave, la extravasación del líquido va directamente a los espacios aéreos pulmonares provocando dificultad respiratoria y alteraciones del intercambio de oxígeno (26)

3.10. Incidencia de las enfermedades cardiovasculares.

En México una de cada nueve muertes es consecuencia de alguna de las afecciones isquémicas del corazón, las cuales en su conjunto constituyen la segunda causa de mortalidad en el país, así se señala en el Informe Salud México 2001-2005.

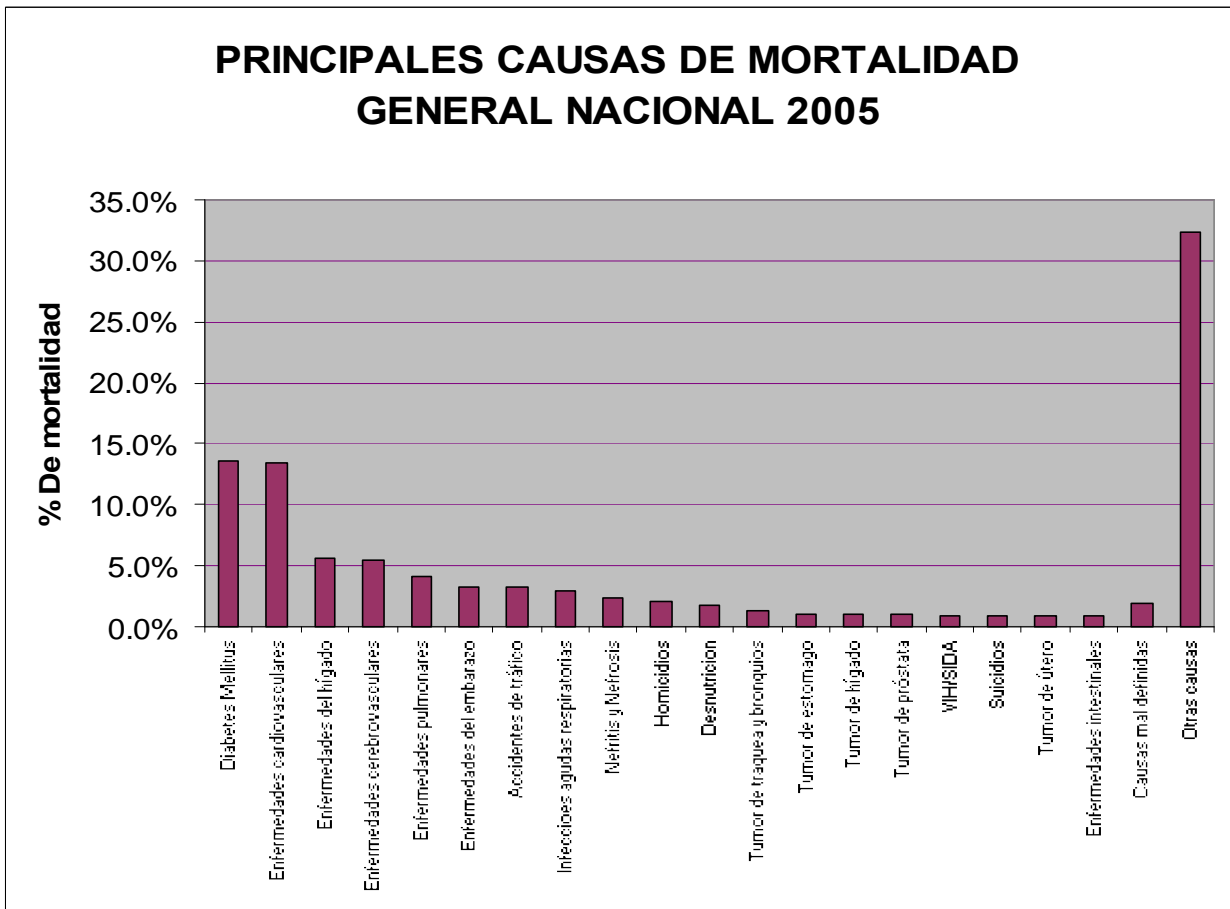
Asimismo, se precisa que en durante este periodo, las tazas estandarizadas de mortalidad por estos padecimientos muestran una tendencia estable, con un incremento de 1% en hombres y una reducción de 2% en mujeres. Las enfermedades cardiovasculares son y seguirán siendo en México la primera causa de decesos, un problema que aumentará en los próximos 20 años, aseguró Sergio Travethan del Instituto Nacional de Cardiología. Se estima que en la actualidad 33 millones de mexicanos de entre 20 y 69 años padecen hipertensión arterial, aunque más de la mitad de los mismos desconoce que la padece (45)

Durante un encuentro realizado en ocasión del día mundial del corazón, celebrando la víspera en más de 100 naciones, el experto resalto que la problemática va mucho más lejos, pues de quien se saben hipertensos, menos de la mitad llevan un tratamiento adecuado. Así mismo destaco que de ellos, únicamente el 20% esta protegido las 24 horas. Es importante contextualizar no sólo la necesidad de detección de la hipertensión también su adecuado control y la protección del daño a los órganos blanco (corazón, riñón cerebro).

Mundialmente, las principales causas de muerte en el 2030 serán, por orden de importancia, las enfermedades cardiovasculares, los infartos cerebrales, el Sida y las afecciones ligadas a obstrucciones pulmonares, consecuencia del consumo del tabaco. En América latina, las proyecciones que se presentan en el estudio señalan que las enfermedades cardiovasculares seguirán siendo la primera causa de muerte y aumentaran del 11 % de hoy a un 13 % en el 2030 (18,37, 45)

CAUSAS DE MORTALIDAD	% DE MUERTE
Diabetes Mellitus	13.6
Enfermedades cardiovasculares	13.4
Enfermedades del hígado	5.6
Enfermedades cerebrovasculares	5.5
Enfermedades pulmonares	4.1
Enfermedades del embarazo	3.3
Accidentes de tráfico	3.2
Infecciones agudas respiratorias	3.0
Nefritis y Nefrosis	2.3
Homicidios	2.0
Desnutrición	1.7
Tumor de traquea y bronquios	1.4
Tumor de estomago	1.1
Tumor de hígado	1.0
Tumor de próstata	1.0
VIH/SIDA	0.9
Suicidios	0.9
Tumor de útero	0.9
Enfermedades intestinales	0.9
Causas mal definidas	1.9
Otras causas	32.4
TOTAL	100

Tabla 2. Causas de la mortalidad en al año 2005. Principales causas de muerte en el 2005, elaborado a partir de la base de datos de defunciones INEGI/Secretaria de Salud. Dirección General de información en Salud CONAPO, 2002. Proyecciones de la población de México, 2000- 2005



Gráfica 1. Causas de mortalidad en al año 2005. Principales causas de muerte en el 2005, elaborado a partir de la base de datos de defunciones INEGI/Secretaria de Salud. Dirección General de información en Salud CONAPO, 2002. Proyecciones de la población de México, 2000- 2005

3.11. Gasto cardiaco (6, 38, 40, 41).

Es el volumen de sangre bombeado por el corazón por minuto, es decir el volumen latido por la frecuencia cardiaca (6). En un ser humano normal de 70 Kg., el gasto cardiaco en reposo es de alrededor de 5ml/min., pero durante un ejercicio duro puede aumentar hasta los 25 ml/min. El gasto cardiaco varia en función del grado de actividad, metabolismo corporal, edad, tamaño del cuerpo entre otros. La regulación del gasto cardiaco depende de dos factores (38).

1.- Intrínsecos: propios del aparato cardiovascular

- Ley de Frank Starling
- Retorno venoso
- Precarga
- Postcarga

Ley de Frank Starling. La capacidad intrínseca del corazón para adaptarse a las cargas variables de la sangre que le llega recibe el nombre de mecanismo de Frank Starling cuanto más se llenan los ventrículos en la diástole mayor es el volumen de sangre expulsado durante la sístole y mayor la fuerza de contracción, el aumento del llenado sistólico distiende las fibras del músculo cardiaco y ese incremento produce una contracción más fuerte, siempre dentro de los límites fisiológicos, este mecanismo se le denomina ley de Frank Starling ó de autorregulación hererométrica (40,41).

Retorno Venoso. Uno de los principales factores que rigen el volumen de sangre impulsado por el corazón cada minuto es el retorno venoso, y es la cantidad de sangre que fluye desde las venas hacia la aurícula derecha cada minuto. Retorno venoso y gasto cardiaco son equivalentes en condiciones fisiológicas. (40,41)

Precarga. Es cuando los ventrículos comienzan a llenarse de sangre procedente de las aurículas (diástole ventricular), cuando se abren las válvulas auriculoventriculares (mitral y tricúspidea), el volumen en los ventrículos aumenta progresivamente hasta que la presión en los mismos excede a la presión auricular (40,41).

Al final de la diástole ventricular todavía no se han cerrado las válvulas auriculoventriculares y por tanto la presión en las aurículas y los ventrículos es la misma y esta presión equivale a la precarga.

Postcarga. Es la resistencia que debe vencer el miocardio una vez que se ha iniciado la contracción de las fibras musculares del ventrículo izquierdo ó lo que es lo mismo resistencia que debe ser vencida durante la contracción ventricular para poder abrir la válvula aórtica y expulsar sangre hacia la arteria aorta. Esta resistencia es fundamentalmente la presión arterial, por lo que se dice que la postcarga en el ventrículo izquierdo equivale a la presión diastólica en la aorta. Lo mismo ocurre en el ventrículo derecho, por tanto la postcarga en el mismo equivale a la presión pulmonar (40,41).

2.- Extrínsecos: Sistema nervioso autónomo ó vegetativo

Influencia del sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso autónomo proporciona un mecanismo externo de regulación del gasto cardiaco, siendo primordial el control de la presión sanguínea (1). La administración de adrenalina provoca un incremento de la frecuencia cardiaca y de la fuerza de contracción, con lo que la curva de la función ventricular se desvía hacia arriba (54). Un cambio en la capacidad del músculo cardiaco para generar fuerza sin ningún cambio en la longitud se denomina cambio en la contractilidad (3). Los agentes que modifican la contractilidad se conocen como agentes inotrópicos o ionótopos. Los ionótopos positivos aumentan la contractilidad; entre ellos se encuentra el neurotransmisor noradrenalina. Los ionótopos negativos disminuyen la fuerza, provocando también un aumento de la acidez. Obsérvese que la estimulación parasimpática no disminuye la contractilidad. Los efectos del sistema nervioso autónomo en la frecuencia cardiaca y en la contractilidad (4, 5).

CONTROL DE GASTO CARDIACO



Figura 11. Control de Gasto Cardíaco. La precarga es la presión de llenado del corazón derecho regulado por el sistema nervioso simpático, y la postcarga es la resistencia al flujo de salida desde el ventrículo izquierdo regulado por el sistema nervioso parasimpático. (54)

3.12. Regulación del tono vascular

La regulación del tono vascular se lleva a cabo por el Sistema nervioso autónomo (simpático) y por el Sistema Renina Angiotensina, Sistema bradicinina (óxido nítrico), los cuales se describen a continuación (6).

3.13. Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo juega un papel central en la regulación de la función cardiovascular permite a los órganos responder rápidamente y en forma eficiente a los requerimientos cambiantes (33).

El sistema consiste en dos divisiones principales el parasimpático y el simpático. El sistema nervioso autónomo proporciona un mecanismo externo de regulación del gasto cardíaco, siendo primordial el control de la presión sanguínea. La estimulación simpática o la administración de la adrenalina provocan un incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción (60).

Un cambio en la capacidad del músculo cardíaco para generar fuerza sin ningún cambio en la longitud se denomina cambio en la contractilidad. Los agentes que modifican la contractilidad, se conocen como agentes ionotrópicos o ionótopos. (6, 10). Los ionótopos positivos aumentan la contractilidad del músculo cardíaco y por tanto el gasto cardíaco, en todos ellos el efecto ionotrópico es el resultado del aumento de la concentración de calcio citoplásmico, que a su vez favorece la contractilidad del músculo del corazón; entre ellos se encuentra el neurotransmisor noradrenalina (51). Los ionótopos negativos disminuyen la fuerza, provocando también un aumento de la acidez. Obsérvese que la estimulación parasimpática no disminuye la contractilidad. Los nervios autónomos están formados por fibras eferentes que abandonan el sistema nervioso central, excepto aquellas que inervan el músculo esquelético (52). Existen fibras autonómicas aferentes, que transmiten información desde la periferia del sistema nervioso central, encargándose de transmitir la sensación visceral y la regulación de reflejos vasomotores y respiratorios, por ejemplo los barorreceptores y quimiorreceptores del seno carotideo y arco aórtico que son muy importantes en el control del ritmo cardíaco, presión sanguínea y movimientos respiratorios (6, 55)

También el sistema nervioso autónomo funciona a través de reflejos viscerales, es decir, las señales sensoriales que entran en los ganglios autónomos, la medula espinal, el tallo cerebral o el hipotálamo pueden originar respuestas reflejas adecuadas que son devueltas a los órganos correspondientes, mientras que reflejos mas complejos son controlados por centros autonómicos superiores en el sistema nervioso central, principalmente hipotálamo.

El sistema nervioso autónomo se divide en:

- Sistema simpático. La noradrenalina como neurotransmisor, y lo constituye una cadena de ganglios. Esta implicado con actividades que requieren gasto de energía. También es llamado sistema adrenérgico o noradrenérgico.
- Sistema parasimpático. Lo forman los ganglios aislados y la acetilcolina es el neurotransmisor encargado de almacenar y conservar la energía. Es llamado también sistema colinérgico (1, 2, 3).

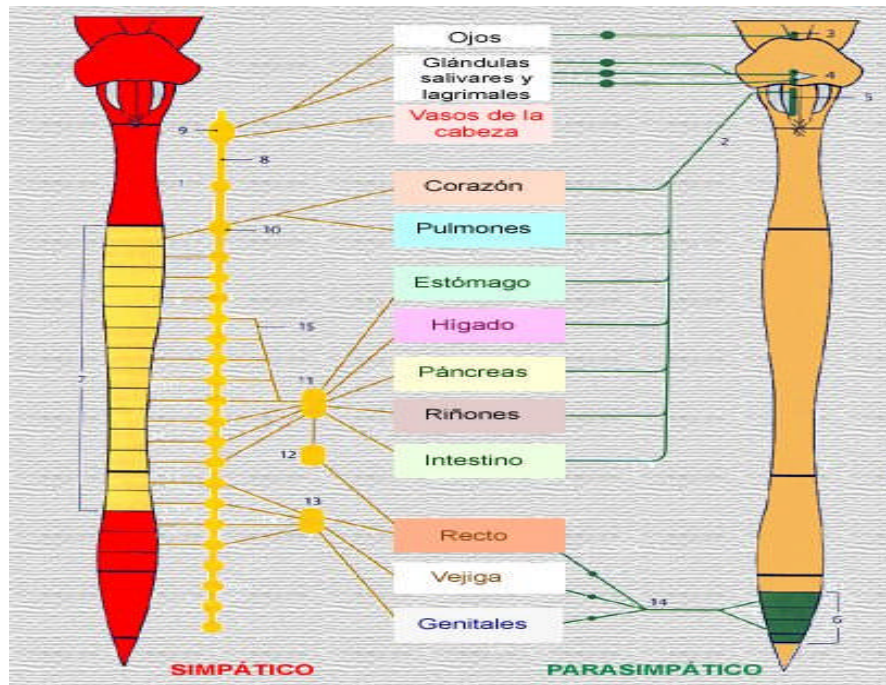


Figura 12. Sistema Nervioso Autónomo. Se muestra el sistema nervioso simpático y parasimpático así como los órganos que inervan

3.14. Sistema nervioso simpático (1, 2, 3, 4, 5, 56)

Las neuronas simpáticas preganglionares se originan en las columnas intermediolaterales de la médula espinal. Estas neuronas salen de la médula a través de las raíces anteriores de los segmentos T₁-L₂, y forman sinapsis con las fibras postganglionares en los ganglios paravertebrales o vertebrales (2). El neurotransmisor ganglionar es la acetilcolina, que activa receptores colinérgicos nicotínicos postganglionares. Las fibras postganglionares terminan en los órganos efectores donde liberan noradrenalina (norepinefrina) (1).

Las fibras simpáticas preganglionares también controlan la médula suprarrenal que libera adrenalina (epinefrina) al torrente circulatorio. En condiciones fisiológicas, el efecto de la liberación de noradrenalina neuronal es más importante que el de la adrenalina y la noradrenalina liberadas por la medula suprarrenal (3). La adrenalina y noradrenalina son catecolaminas, y activan los receptores adrenérgicos de los órganos efectores. Estos receptores están ligados a proteínas G y son de tres tipos:

1. Receptores α_1 ligados a Gq con subtipos α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} . La adrenalina y noradrenalina activan los receptores α_1 con potencia similar.
2. Receptores α_2 ligados a Gi/o con subtipos α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} . La adrenalina activa receptores α_2 con mayor potencia que la noradrenalina.
3. Receptores β ligados a Gs con subtipos β_1 , β_2 , β_3 . La noradrenalina es mas potente que la adrenalina en los receptores β_1 y β_3 , mientras que la adrenalina lo es en los receptores β_2 . (4,5)

Efectos en el corazón. Las catecolaminas actúan por medio de los receptores cardiacos β_1 y tienen efectos ionotrópico y cronotrópico positivos. En reposo, los nervios simpáticos cardiacos ejercen una influencia de la aceleración tónica en el nódulo sinusal, atenuada, sin embargo, por el efecto dominante opuesto del tono parasimpático vagal. (56)

Efectos en el aparato vascular. En reposo, los nervios simpáticos vasculares lanzan impulsos a una frecuencia de 1 a 2 seg. Produciendo tónicamente una vasoconstricción arterial, arteriolar venosa. El aumento de la activación del sistema simpático causa una mayor vasoconstricción. (56)

La vasoconstricción está mediada principalmente por receptores α_1 en las células musculares lisas de los vasos, el sistema arterial, y en particular las arteriolas, esta innervado por el sistema simpático más densamente que el sistema venoso. La vasoconstricción simpática es especialmente evidente en los lechos vasculares esplánico, renal, cutáneo y músculo esquelético. (2,56)

El aparato vascular también tiene receptores β_1 y β_2 que cuando se estimulan, ejercen una influencia vasodilatadora, especialmente en la circulación coronaria y esquelética.

Esto puede tener un papel limitado en la dilatación de estos lechos vasculares en respuesta a la liberación de adrenalina, por ejemplo durante el estrés mental. (4)

En algunas especies, algunas fibras simpáticas colinérgicas inervan vasos del músculo esquelético y causan dilatación durante la reacción de defensa. En el hombre se ha sugerido, aunque no ha demostrado, una función similar, aunque menor, a cargo de nervios de este tipo. Un error habitual consiste en creer que los nervios simpáticos se activan siempre en masa. En realidad, los cambios en la actividad, vasoconstrictora simpática pueden limitarse a ciertas regiones (56).

Entre las respuestas fisiológicas que acompañan a una declinación de la función cardíaca por debajo de la necesaria para la conservación de un gasto cardíaco adecuado y así satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos corporales (esto es insuficiencia cardíaca), esta un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático (1).

Esto se debe en parte a la reducción de la sensibilidad de la respuesta barorrefleja arterial a la presión arterial, lo que da como resultado declinación de la supresión barorrefleja tónica de la actividad simpática dirigida por el sistema nervioso central.

También se cree que esta desensibilización del arco barorreflejo normal es la causa, en parte, del aumento sostenido de las cifras plasmáticas de noradrenalina, renina y vasopresina en insuficiencia cardíaca, así como de otros índices de activación neurohormonal sistémica que se observan de manera característica en sujetos con insuficiencia cardíaca. Esta activación sostenida del sistema nervioso simpático, que inicialmente tiende a conservar la presión arterial y el gasto cardíaco al incrementar la frecuencia cardíaca, contractilidad y resistencia vascular sistémica, y al disminuir la excreción de sal y agua por los riñones, contribuye finalmente a una declinación de la función cardíaca en presencia de cardiopatía primaria (5).

Si bien la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares es variada, depende de su origen etiológico, múltiples trabajos han demostrado que el sistema nervioso central tiene un papel crítico en el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión arterial, la hipertensión parece deberse a un incremento de la actividad presora medular, zona que se encuentra bajo la influencia de varios núcleos supramedulares, entre ellos el hipotálamo (4).

Así las alteraciones funcionales de los núcleos hipotalámicos elevarían la presión arterial a través de cambios sostenidos sobre el tono simpático. Dentro de los distintos sistemas neuronales hipotalámicos, parecería que el sistema angiotensinérgico y los neurotransmisores catecolaminérgicos tienen un papel predominante en el control de la presión arterial (56).

3.15. Sistema renina angiotensina.

La historia del sistema renina angiotensina se inició con las observaciones de T. Gerstedt y Bergman quienes encontraron que los extractos crudos de riñón de conejo elevaban la presión arterial sistemática cuando se inyectaban en conejos anestesiados. Le dieron el nombre de renina a esta sustancia presora. Aun cuando este trabajo fue confirmado unos cuantos años más tarde, no se le concedió toda su importancia hasta que Goldblatt y colaboradores revivieron el interés de la renina en el control fisiológico de la presión arterial al demostrar que la constricción de la arteria renal en perros producía hipertensión arterial persistente. Unos cuantos años después se observó que la preparación con renina cruda no producía constricción en los vasos sanguíneos de la cola amputada del perro o de los vasos de la oreja del conejo perfundidos en solución salina. Sin embargo, si se agregaba plasma líquido de perfusión, se producía rápidamente actividad vasoconstrictora de la renina (57)

Estas observaciones sugerían que la renina era una enzima y no una sustancia directamente presora, como la epinefrina o la vasopresina. Otros estudios confirmaron que la renina era una enzima que actuaba sobre un substrato plasmático. La búsqueda de la sustancia presora activa fue encabezada por Page y Helmer y por Braun-Mendez y colaboradores quienes en comunicación conjunta acuñaron el término "Angiotensina". Además se observó que no sólo era una potente sustancia presora si no que participaba en la regulación de la secreción de aldosterona que actuaba en combinación con el sistema nervioso simpático central y periférico. La angiotensina es un polipéptido formado como resultado de una reacción entre la enzima proteolítica renina y un substrato plasmático (10, 11, 12).

Los componentes de este sistema son el sustrato de renina (o angiotensinógeno), la renina, la angiotensina I, enzima convertidora, la angiotensina II y varios péptidos menores. Además constituye un mediador fundamental en numerosos procesos biológicos que interesan al aparato cardiovascular, su importancia quedó probada en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial, en la insuficiencia cardiaca, del postinfarto del miocardio, del remodelado ventricular tanto de origen hipertensivo como de origen isquémico y de la función renal por citar sólo algunos ejemplos Consecuentemente se ha tratado de buscar agentes que controlen la actividad desordenada de la cascada bioquímica cuando determinados procesos fisiológicos la hiperactivan (27, 50).

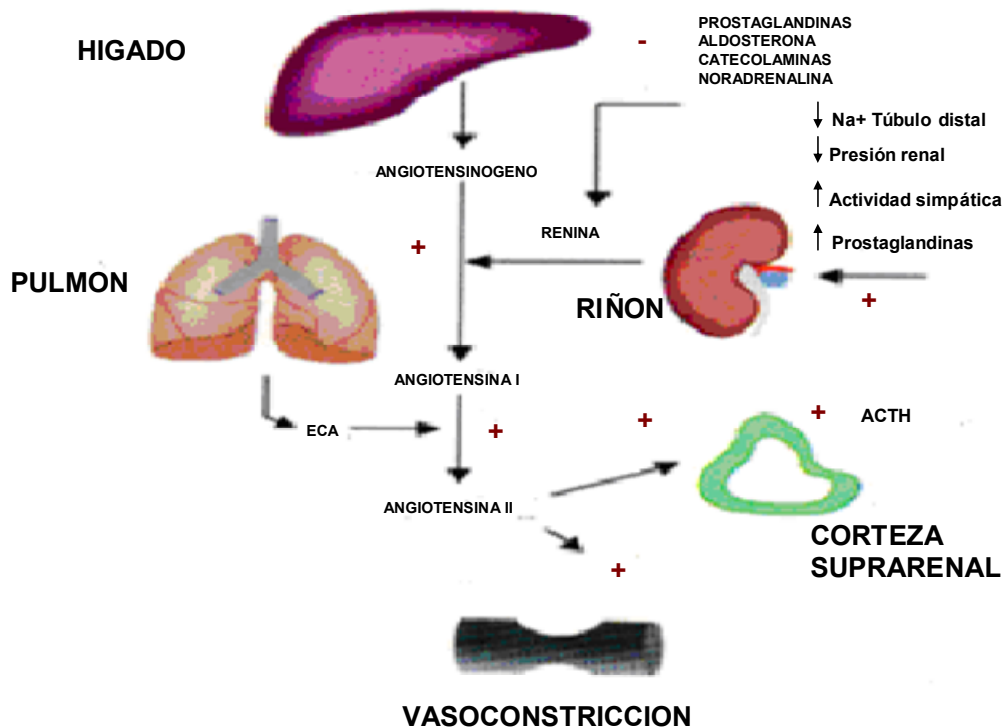


Figura 13. Sistema Renina Angiotensina. Estímulos como la hipotensión, hipovolemia ó hiponatremia, provocan la secreción de la enzima renina por el riñón, la renina corta al angiotensinógeno el cual es sintetizado por el hígado para producir angiotensina I, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que es producida y secretada por el tejido pulmonar, corta a la angiotensina I para dar lugar a angiotensina II, este péptido es un potente vasoconstrictor y un potente estimulante para la secreción de aldosterona, la aldosterona y la angiotensina II, promueven la reabsorción de sodio en el riñón (50)

3.15.1 Angiotensinógeno

El sustrato de la renina o angiotensinógeno es un elemento clave que determina la velocidad de formación de angiotensina **in vitro e in vivo**. El angiotensinógeno es una proteína de 452 aminoácidos (2).

Muchos investigadores prefieren llamar al sustrato de renina angiotensinógeno, ya que el término sustrato de renina implica que sólo se forma angiotensina a partir del sustrato. Pero en realidad, la pepsina también puede generar angiotensina y en consecuencia, se prefiere el término angiotensinógeno (4). Diversas observaciones han sugerido que el hígado es la fuente de formación de angiotensinógeno por un complejo mecanismo fisiológico o mediadores fisiopatológicos donde intervienen glucocorticoides, estrógenos, Angiotensina II, hormonas tiroideas y por el polimorfismo del gen de angiotensinógeno, esta regulación no es muy clara en otros tejidos donde también se sintetiza angiotensinógeno (6). La hepatectomía total o la producción de necrosis hepática con tetracloruro de carbono han mostrado una rápida disminución del sustrato plasmático de renina (10).

Se ha postulado, que cambios en la concentración de angiotensinógeno afectan el ritmo de la formación de Angiotensina I y Angiotensina II y por lo tanto provocan modificaciones de la presión arterial. Se sabe que tanto renina como angiotensinógeno, son proteínas sintetizadas con distinto grado de glicosilación y que la cinética de formación de Ang-I se modifica según las variantes enfrentadas (8).

Los estudios **in vivo** son complicados y de resultados poco claros. Klett y Granger inyectaron en ratas vía vena femoral, angiotensinógeno purificado y observaron un aumento de la presión arterial media, dosis dependiente, contraste con la inyección de antisuero anti-angiotensinógeno de rata, que provocó una disminución significativa de la presión arterial media. Sugieren que angiotensinógeno podría ser un factor importante para el control a largo plazo de la actividad basal del sistema renina angiotensina (8, 72).

La mayoría de los componentes, precursores y receptores del sistema renina angiotensina fueron identificados en el cerebro donde parecen jugar sus propios roles.

Recientemente Maremoto y colaboradores señalan que la sobreexpresión crónica de renina y angiotensinogeno humano en cerebro de ratón resulta en hipertensión arterial y alteraciones del balance hidroeléctrico.

Los estudios realizados permiten suponer un rol importante del angiotensinogeno en el proceso y mantenimiento de la hipertensión arterial, pero aun no esta claro de que manera y condiciones este papel es desarrollado. Tampoco es clara la relación entre modificaciones del gen de angiotensinogeno, los factores de riesgo para la hipertensión arterial y la presión arterial (8)

3.15.2 Prorenina (6, 8, 23, 57).

La renina se sintetiza como un precursor inactivo conocido como proteína (ProR). En la vía de síntesis hay dos caminos: uno regulado, en el cual la ProR en el centro de densos gránulos secretorios, procesada por lisis proteica a renina activa por remoción de 43 aminoácidos del propéptido y secretada en respuesta a estímulos apropiados. El segundo camino es constitutivo, donde la ProR sintetizada es inmediatamente secretada.(6)

La presencia de ProR en plasma, fluidos biológicos y tejidos ha sido largamente demostrada y aunque la expresión del gen de renina ocurre en muchos órganos el procesamiento de ProR a renina solo ha sido demostrado en riñón, posiblemente mediado por una proteasa, que hasta ahora se desconoce (8)

Laragh describe a la prorenina plasmática no sólo como un precursor de la renina sino que es una hormona con un efecto vasodilatador activo, tiene una concentración 10 veces mayor que la renina, es producida por órganos reproductivos como las adrenales, la pituitaria, la retina así como en los riñones, donde se produce en mayor cantidad y sólo los riñones pueden convertir la prorenina en renina (23).

Altos niveles de prorenina se encuentran en la hipertensión arterial sal resistente, tumores secretores de renina, gestación y en diabéticos con enfermedad vascular. Los agonistas de prorenina pueden ser útiles para oponer el efecto vasoconstrictor de la Angiotensina II, mientras que los antagonistas pueden ayudar a prevenir la enfermedad vascular diabética ya que su acción vasodilatadora puede ser patogénica en la hiperperfusión cardiovascular y el daño renal característica de la microangiopatía diabética (57)

Se ha observado que las reninas inactivas pueden ser activadas in vitro por varias enzimas pero no se ha podido comprobar que estas tengan el mismo rol **in vivo**. Las reninas inactivas, tanto almacenadas como secretadas, se encuentran en una porción de 2 a 5 veces superior que la activa (23).

Una proteína con un simple dominio transmembranal, que actúa como receptor renina/ProR ha sido recientemente reportado. Este hecho enfatiza el rol de la superficie celular en la generación de Ang II y agrega un argumento más a la hipótesis de efectos independientemente de Ang II, ProR y de renina (8).

Ratas doble transgénicas que sobreexpresan ProR humana en hígado y angiotensinogeno en corazón, presentan un selectivo aumento de de Ang I en el corazón pero no en el plasma. Esto es consistente con modelos en el cual ProR es captada por tejidos, donde contribuye a la formación de Angiotensina y podría explicar algunas patologías asociadas con altos niveles de ProR circulante. Estudios in vitro de Saris y colaboradores muestra que la unión de ProR a receptores de man-6P en cardiomiocitos no aumenta la síntesis de proteínas o DNA. Sin embargo a través de la generación de Ang II, ProR es capaz de producir en miocitos hipertrofia y proliferación. La ProR se encuentra aumentada en riñón ocluido de ratas experimentales hipertensas, lo que sería consistente con un mecanismo fisiológico de aumento de síntesis de la renina, por el contrario no se modifica en riñón intacto (8).

3.15.3 Renina. (2, 6, 8, 10, 58).

La renina se encuentra fundamentalmente en riñón, aunque también se le ha hallado en los vasos sanguíneos, el cerebro, el útero, la placenta, las glándulas adrenales y en la glándula submaxilar de ratón (2). Dentro del riñón, la renina sólo se encuentra en la parte exterior de la corteza renal. No existe renina en la medula renal. Goormaghtigh ha postulado que la renina se sintetiza y almacena en las células yuxtaglomerulares (células YG) (8). Estas células son grupos de grandes células con aspecto epitelial que contienen gránulos citoplasmáticos. Se localizan en la capa media de la arteriola eferente. Las células yuxtaglomerulares en unión con la macula densa, que es una zona del epitelio tubular donde los tubulos distales hacen contacto con los glomérulos que forman un triangulo con las arteriolas aferente y eferente. Este complejo se llama el sistema yuxtaglomerular (10).

Dependiendo de la fuente donde se obtiene la renina, el peso molecular se ha calculado entre 40,000 y 43,000. Si bien el riñón continúa siendo el principal órgano productor de la renina, el empleo de técnicas de biología molecular e inmunológica ha roto el mito de su exclusiva síntesis, demostrando que la mayoría de los componentes del SRA se expresan en grado variable en diferentes tejidos. La renina es sintetizada como un precursor (prorenina), es convertida en forma activa en el hígado, en el plasma la renina actúa como un sustrato rompe la unión leucil-leucil y provoca la liberación de un decapeptido denominado angiotensina I (6).

Está demostrado que la angiotensina I es básicamente inactiva y que su actividad biológica es el resultado de su conversión en angiotensina II que es el presor mas potente elaborado en el organismo. La enzima convertidora de la angiotensina, conocida también como quinasa II (carboxidipeptidasa) encontrada fundamentalmente en el pulmón y riñón, separa el dipéptido histidina-leucina de la angiotensina I, pasa a dar origen a un octapéptido la angiotensina II. Hay un conjunto de evidencias que indican que la vasculatura puede sintetizar y secretar angiotensina II, la cual ejerce efectos locales parácrinos, autócrinos e intrácrinos sobre las funciones vasculares (6,8).

Sin embargo, esta síntesis local contribuye muy poco a la generación de angiotensina dentro de los vasos. Sucede el mRNA de renina es pobremente expresado en el tejido vascular y que la actividad de la renina cae en aorta a niveles muy bajos luego de la nefrectomía. Esto estaría indicando que existe una internalización de renina del plasma por parte de la pared de la aorta (10,58)

Pese a estos hallazgos, Xiao (8) y colaboradores encontraron expresión de renina **in vitro** y síntesis de Angiotensina II en células endoteliales aórticas y además mostraron que la producción de renina en estas células es constitutiva. El problema es como diferenciar las funciones de renina y Angiotensina II de origen sistémico de las generadas localmente. Una posibilidad que ha sido sugerida es que los dos sistemas tengan funciones diferentes, mientras que el SRA sistémico controlaría las funciones agudas tales como: cambios en el tono vascular y la presión sanguínea, el sistema local sería responsable del mantenimiento y reparación de los tejidos. Estos dos tipos de funciones podrían estar mediados por la expresión de diferentes receptores de la angiotensina II.

Se ha observado que la terapia con iECA (inhibidores de la enzima convertidora) no bloquea completamente la producción de Angiotensina II en ciertos pacientes la Angiotensina II permanece elevada. Los efectos benéficos de los iECA en la remodelación post-infarto y en sujetos con insuficiencia cardíaca, son generalmente atribuidos a interferencia con la producción cardíaca de Angiotensina II (63).

La renina requerida para la generación de Angiotensina II era sintetizada en el corazón. Sin embargo está actualmente bien esclarecido que la renina cardíaca es casi enteramente derivada de la circulación tanto en condiciones normales como patológicas. Tanto la renina como la ProR difunden en el espacio intersticial cardíaco o se unen a receptores. Heller y colaboradores estudiaron en un modelo de ratas hipertensas que desarrollan hipertrofia cardíaca (8).

La concentración de renina y angiotensinógeno en plasma y ventrículo izquierdo y observaron que la modificación de renina varía en ventrículo en forma directamente proporcional a la plasmática, que esta es confinada al espacio intersticial y que puede generar importantes cantidades al intramiocardio de Angiotensina I sin modificaciones significativas del angiotensinógeno (8).

Semeri (10) y colaboradores demostraron que el progreso de la insuficiencia cardíaca está estrechamente asociado con un progresivo aumento de la formación intracardiaca de Angiotensina II, también observaron que los mRNAs de la ECA y el angiotensinógeno en corazones no suficientes se expresan solamente en pequeñas trazas, mientras que estaban notablemente aumentadas en la insuficiencia cardíaca, exclusivamente localizados en células no miocíticas. (2)

Estímulos principales que aumentan la síntesis de renina:

- Constricción de la aorta o de la arteria renal
- Constricción de la vena cava inferior
- Hemorragia.
- Deshidratación
- Diuréticos
- Dieta baja en sodio
- Dieta baja en potasio
- Insuficiencia adrenal
- Ejercicio
- Postura erecta
- Embarazo
- Cirrosis con ascitis. Nefrosis
- Insuficiencia cardíaca (algunos enfermos)
- Hipertensión maligna
- Constricción uretra

3.15.4 Angiotensina II (4, 8,10, 15, 28, 31, 57, 59)

La angiotensina II ha ganado la reputación de ser el mas potente vasoconstrictor que se conoce. En términos de su actividad presora algunos investigadores han estimado que es 10 veces más potente que la norepinefrina bajo la base del mismo peso y 50 veces más potente, sobre la base molar (8).

Numerosos estudios realizados en los últimos años han contribuido a cambiar drásticamente, la visión que se tenía de la angiotensina II. El componente más activo del sistema renina angiotensina, la angiotensina II era considerada hasta hace unos años como un importante regulador de los sistemas cardiovascular y renal debido a sus efectos vasoconstrictor, cronótropo positivo, modulador del crecimiento celular, así como por su capacidad de regular la excreción de sodio y agua y la hemodinámica renal. Sin embargo recientemente se ha conocido que además de estas importantes acciones, la angiotensina II es capaz de inducir la producción de citoquinas inflamatorias de especies reactivas de oxígeno y de tener acciones protrombóticas al modificar el balance fibrinolítico (15). Todos estos efectos los realiza a través de la activación de diversos mecanismos de señalización intracelular que no sólo implican movilización de calcio si no también por la producción de radicales libres y activación de diversas proteínas cinasas y factores de transcripción (10). Como consecuencia de estas acciones se ha implicado a la angiotensina II, en el mantenimiento y progresión de las alteraciones vasculares que se producen en la hipertensión, la diabetes y la arteriosclerosis (57,59)

Los receptores vasculares de angiotensina II no solo median la regulación fisiológica de la circulación, si no que también desempeñan un importante papel en la hipertensión y en sus resultados clínicos no deseables. Es sabido que la actividad exagerada del sistema renina, angiotensina, aldosterona (SRAA) esta asociada con un pronóstico fatal de la hipertensión arterial (31).

Actualmente se identifica a angiotensina II como el pivote involucrado en las complicaciones inherentes a la presión arterial, es decir, induce cambios vasculares intrínsecos, cambios hemodinámicos y alteraciones en la estructura cardíaca. También participan, en este proceso, factores vasculares locales paracrinos, así como otros factores parácrinos circulantes (31, 61).

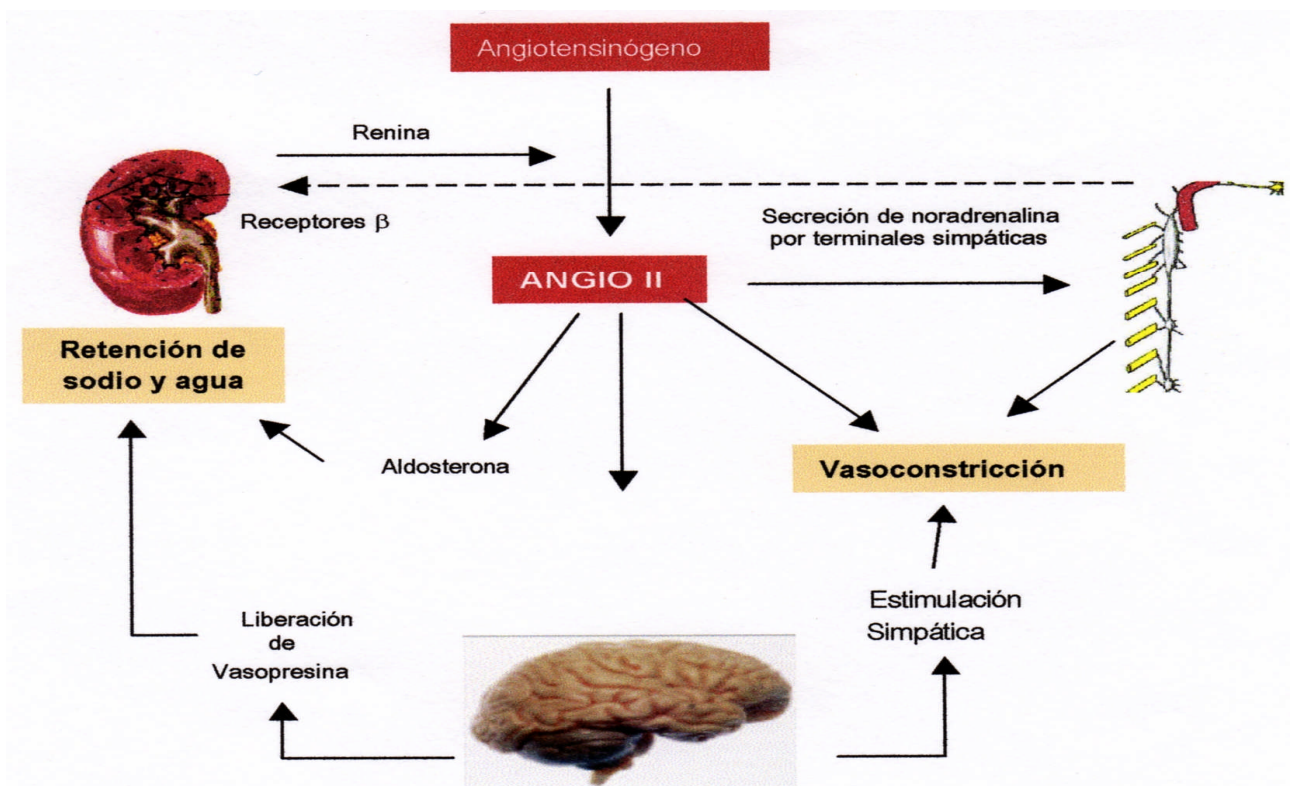


Figura 14. Mecanismos del incremento de la presión arterial mediado por angiotensina II. Incrementa la presión por diversos mecanismos una vez sintetizada la angiotensina II, este péptido incrementa la presión arterial y el volumen sanguíneo mediante tres mecanismos: a nivel arteriolar, produce vasoconstricción y al activar directamente en a neuronas simpáticas promueve la liberación de noradrenalina la cuál tiene efectos vasoconstrictores además de estimular la secreción de aldosterona. De manera paralela a nivel cerebral la angiotensina II incrementa el tono simpático y con ello los reflejos cardiovasculares, estimula la secreción de vasopresina y estimula la sensación de consumo de agua y de sal (61)

La introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y una nueva clase de bloqueantes del receptor de angiotensina II, ha reunido considerable evidencia a favor de la participación del (SRA) en las enfermedades cardiovasculares. Los (iECA) bloquean la enzima clave en la síntesis de angiotensina II (ECA), del mismo modo frenan la degradación de bradiquinina a péptidos inactivos, influyen en modo notable a el equilibrio hemostático al inhibir la agregación plaquetaria y estimular la producción del activador de plasminógeno (tPA), tienen efecto antiproliferativo y vasodilatador debido este a la liberación de óxido nítrico (28). Por su parte los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina (ARA) bloquean directamente los efectos de la interacción de la angiotensina II con estos receptores (10,12)

A diferencia de los IECA, los ARA no bloquean la degradación de bradiquinina ni aumentan la síntesis de prostaglandinas. Las acciones de angiotensina II se explican a través de dos eventos primordiales: Primero, el SRA comprende dos sistemas que interactúan, el sistema tisular local y el circulatorio, de esta forma el sitio de producción de angiotensina II podría dictar la función de los péptidos en cuestión. Segundo, los diversos eventos biológicos atribuidos a angiotensina II pueden explicarse por las proteínas G relacionados con los receptores de angiotensina II (11, 12, 60, 61).

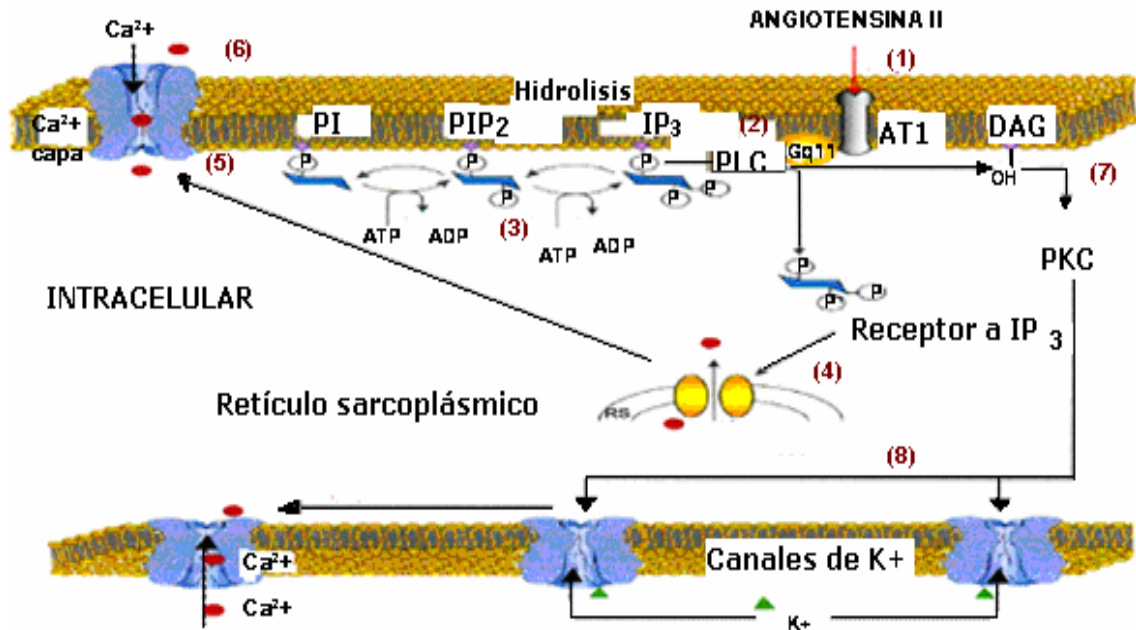


Figura 15. Cascada de señalización disparada por angiotensina II en el músculo liso vascular. El receptor AT1 (1) se acopla a la proteína Gq11 para estimular la fosfolipasa C (2). La enzima hidroliza al fosfatidilinositol- (4,5)-bifosfato (PIP₂) para sintetizar al inositol 1,4,5- trifosfato (IP₃) y al diacilglicerol (DAG) (3). El IP₃ actúa sobre sus receptores del retículo sarcoplásmico (RS) liberando Ca²⁺, esto sirve como señal (5) para la entrada de Ca²⁺ desde el medio externo (6), vía canales de Ca²⁺ "capacitivos" (Ca²⁺ capa). Además el DAG activa (7) a la proteína cinasa C (PKC), la cuál inhibe a canales de K⁺ (8), despolariza la membrana y con ello se activan los canales de Ca²⁺ tipo L (9). El efecto final es mayor señal de Ca²⁺ y vasoconstricción (60)

El sistema circulante de angiotensina produce angiotensina II por el procesamiento enzimático a pasos de angiotensinógenos y a la pro hormona angiotensina I por renina y ECA respectivamente. La reacción ocurre en la sangre circulante, a medida que la renina liberada por los riñones separa la angiotensina I del angiotensinógeno producido por el hígado, por esta vía se obtiene solo entre 1 y 10 % de la angiotensina II. (9)

La ECA, anclada en la superficie plasmática del endotelio pulmonar y vascular, hidroliza la angiotensina I a angiotensina II. La angiotensina II originada en la sangre, alcanza los receptores meta para transmitir una señal biológica por difusión en el fluido intersticial (71).

Se ha demostrado que el parénquima de muchos tejidos (vasos, corazón, cerebro y riñón) manifiesta todos los componentes para la generación local de los péptidos angiotensina II. La mayor parte (entre 90 y 99 %) de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el organismo se ubica en los tejidos (11, 12)

En este caso angiotensina II es producida dentro de los compartimentos intersticiales. El corazón expresa la codificación del ARNm para la renina, el angiotensinogeno, ECA y el subtipo AT1 del receptor angiotensina II. Evidencias similares se describen en los astrositos y cardiomiocitos (9, 31)

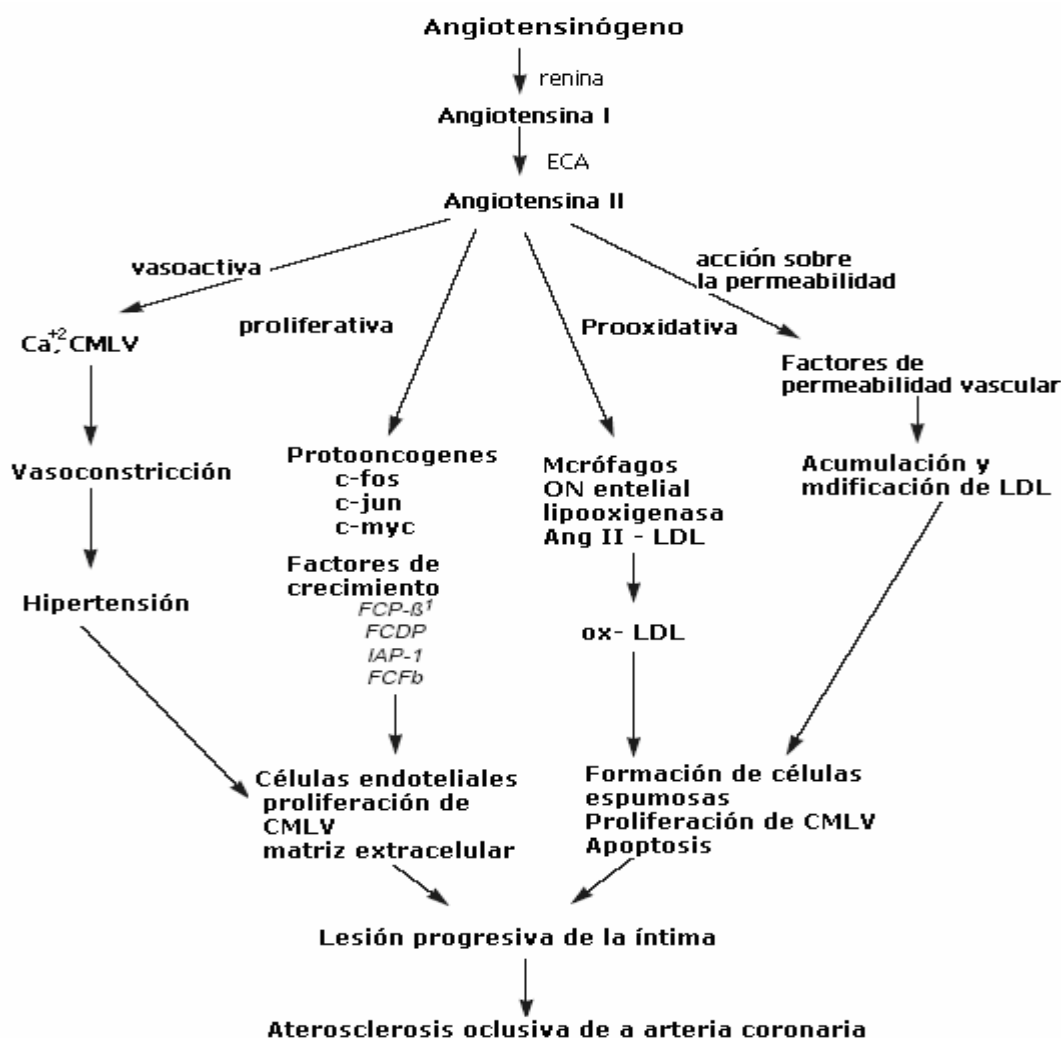


Figura 16. Acciones de Angiotensina II. Se muestran las posibles vías vasoactivas, proaterogénicas, proliferativas, prooxidativas y permeables de angiotensina II (12)

Dentro de los efectos vasculares de la angiotensina II están la trombosis. El endotelio produce t-PA (Activador tisular de plasminógeno), de acción crucial en la fibrinólisis endógena. Dahlof y colaboradores postularon que la angiotensina II es responsable directa de la hipertrofia cardíaca esto atribuido ya que al unirse con su receptor AT1 activa una vía llamada de la MAPc, por medio de la cual se producen proteínas de la matriz extracelular (colágena y fibronectina) y factores de crecimiento, los cuales al estar sobreexpresada la angiotensina II se acumulan y se da un crecimiento no regulado del ventrículo. La angiotensina II, también aumenta la respuesta de agregación de las plaquetas a agonistas plaquetarios directos y estimula la producción de Endotelinas, considerada hoy como la más potente de las sustancias vasoconstrictoras endógenas (31, 62).

La disfunción endotelial juega un papel clave en la fisiopatología de gran número de vasculopatías, es además la vía final común mediante la que muchos factores de riesgo contribuyen al desarrollo de arterioesclerosis. En su génesis influye directamente la angiotensina II que contrarresta los efectos vasodilatadores del óxido nítrico (NO) y otras sustancias y contribuye a las diversas manifestaciones de la disfunción endotelial (5, 12, 23, 62).

En los últimos años ha vuelto a resurgir el interés sobre el papel aterogénico de los mecanismos inflamatorios. Son numerosos los mecanismos mediante los cuales la angiotensina II puede activar la inflamación. En ellos interviene destacadamente el factor nuclear Kappa-B (NFkB). Este factor regula la expresión de citoquinas, agentes quimiotácticos y moléculas de adhesión en diversas situaciones en las que esta activada la inflamación. Se expresa gran cantidad en las placas ateroscleróticas, así como en las zonas del árbol arterial propensas a la arterioesclerosis incluso antes de que se desarrollen las lesiones típicas de esta alteración (9, 12, 62)

La angiotensina II induce la respuesta inflamatoria dependiente de la activación de este factor, además de que aumenta la oxidación de las partículas de colesterol ligado a lipoproteínas de densidad baja (LDL) en los monolitos.

Los inhibidores angiotensínicos, a través de la inhibición de moléculas de adhesión y de citoquinas, pueden ejercer un papel protector de la arteriosclerosis (11, 12, 13)

La angiotensina II tiene diversas acciones fisiológicas; por ejemplo incrementa el volumen extracelular, la resistencia vascular periférica y la presión sanguínea y esta también implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. El clonado molecular y los estudios farmacológicos han definido dos principales clases de receptores de angiotensina designados como AT₁ y AT₂. Muchos de los efectos de angiotensina II son producto de la unión al receptor AT₁ de las membranas celulares. (11,61).

Los receptores subtipo AT₁ de la angiotensina II se encuentran localizados predominantemente en el tejido vascular miocárdico y también en el cerebro, riñón y células glomerulosas de las suprarrenales las cuales secretan aldosterona. Estos receptores presentan 7 dominios transmembrana, del tipo acoplado a la proteína G (GPR) que interviene en múltiples caminos de señalamiento intracelulares que comprenden el calcio, fosfolípidos, cinasas y radicales libres derivados del oxígeno (23).

Las principales funciones mediadas por el receptor AT₁ incluyen:

- Efecto vasoconstrictor
- Estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona
- Reabsorción tubular y renal de sodio
- Crecimiento cardíaco
- Proliferación del músculo liso vascular
- Aumento de la actividad noradrenérgica periférica
- Aumento de la actividad central del sistema nervioso simpático
- Estimulación de la liberación de la vasopresina
- Inhibición de la renina renal

Por su parte los receptores subtipo AT₂ se encuentran en la medula suprarrenal y posiblemente en el sistema nervioso central, están ampliamente distribuidos en el tejido fetal evidencias recientes sugieren que los receptores AT₂ se encuentran implicados en:

- Desarrollo y diferenciación embrionaria
- Estimulación de la apoptosis celular
- Regeneración en varios tejidos
- Media el crecimiento de las células endoteliales
- Acciones antiproliferativas
- Acciones de vasodilatación
- Aumentan citoquinas vasculares y renales
- Inhibe acciones cronotropas

De lo anterior se desprende que los receptores AT₁ y AT₂ parecen mediar efectos opuestos sobre el crecimiento y la diferenciación celular, tono vascular y la liberación de la vasopresina. En cada condición los receptores AT₂ parecen modular hacia abajo la acción mediada por los receptores AT₁, resultando en una disminución de la proliferación celular, disminución de los niveles séricos de vasopresina o disminución de la respuesta vasoconstrictora, Además en línea de las células neuronales los receptores AT₂ ejercen efectos antiproliferativos y promueven el sobrecrecimiento celular, un efecto acompañado por cambios significativos en los patrones de expresión genética de crecimiento y diferenciación relativa de los genes(10, 23, 62).

3.15.5 Enzima convertidora de angiotensina I (1,8, 9, 11, 14, 24, 27, 28, 63, 64)

La enzima convertidora de angiotensina I (ECA) fue descubierta por Skeggs y colaboradores. La ECA humana se presenta en dos formas, una de PM entre 150 y 180 Kda (ECA somática) con dos dominios homólogos que se denominan, de acuerdo a su posición en cadena N-terminal o Dominio-N y C-terminal o Dominio-C conteniendo ambos zinc en el sitio de unión y un centro activo (1,8).

La otra es de bajo PM entre 90 y 100 kDa y encontrada en testículo (ECA germinativa o testicular) que contiene solamente el Dominio-C. La ECA tiene también la propiedad de procesar Ang-(1-7) a Ang-(1-5) y lo efectúa 100 veces más rápido por el Dominio-N que por el Dominio-C, lo que evidencia que los dominios de la ECA podrían tener diferentes funciones (1, 9).

ECA es una dipeptidil carboxipeptidasa es decir separa 2 aminoácidos y es homóloga de la ECA II 42 % en su dominio amino Terminal (11).

Así la Ang-(1-7) parece ser el sustrato específico del Dominio-N de la ECA y además inhibidor del Dominio-C. Este hecho resulta importante para el desarrollo de futuras generaciones de inhibidores de la ECA en el que reaccione más específicamente sobre uno de los sitios activos. Varios informes han demostrado que las preparaciones de la enzima convertidora purificada también pueden separar la bradicinina a péptidos inactivos (14).

La ECA actúa también sobre otros sustratos, ampliando sus funciones en diferentes aspectos fisiológicos como metabolismo neuronal, hematopoyesis, digestión, reproducción y participando en el metabolismo de la sustancia P en algunas áreas cerebrales y en la pared de los vasos sanguíneos. Esta ampliamente distribuida en el organismo, en células epiteliales, neuroepiteliales y mononucleares y al mismo tiempo en fluidos biológicos como orina, líquido cerebroespinal y líquido amniótico (63).

Después del empleo exitoso del Captopril, primer inhibidor conocido de la ECA, diversos compuestos fueron sintetizados y empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial, enfermedad cardíaca congestiva y prevención del daño miocárdico post-infarto. En el plasma humano los niveles de la ECA son elevados durante la infancia y decrecen en el adulto. La razón de este hecho es desconocida. La clonación del gen de la ECA permitió entre otras cosas la identificación de diversos polimorfismos. Uno de ellos denominado Inserción/Delección (I/D) consiste en la presencia (inserción) o ausencia (delección), de un fragmento de DNA de 250- pares de bases en un intrón corto, que podría provocar variaciones individuales de los niveles de la ECA en plasma (64).

Los diferentes estudios realizados parecían indicar que el alelo D estaba asociado: con un aumento de la actividad de la ECA y la producción de Ang-II con riesgo de isquemia coronaria e infarto al miocardio, diabetes tipo-2, enfermedades cardiovasculares y aumento de la degradación de bradiquinina; con evolución negativa en enfermedades renales y otras patologías. Así mismo, el estudio del polimorfismo I/D de la ECA fue propuesto como un marcador genético para identificar: a) individuos con alto riesgo de enfermedad isquémica coronaria, b) riesgo de estenosis coronaria, c) pronóstico de diabetes tipo-2 y d) para anticipar la eficacia del tratamiento antihipertensivo (8).

Sin embargo, los resultados contradictorios de los diversos estudios emprendidos están indicando que el significado fisiológico del polimorfismo I/D de la ECA no está para nada definido.

El mecanismo de efecto de los Inhibidores de la ECA consiste en inhibir la enzima de conversión de la angiotensina. Esta enzima tiene dos funciones principales. Por un lado, se encarga de sintetizar la angiotensina I a angiotensina II, separando dos aminoácidos C terminales. Por el otro, cataliza la eliminación del mediador bradiquinina en productos inactivos (9).

La inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina hace que la concentración de angiotensina II en los receptores de angiotensina (AT_1 y AT_2) disminuya. Así, empieza reduciendo el tono vascular y la presión sanguínea disminuye. A continuación, la reducción del nivel de angiotensina II lleva una reducción de la secreción de aldosterona de la glándula suprarrenal y con ello determina el contenido de agua (11).

A nivel celular, puede observarse un retroceso de los efectos de los mitógenos inducidos por la angiotensina II en los fibroblastos y los miocitos del corazón, que conllevan alteraciones adversas especialmente tras un infarto de miocardio (14).

En caso de enfermedades renales como la nefropatía diabética los inhibidores ECA ocasionan una reducción de la eliminación de las proteínas (proteinuria) y previenen el avance de la enfermedad (nefroprotección) (64).

La inhibición de la ECA disminuye la presión arterial a través de dos mecanismos:

- Prevención de la formación de angiotensina II
- Potencialización de la propiedad hipotensora de la bradicidina

También es importante mencionar a los antagonistas de AT1 receptor de angiotensina II (ARA) que inhiben el efecto vasodilatador y presor el efecto arritmogénico la trombosis e inflamación entre otros efectos (14, 63, 64).

A continuación se detalla los posibles lugares de acción de los IECA y de los ARA.(8).

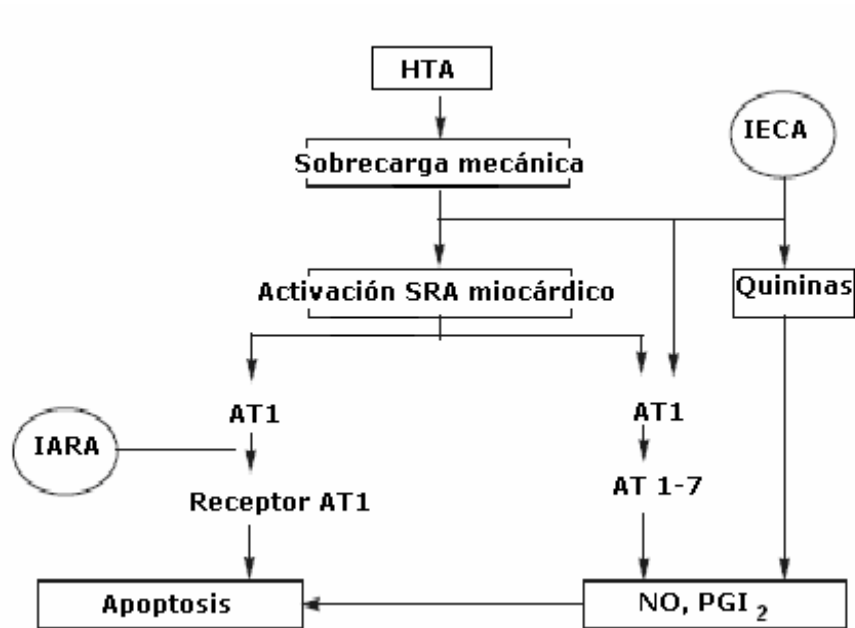


Figura 17. Acción de los IECA y de los ARA. Los ECA conducen a la liberación de prostaciclina y NO ya que no se lleva a cabo la hidrólisis de la bradicidina. Los ARA impiden la unión de Ang II con su receptor conduciendo a varios efectos benéficos destacando la vasorelajación (8)

3.15.6 ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 (1, 15, 22, 23, 27, 65)

Michal A. Crackower y colaboradores en experimentos recientes han demostrado que una enzima convertidora de la angiotensina II, la ECA2 (Enzima convertidora de angiotensina 2). Es una peptidil carboxipeptidasa identificada en el año 2000 tiene efectos directos sobre la función cardiaca. Se descubrió al realizar ensayos con los genes que controlan el desarrollo del tubo cardiaco en la "drosophila" (1, 15).

Intrigados por el hallazgo de que el gen ECA2 es esencial para el desarrollo del corazón, ampliaron los estudios en ratas que desarrollan Hipertensión arterial enfermedad cardiovascular y deterioro de la función. Lo que permite suponer que la enzima ECA2 desempeña un papel protector del sistema cardiovascular. Esta ECA2 es expresada predominantemente en células del endotelio vascular del corazón, riñón y testículos, pero también se encuentra en baja concentración en otros tejidos. Donoghue y colaboradores descubrieron a partir de una librería de cDNA un homólogo de ECA que presenta 42% de homología y lo denominan ECA2 tiene la peculiaridad de hidrolizar el aminoácido terminal de leucina de la Ang-I generando angiotensina (1-9) la enzima fue recientemente purificada. ECA2 hidroliza también Ang-II (produciendo también Angiotensina 1-7), arginil-bradiquinina y neurotensina, pero no hidroliza bradiquinina. Es interesante apuntar que ECA2 no es inhibida por los inhibidores habituales de la ECA, permitiendo la formación de Ang-II vía Ang(1-9) (22,23).

Hasta 2001, se sabía que la angiotensina I, por medio de la enzima convertidora ECA, formaba la angiotensina II, que actúa a nivel de dos receptores, las endopeptidasas tisulares formaban angiotensina 1-7, que actúa sobre su receptor (27).

El descubrimiento de ECA2 ha cambiado y enriquecido el conocimiento del SRA, porque esta enzima tendría funciones mucho más importantes que las que se creyó originalmente. Entre el 2002 y 2005, el estudio de esta enzima permitió descubrir que se localiza en el cromosoma X lo que plantea que la ECA2 tiene algo que ver con la protección de la mujer frente a las enfermedades cardiovasculares (65).

Desde el punto de vista bioquímico, la ECA2 difiere significativamente de la ECA, ésta última metaboliza péptidos cortando su cadena a nivel de dos péptidos, por lo tanto es una dipeptidasa, mientras que la ECA2 hidroliza la acción de cada uno de los aminoácidos. Además la ECA se localiza en el cromosoma 17 a diferencia de la ECA 2 que esta en el cromosoma X, la otra diferencia de importancia clínica es que ninguno de los inhibidores de la ECA inhibe la actividad de la ECA2 1, 22).

Ahora se sabe que está presente en múltiples tejidos: corazón, aorta, placenta, riñón incluso en la retina. Valdes y Brosnihan demostraron la función de la ECA2 durante el embarazo y gestación así como en tejido cerebral, entonces existe prácticamente en todos los tejidos. En el 2004 Gallagher, Tallan y Ferrario descubrieron y observaron que la expresión del gen ECA 2 se expresa en varios tejidos como se observa en la figura 18 (61).

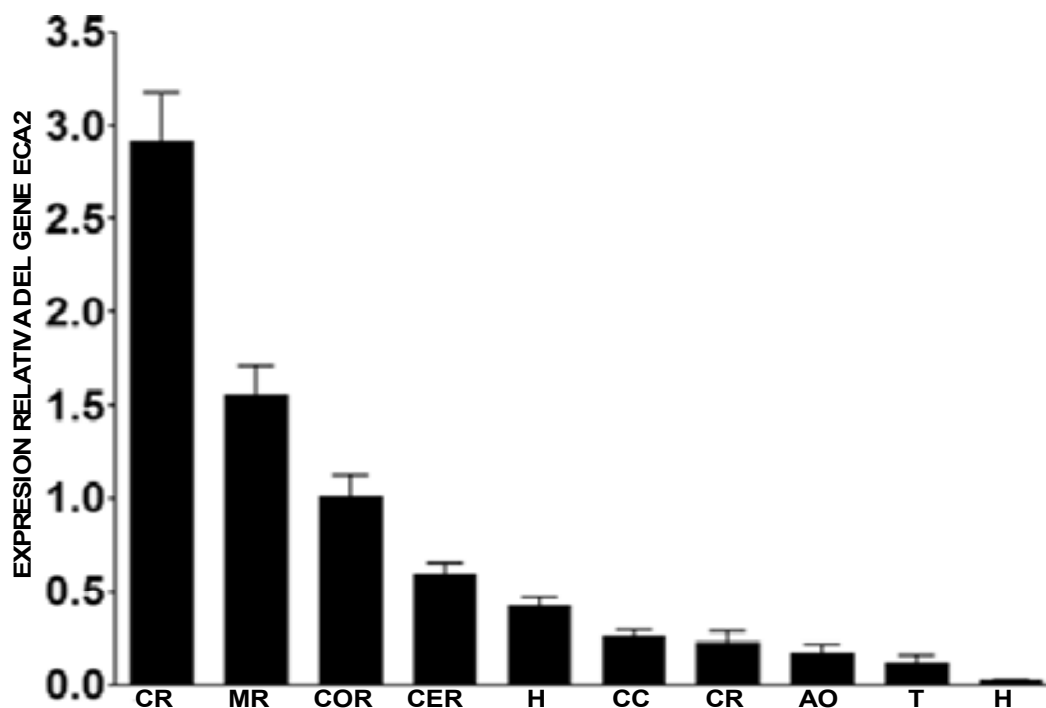


Figura 18. Expresión relativa del gen ECA2. Expresión relativa del gen ECA2 en tejidos finos de ratas macho de la cepa Sprague Dawley CR. Indica la corteza del riñón, MR. Médula renal, COR. Corazón, CER. Tallo cerebral, H. Hipotálamo, CC. Corteza cerebral, CR. Cerebelo, AO. Aorta, T. Testículos y H. Hígado (61)

En el 2002 se demostró en primer lugar que la ECA2 se asociaba con el desarrollo de hipertensión arterial en tres modelos diferentes de hipertensión, en segundo lugar que en los ratones en los que se había eliminado el gen de la ECA 2 se desarrollaba una malformación cardíaca , caracterizada por dilatación del ventrículo y caída de la función ventricular, lo que plantea que esta enzima podría estar comprometida en la regulación de la función cardíaca, las concentraciones o el grado de expresión del gen de la ECA 2 en diferentes tejidos. Así se estableció que la mayor concentración del gen esta en riñón, tanto en la región cortical como en la región medular, luego en el corazón (65).

La primera evidencia de que la angiotensina II se convierte en angiotensina 1-7 debido a la ECA2 en corazón de ratón se obtuvo porque, cuando esta presente la angiotensina II en los animales a los que se administra un inhibidor selectivo de de la ECA2, la producción de angiotensina 1-7 se bloquea (23).

Lo mismo ocurre en el ratón con ablación genética de la ECA 2 en que la angiotensina II no se convierte en angiotensina 1-7. En el corazón la angiotensina II es metabolizada en angiotensina 1-7 por la ECA2 (11)

Algunos estudios ya habían demostrado que tanto la angiotensina 1-7 como la ECA2 se localizan a nivel de los miocitos y que cuando hay un infarto, las concentraciones de angiotensina 1-7 aumentan significativamente en el ventrículo y en la zona de la penumbra, es decir, la zona que rodea al infarto. También demostramos que estos corazones producen angiotensina 1-7, lo que se puede inhibir por medio de un inhibidor específico de la ECA2 (11).

Investigadores de la Universidad de Toronto crearon ratas con ausencia del gen ECA2 en consecuencia sólo tienen ECA pero no ECA2. Estos animales desarrollan deterioro de la función cardíaca, una explicación lógica sería que la ECA2 evita los daños que producen las moléculas generados por la ECA. Las investigaciones de Crackower sugieren que este nuevo miembro del sistema, ECA2, es un regulador crítico de la función cardíaca y puede ser un importante objetivo terapéutico. Drogas que específicamente incrementen la producción de ECA 2, así como que reduzcan la actividad de angiotensina II, pueden tener un valor clínico considerable (3, 18,61).

Carlos Ferrario (65) y colaboradores realizaron un experimento en el 2004 para demostrar la expresión del gen mRNA ECA2, ratas intactas eran medicadas 12 días por un inhibidor de la ECA (lisonopril), un bloqueador del receptor AT1 (losartán) ó ambos. La naturaleza del estudio indica que ambos tratamientos dados por separado aumentó el mRNA ECA2 cardiaco con lisonopril, mientras que la actividad de ECA2 cardiaca medida como el índice de angiotensina 1-7 de la formación de angiotensina II disminuyó con el tratamiento con lisonopril. Estos datos sugieren que aniotensina II puede ser un estímulo que determina la expresión cardiaca del gen ECA2, porque la reducción en sus niveles o la prevención de angiotensina II que ataba al receptor AT1, aumentó el mRNA ECA2 (65).

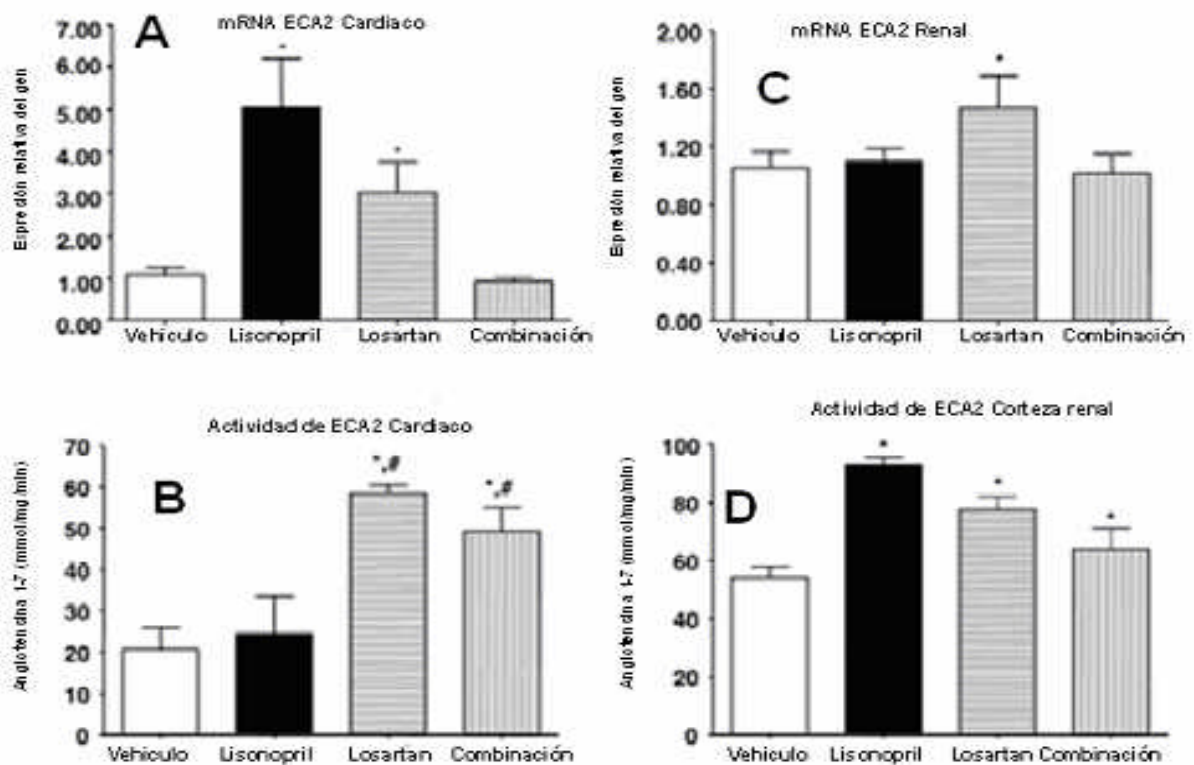


Figura 19. Expresión de la ECA2. En A se muestra un aumento de mRNA de ECA al inhibir a la ECA. En B, se muestra un aumento de la actividad de la ECA2 al inhibir al receptor AT1. En C hay un aumento de mRNA de ECA2 renal al inhibir al receptor AT1 y en D se muestra un aumento de la actividad renal de ECA2 al inhibir a la ECA. Esto indica, que al influir sobre los niveles directos de Ang II ó sobre su receptor hay un feedback que regulan a la ECA (65)

3.15. 7 ANGIOTENSINA 1-7

Descripción.

En 1988 hubo un cambio fundamental en la perspectiva del SRA, debido a estudios realizados por el Dr. Carlos Ferrario, que demostraron la existencia de otro componente del SRA, el heptapéptido angiotensina 1-7, que se produce por acción de una serie de enzimas titulares denominadas endopeptidasas y cuya función es oponerse a las acciones presoras y proliferativas de la angiotensina II (22). Se descubrió que Angiotensina 1-7 se encuentra en corazón, riñones, cerebro, tejido uroplacentario, ovarios y testículos. Los efectos de este heptapéptido fueron demostrados por el Dr. Ferrario y sus colaboradores en el implante hipotalámico- hipofisiario de ratas y siguiendo su detección en cantidades significativas en el líquido cerebroespinal de canino. Lo anterior se confirmó con el descubrimiento también de una enzima homóloga de la enzima ECA, la ECA2, que metaboliza la angiotensina II en angiotensina 1-7 (25). Esta es la visión actual del SRA, con varios fragmentos y acciones múltiples. (18).

La angiotensina 1-7 es un heptapéptido y su secuencia de aminoácidos es: (20)

NH₂–Asp- Arg- Val- Tyr- Ile- His- Pro- COOH

Síntesis (18).

La angiotensina I puede convertirse en el heptapéptido angiotensina 1-7 mediante 3 diferentes vías.

- Directamente desde angiotensina I por la endopeptidasa neutra (NEP) 24.11, 24.15 y 24.20 y propilendopeptidasas (PEP).
- Por hidrólisis de angiotensina II con propilcarboxipeptidasas (PCP) , propilendopeptidasas (PEP) y ECA2
- Y finalmente por hidrólisis de Angiotensina 1-9 con ACE y NEP. (22,29)

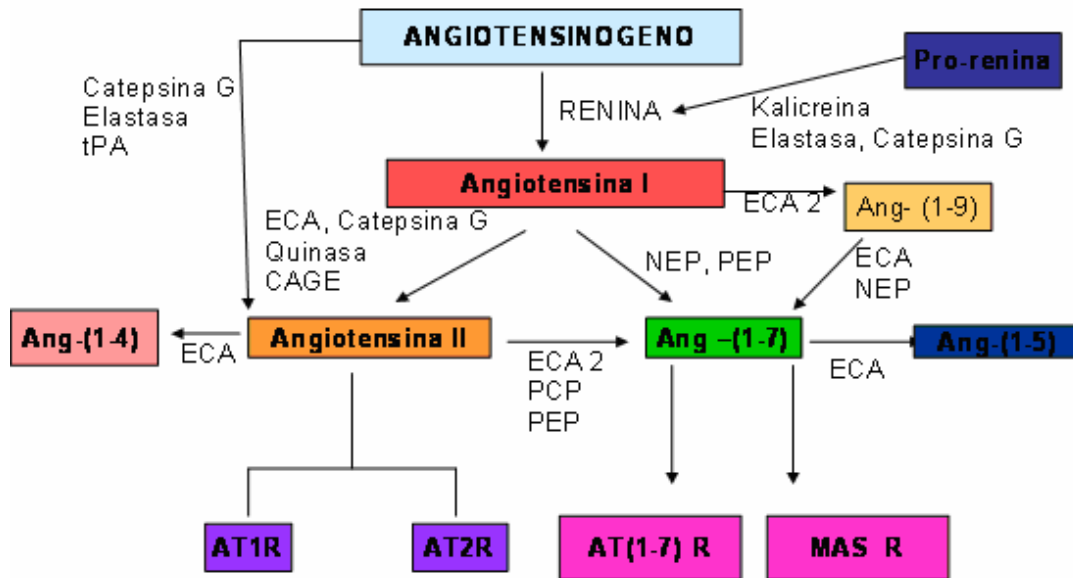


Figura 20. Representación esquemática para la formación de angiotensina 1-7. Se muestran las tres vías para la síntesis de angiotensina 1-7, esquema actualizado del sistema renina angiotensina (20)

Vía de señalización.

La angiotensina 1-7 estimula la actividad de fosfolipasa A2 para liberar ácido araquidónico, para la producción de prostanoides, en contraste a angiotensina II, angiotensina 1-7 no activa fosfolipasa C por medio de la cuál se da la vasoconstricción en músculo liso vascular, células endoteliales, astrocitos o células mesangiales y no aumenta fosfolipasa D en las células vasculares del músculo liso (22, 20, 62).

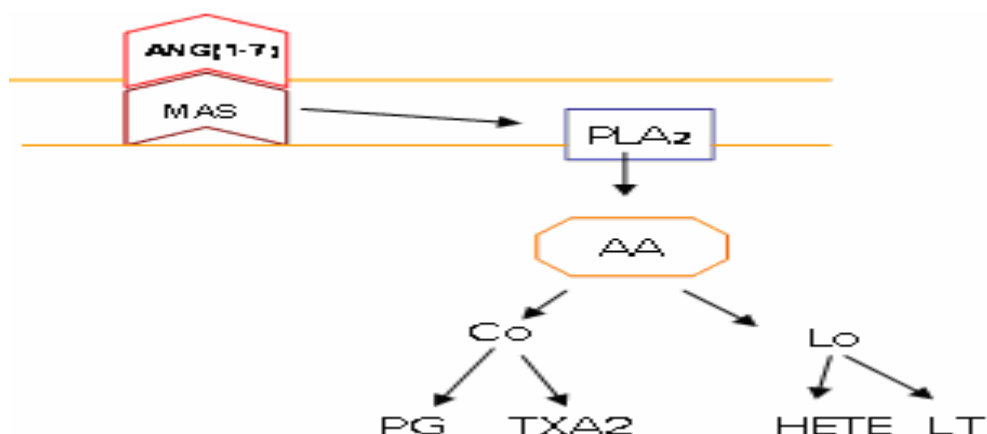


Figura 21. Vía de señalización de angiotensina (1-7). Obsérvese que esta vía no activa Fosfolipasa D ni Fosfolipasa C. (Vías de señalización que activa Ang II por la unión a receptores AT1). ANG (1-7) Angiotensina 1-7. MAS Receptor de angiotensina1-7. PLA₂ Fosfolipasa A2. AA Acido araquidónico (22)

Las dos principales rutas oxidativas enzimáticas del AA son: (66)

- Vía de la lipoxigenasa (LO): cuyos productos principales son los leucotrienos ácido eicosatetraenoico y las lipoxinas
- Vía de la ciclooxigenasa (CO): como productos principales son las prostaglandinas y el tromboxano

Efectos fisiológicos.

La angiotensina 1-7 actúa como antagonista de las acciones de la angiotensina II. En los vasos aislados la angiotensina II tiene acción vasoconstrictora, en cambio, a las mismas dosis la angiotensina 1-7 tiene acción vasodilatadora. Esto llevó a investigar la función de la angiotensina 1-7 como antagonista de las acciones presoras y proliferativas de la angiotensina II. (66, 69).

El mecanismo de retroalimentación que se muestra en la figura puede ser particularmente importante durante el bloqueo de los receptores AT1 porque el aumento en la concentración de angiotensina II estimulará la mayor producción de angiotensina 1-7. (22).

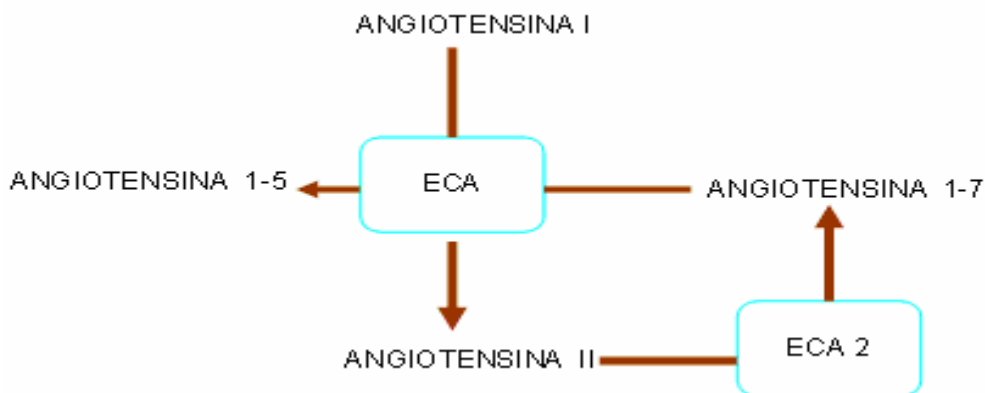


Figura 22. Mecanismo de retroalimentación del SRA. Representación esquemática de un mecanismo de retroalimentación en donde a partir de angiotensina I se forma angiotensina II por medio de la ECA y la ECA2 facilita la formación de angiotensina 1-7, luego nuevamente por medio de la ECA pasa angiotensina 1-7 a angiotensina 1-5 (22)

Yamamoto (1992), demostró que el neprilysin (endopeptidasa neutra), era responsable de la formación de angiotensina 1-7 en la circulación, mientras que Ferrario (1993) determinó que proliloligoendopeptidasa 26.24 y metaloendopeptidasa 24.15, produce angiotensina 1-7 en las células vasculares del endotelio y en células del músculo liso respectivamente (67)

Iyer S. N. en el 2000. demostró que angiotensina 1-7 tiene acción vasodilatadora en forma fisiológica, se realizó un estudio en dos modelos diferentes de hipertensión arterial en la rata una que tiene expresión genética de hipertensión y otra en la cual se ha inducido un incremento en la actividad del SRA, específicamente de la renina plasmática (62).

Al tratar a estas ratas con un anticuerpo específico para la angiotensina 1-7 un antagonista selectivo del receptor llamado D-Ala7- Ang(1-7), las que tenían el SRA estaba activado presentaron una reacción presora importante, por la depleción sódica, ratas expuestas a una dieta baja en sal y otras con un régimen normal, lo que demostró que la angiotensina 1-7 actuaba para compensar la actividad de la angiotensina II.

El mismo resultado se obtuvo en las ratas que tenían expresión aumentada de la cantidad de renina en sangre, la administración de un antagonista selectivo de la función de angiotensina 1-7 causó aumento en la presión arterial. (15, 20, 22, 68).

El equilibrio entre la acción presora de la angiotensina II y la acción depresora de la angiotensina 1-7 se comprobó en modelos con hipertensión arterial y en modelos transgénicos en los que se administró una infusión continua de angiotensina 1-7 por 12 días y se observó que el aumento en la concentración de angiotensina 1-7 en la sangre de estas ratas hipertensas originaba una acción depresora (22).

La neutralización endógena de angiotensina 1-7 y el bloqueo de los receptores AT1-7 se asocian a aumentos en la presión arterial, en el cual una dieta baja en sal causa aumentos en la actividad de angiotensina II (27).

La respuesta terapéutica a los inhibidores exógenos de SRA, tales como antagonistas del receptor AT1, es alterada por los cambios en producto del tratamiento con sal, investigaron el efecto de una dieta baja y alta de sodio en el antagonismo de Ang II y de Ang- (1-7) (70).

El antagonista del receptor AT_2 y el antagonista del receptor de angiotensina 1-7 atenuaron el efecto de angiotensina 1-7. Además, el retiro del endotelio y el tratamiento previo con el indometacina del inhibidor de la síntesis de la prostaglandina suprimieron el antagonismo de Ang- (1-7).

Por tanto Ang- (1-7) tiene un antagonismo específico, dependiente del endotelio y no competitivo de Ang II, que implica a los receptores de AT_2 y de Ang- (1-7). Este antagonismo no competitivo de Ang- (1-7) es suprimido por un producto bajo de sodio en las ratas normotensas, sugiriendo que sirve como regeneración negativa hacia Ang II en respuesta a un producto alterado de sodio (15, 20, 22, 62, 68).

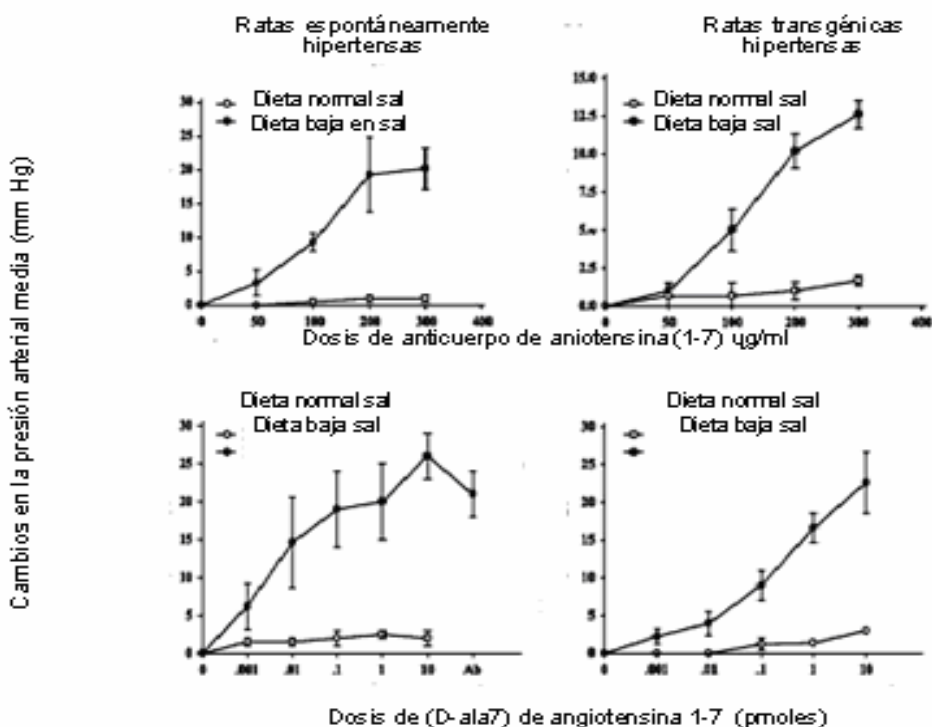


Figura 23. Cambios en la presión sanguínea por inhibición y bloqueo de angiotensina 1-7. Respuestas en la presión sanguínea por inhibición de angiotensina 1-7 ó por bloqueo de receptores de angiotensina 1-7 en ratas espontáneamente hipertensas ó en ratas transgénicas (20)

Antón J y M Roks en 1999 descubrieron que la inhibición de ECA bloquea el metabolismo de angiotensina 1-7 a angiotensina 1-5 y puede conducir a la elevación de los niveles de angiotensina 1-7 en plasma, la función de angiotensina 1-5 aún es desconocida, se observó que los pacientes tratados con captopril produce un aumento en la concentración de los niveles plasmáticos de angiotensina 1-7 y disminuyen los niveles de angiotensina 1-5, también demostraron que angiotensina 1-7 por si misma inhibe a ECA. Esto lo demostraron midiendo la actividad de ECA al agregar diferentes concentraciones de angotensina 1-7, angiotensina I, Angiotensina 1-5 y lisonopril el cual es un inhibidor de la ECA. Se observó que tanto el lisonopril como la angiotensina 1-7 presentan una baja en la actividad de la ECA, con lo que se puede concluir que la angiotensina 1-7 funciona como un inhibidor no competitivo de la ECA. (29, 30)

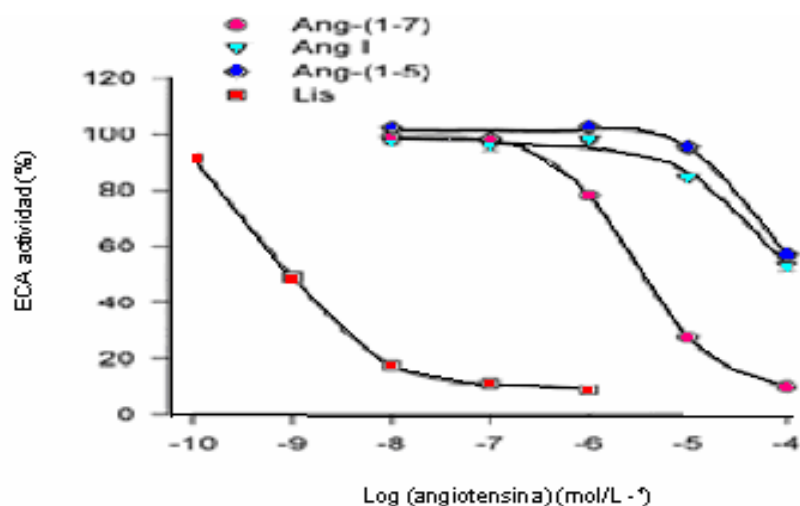


Figura 24. Inhibición de la actividad de la ECA por angiotensinas 10^{-8} a 10^{-4} y lisonopril 10^{-10} a 10^{-6} (29)

Al analizar las relaciones entre angiotensina II, la angiotensina 1-7 y la enzima convertidora, se encontró que la enzima convertidora metabolizaba el péptido angiotensina 1-7. Esto se demostró en estudios cinéticos y en una preparación aislada de la pata de una rata, ya que cuando se administró un inhibidor de la enzima convertidora, como el lisonopril, las concentraciones de angiotensina 1-7 aumentaron significativamente.

Quedó demostrado que la angiotensina 1-7 es metabolizada por la enzima convertidora y que está formada por ciertas endopeptidasas tisulares a partir de angiotensina I. Además, la angiotensina- (1-7) preservó totalmente la función endotelial aórtica, mientras que la relajación dependiente del endotelio en las aortas de ratas aquejadas de un infarto tratadas con exceso de sal fue disminuida perceptiblemente. Angiotensina- (1-7) preservó la función cardiaca, la perfusión coronaria, y la función endotelial aórtica en un modelo de la rata con paro cardíaco. (29, 30)

En el 2005 Christian Hocht y colaboradores evaluaron el efecto de la administración intrahipotalámica de la angiotensina 1-7 sobre la presión arterial, la frecuencia cardiaca y sobre la actividad presora de angiotensina II en ratas con operación simulada o con coartación aórtica en un estadio temprano y uno crónico de la hipertensión (17).

La administración intrahipotalámica de angiotensina 1-7 no indujo cambios significativos en la presión arterial media en ratas con operación simulada y coartación aórtica en los estadios hipertensivos temprano y crónico, sin embargo el efecto sobre la presión arterial fue significativamente distinto en los animales con coartación aórtica en estadio crónico (!7).

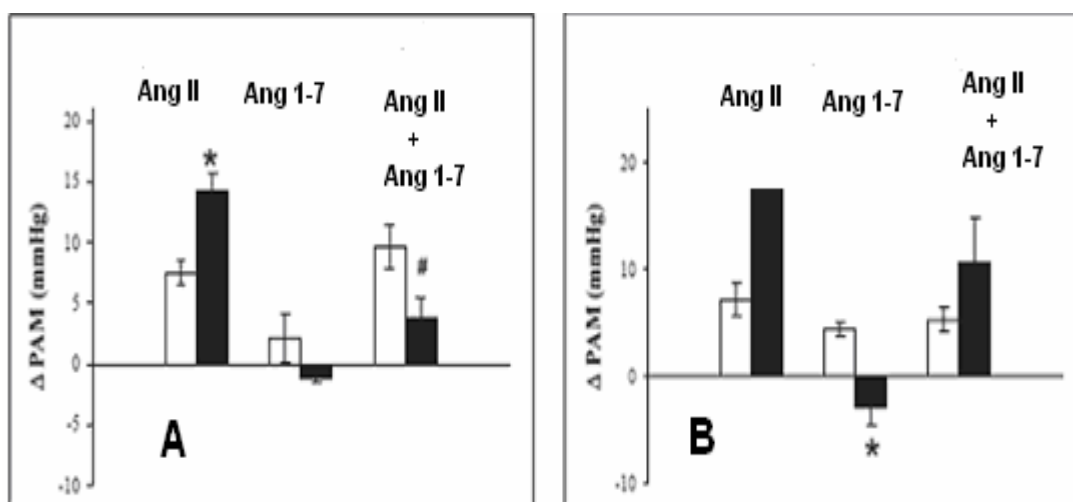


Figura 25. Cambios en la presión arterial media inducidos por la administración de angiotensina II y angiotensina 1-7. En la figura A se muestra la administración de Ang II, Ang 1-7, y Ang II + ang 1-7 en el hipotálamo anterior de ratas controles con operación simulada (barras blancas) y coartación aórtica (barras negras) en un estadio temprano de 7 días y en la figura B en un estadio tardío de 42 días (17)

Se ha planteado que parte de la acción antihipertensiva de los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de la angiotensina II se debe a la activación de un fragmento de la angiotensina 1-7 esto lo estudio el Dr Ferrario en vasos aislados y se demostró que la acción vasodilatadora de angiotensina 1-7 queda bloqueada selectivamente por el antagonista (D-Ala) Ang 1-7. Esta acción estaría mediada por el receptor MAS protooncogen cuya función no era conocida, hasta que en los estudios de Santos se demostró que, en animales, si se elimina el gen que codifica para el receptor MAS la angiotensina 1-7 no ejerce ningún efecto.

El MAS es un receptor de la angiotensina 1-7 está formado por una proteína con 7 dominios transmembrana con características de (GPCR) proteína G acoplada a receptores. (17, 21).

Kostenis y colaboradores demostraron que el receptor MAS antagoniza al receptor AT₁ de angiotensina II realizaron acoplamientos con el receptor Mas y el receptor AT₁ indujeron la interacción de estos acoplamientos con angiotensina II y midieron la respuesta de la liberación de Ca⁺² que es responsable de la contracción y es estimulada por angiotensina II. En la grafica se observa que el acoplamiento con AT₁ y MAS libera menos calcio concluyendo que el complejo formado por AT₁ y Mas inhiben las acciones de angiotensina II por lo tanto este complejo podria ser de gran importancia para la intervención farmacológica en enfermedades cardiovasculares. Experimentos demuestran que los ratones que carecen del gen que codifica para el receptor MAS demuestran vasoconstricción mediada por angiotensina II. (19).

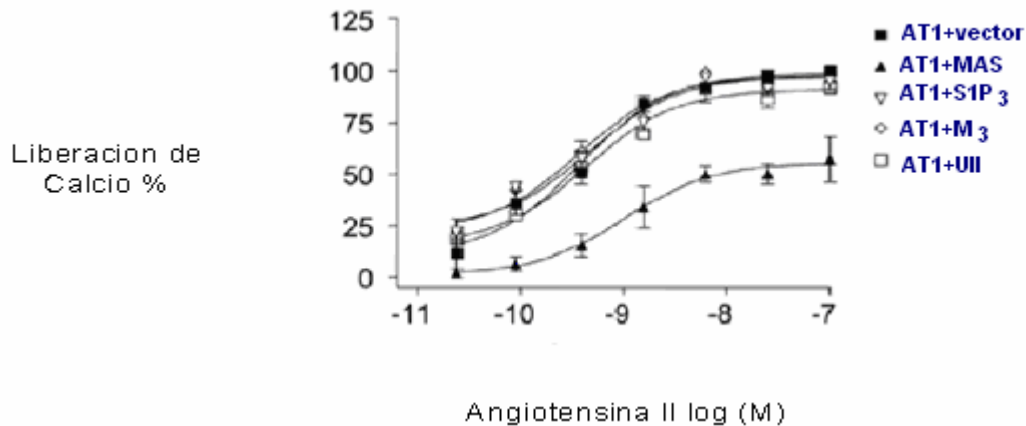


Figura 26. Liberación de calcio responsable de la contracción muscular. La unión del receptor AT1 con MAS, reprime la liberación de calcio al adicionar angiotensina II. (19)

También se estudió la función del receptor MAS en el corazón de ratas normales y ratas hipertensas. La expresión del receptor MAS se midió mediante fluorescencia en los miocitos, igual que la expresión de ARN mensajero. La angiotensina 1-7 es capaz de inhibir la actividad de la vía de MAP kinasa, en animales, esa función se inhibe cuando se les administra oligonucleótidos que bloquean la acción de angiotensina 1-7.

Este estudio fué realizado por Tallan y colaboradores demostró la inhibición del crecimiento de los miocitos a través de la activación del MAS receptor. (19).

La angiotensina II y la endotelina contribuyen al remodelamiento cardiaco después de un infarto al miocardio estimulando la proliferación de la hipertrofia y la proliferación de los miofibroblastos, en contraste la infusión de angiotensina 1-7 después del infarto agudo al miocardio, reduce el tamaño de los miocitos y atenúa la disfunción ventricular y el remodelamiento. (16).

Las MAPK son las cinasas mas importantes en la respuesta mitogénica generada por el estímulo de PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) esta cascada de señalización culmina con la fosforilación de ERK, la cual se transloca al núcleo e induce la transcripción de genes relacionados con el crecimiento y la actividad desmedida de células malignas. (38).

La actividad mitógeno activada ERK1 y ERK2 suero estimulante de Kinasa fue disminuida por angiotensina 1-7 en los miocitos. Estos resultados sugieren que angiotensina 1-7 reduce el crecimiento de cardiomiocitos con la activación del receptor Mas(17). ERK1y ERK 2 regulan la via de señalización del crecimiento vascular.

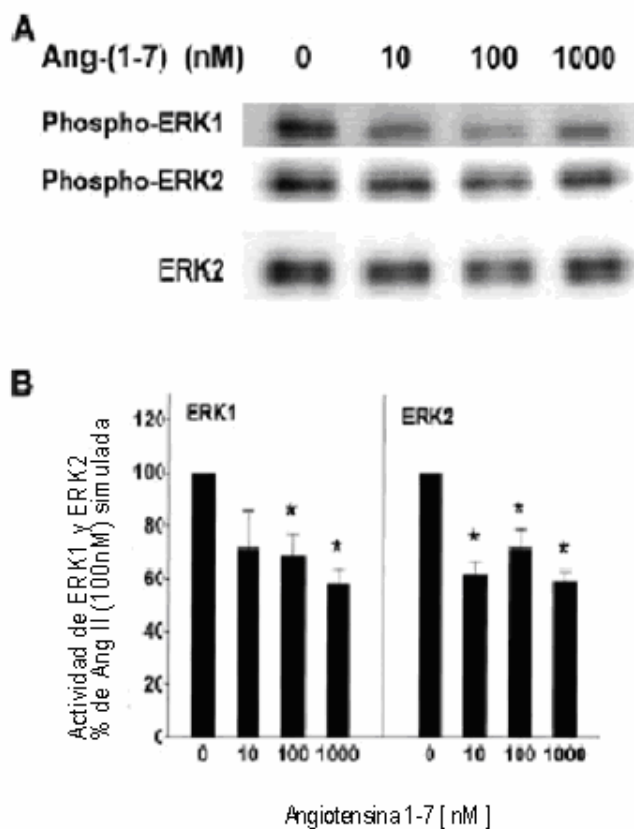


Figura 27. Actividad de ERK1 y ERK2 mediada por angiotensina (1-7). La actividad mitógeno activada se observa reprimida al adicionar angiotensina (1-7) (38)

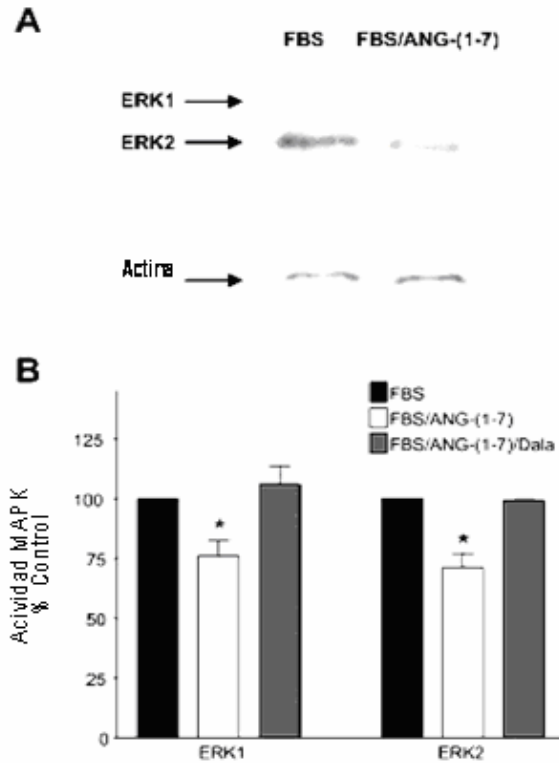


Figura 28. Actividad de MAPK mediada por (FBS), (FBS/Ang1-7) y (FBS/Ang1-7Dala). En la figura se observa la actividad MAPK con FBS/angiotensina 1-7 disminuida en comparación con FBS sólo y FBS/ang1-7ala (38)

Debido a que se había reportado previamente la acción antiproliferativa de la angiotensina 1-7. Patricia E. Gallager realizó un estudio con tres diferentes líneas celulares cancerígenas de pulmón, incubando durante algunos días en presencia de angiotensina 1-7 observándose que se reducía la producción de células malignas excepto en el paciente de mayor edad lo que origina un gran descubrimiento ya que éste puede ser una esperanza de vida para los pacientes con este padecimiento estudio que podría explicar el mecanismo molecular por el que se da un menor riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con presión sanguínea alta que toman inhibidores de la ECA. (21).

Los investigadores creen que la angiotensina (1-7) reduce la ciclooxygenasa-2 (COX-2) una enzima que regula el crecimiento celular. La COX-2 se encuentra en niveles más elevados en entre un 50 y un 70 por ciento de los tumores de pulmón malignos. (21)

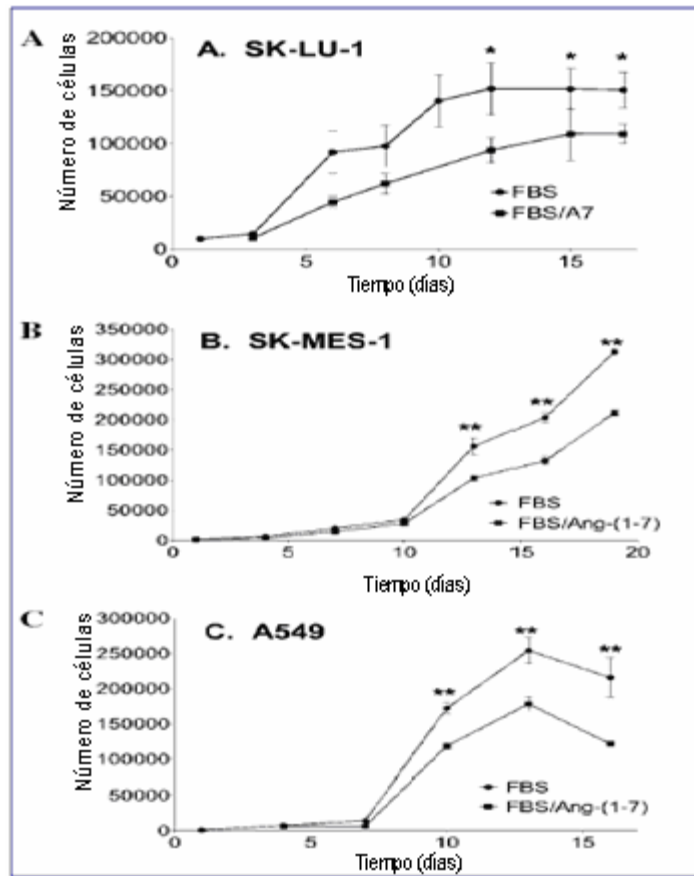


Figura 29. Crecimiento celular mediado por angiotensina 1-7. En diferentes líneas celulares se observa que el crecimiento del número de células disminuye con la administración de angiotensina 1-7. SK-LU-1 Células de adenocarcinoma de pulmón derivadas de mujer de 60 años caucásica, A549 células de adenocarcinoma de hombre de 58 años caucásico y SK-MES-1 Células derivadas de carcinoma de hombre de 65 años caucásico (21)

Ferrario y colaboradores (22) postularon que la angiotensina 1-7 tiene funciones celulares diferentes de las establecidas para la angiotensina II. La angiotensina 1-7 no genera ni estimula la secreción de aldosterona, pero favorece la secreción de la vasopresina, de las prostaglandinas y del óxido nítrico.

Por otro lado este heptapéptido presenta un efecto vasodilatador que se observa en varios lechos vasculares, incluso el coronario de perros y de cerdos, la aorta de la rata y también bloquea la vasoconstricción inducida por la angiotensina II en arterias humanas. Inhibidores selectivos de los receptores AT₁ y AT₂ no alteran la vasodilatación inducida por la angiotensina 1-7. El efecto vasodilatador estaría mediado por la liberación del óxido nítrico y por las prostaglandinas. Así como también los inhibidores de la ECA juegan un papel importante en la formación de los componentes de la red de SRA (22, 68).

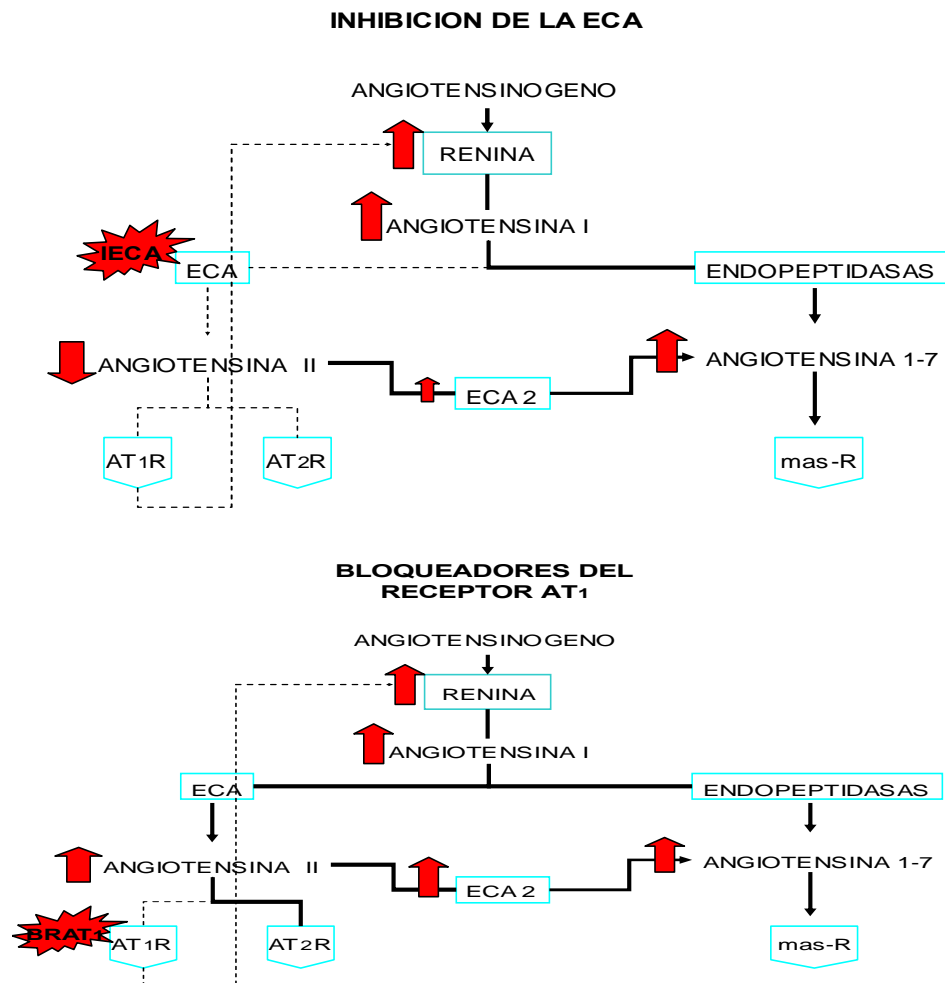


Figura 30. Representación del efecto de los inhibidores de la ECA y de los bloqueadores del receptor AT₁. En el siguiente esquema se muestra el efecto de los inhibidores de la ECA así como el de los bloqueadores del receptor AT₁ (22)

Efecto de los inhibidores de la ECA en Bradicina y Angiotensina 1-7

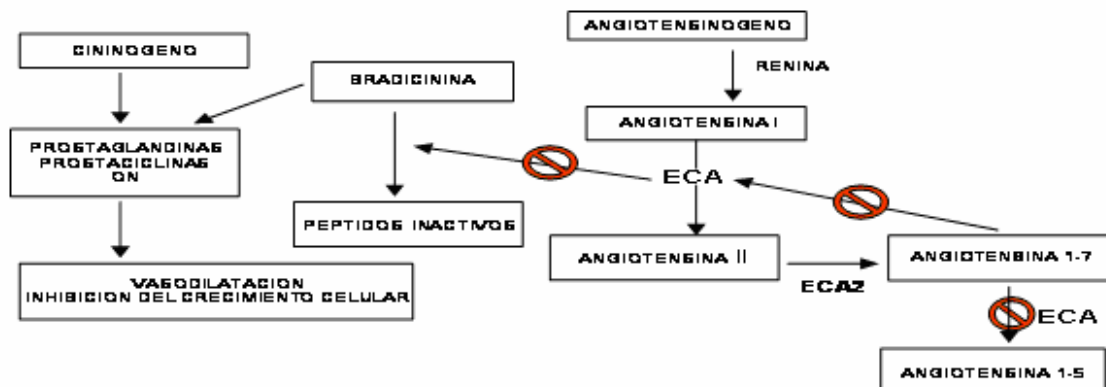


Figura 31. Efecto de los inhibidores de la ECA en Bradicina y angiotensina 1-7. Al inhibir la ECA se logra que la bradicinina no se convierta en péptidos inactivos así como facilita que la angiotensina 1-7 permanezca por más tiempo logrando así su efecto vasodilatador (31)

Cabe señalar que la angiotensina 1-7 tiene en algunos tejidos un efecto opuesto a la angiotensina II, mientras que en otros posee un efecto similar. Esto sugiere que este heptapéptido sería el metabolito más pleiotrópico del sistema renina angiotensina aldosterona. (22).

Gironacci y colaboradores señalan que la angiotensina 1-7 tiene un efecto neuromodulador específico sobre la transmisión noradrenergica, que es inhibitorio a nivel del sistema nervioso central por un mecanismo dependiente del óxido nítrico, vinculado con receptores de tipo AT₂ y producción local de bradicinina. (14).

Angiotensina 1-7 tiene un efecto antihipertensivo y puede disminuir la actividad del sistema nervioso simpático (SNS). Se probó la hipótesis que Ang1-7 inhibe el lanzamiento del Norepinefrina en hipotálamo, vía Ang1-7 y angiotensina II mediante receptores (AT₂), actuando a través de bradicinina (mecanismo de bradiquinina y NO dependiente) (24).

Se utilizaron modelos de ratas hipertensas y normotensas en presencia y en ausencia Ang-(1-7) solo o combinado con los varios antagonistas e inhibidores. Ang-(1-7) concluyendo que la Ang-(1-7) disminuye la liberación del NE obteniéndose que para ratas normotensas la cantidad óptima de angiotensina fue de 1000 nM y para hipertensas de 100 nM para abatir los niveles de NE. del hipotálamo vía el Ang-(1-7) y los receptores AT₂, actuando a través de un mecanismo de BK/NO que estimule señal de GMP/PKG. De esta manera, Ang-(1-7) puede disminuir actividad de SNS y ejercer un efecto del antihipertensivo (36).

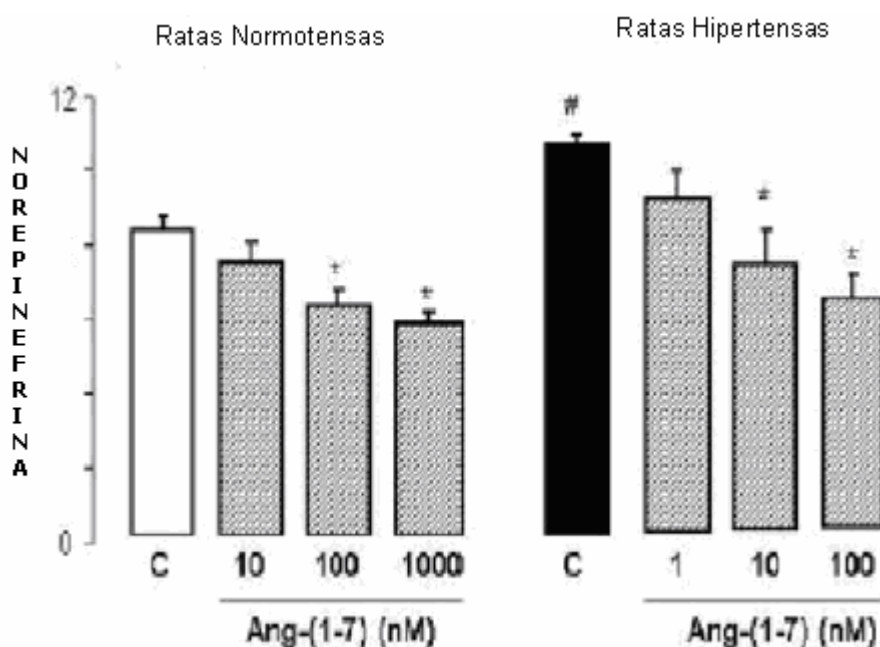


Figura 32. Niveles de norepinefrina en ratas hipertensas y normotensas mediada por angiotensina 1-7. Se observa la disminución de la actividad de norepinefrina ó cantidades crecientes de angiotensina 1-7.

La angiotensina 1-7 formada tanto de la angiotensina I como de la angiotensina II por peptidasas diferentes de la ECA potencia, en cambio, la respuesta hipotensora de la bradiquinina, probablemente con producción de NO que también es vasodilatador y antiproliferativo (66).

R.A.S. Santos y colaboradores (68) en (1997) demostraron que dentro de las acciones renales de angiotensina 1-7 está la del balance electrolítico, in vivo, es un potente secretor de vasopresina, además la infusión intracerebroventricular de angiotensina 1-7 en ratas aumentó la sensibilidad refleja de barorreceptores. Otros resultados han demostrado que puede actuar como un péptido osmorregulatorio y tiene un efecto antidiurético potente en ratas con administración excesiva de agua.

Estudios realizados en animales y en cultivos celulares, parece demostrar que angiotensina (1-7) inhibe por sí misma la actividad de la ECA, también antagoniza los receptores AT1 incrementa los efectos inducidos por bradiquinina, y estimula los efectos de los prostanoïdes y de óxido nítrico (8).

Participación de angiotensina 1-7 como agente cardioprotector.

Los hallazgos en varios estudios en animales han sugerido que la angiotensina-1-7, es un vasodilatador que puede conferir efectos cardioprotectores al oponerse a las acciones de la angiotensina II sobre el crecimiento y la reactividad vascular. Al contrario de la angiotensina II la angiotensina [1-7], no causa vasoconstricción, liberación de aldosterona, sed ni facilitación de neurotransmisión noradrénergica. (31).

Este efecto vasodilatador es mediado por la liberación de NO y bradicinina endotelial. Además angiotensina 1-7 actúa como agente antiarrítmico y protege el miocardio contra las consecuencias de la lesión cardiaca, en corazón activa la bomba de sodio hiperpolarizando la célula del corazón y restablece la conducción del impulso, estos efectos proporcionan una explicación para la incidencia reducida de arritmias en presencia de angiotensina 1-7, puede inhibir la tensión oxidativa, estimular la producción del inhibidor 1 del activador de la agregación plaquetaria lo cual evita la formación de coágulos que impidan el paso de el flujo sanguíneo así como también actúan como agente antiinflamatorio. (25, 70)

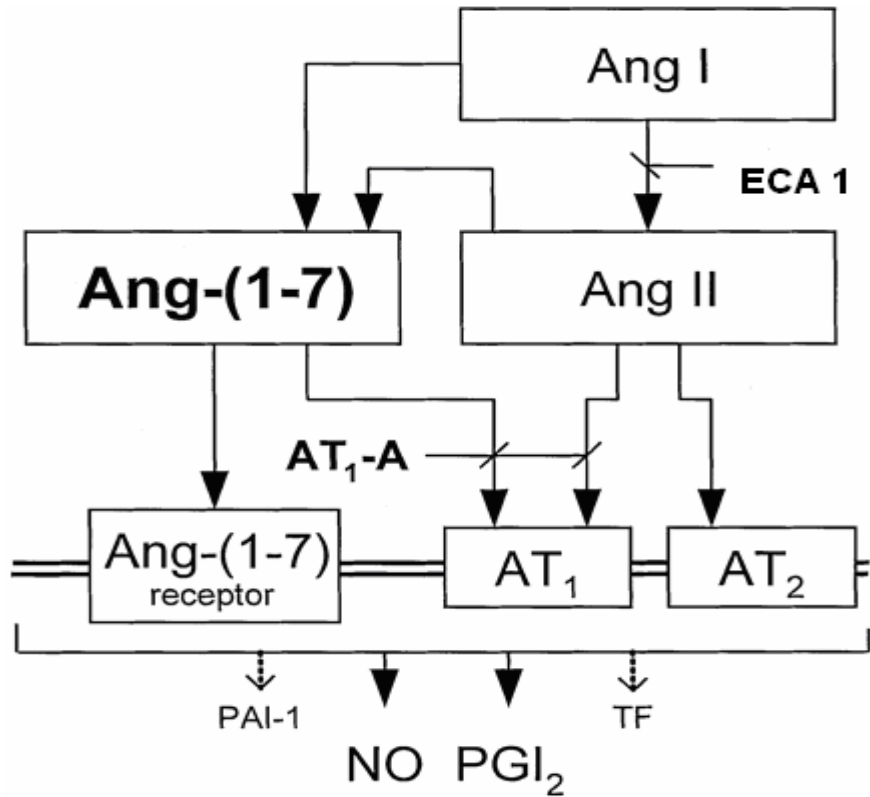


Figura 33. Mecanismo propuesto de la acción antitrombótica por la acción de los bloqueadores del SRA. IECA Inhibidor de la ECA, AT₁-A Antagonistas del receptor AT₁. Los bloqueadores AT₁ incrementan la concentración de angiotensina 1-7. produciendo la liberación de TF y de PAI-1 factores que decremantan la formación de trombos, debido al estímulo de AT₁ (receptor de angiotensina II) (70)

3.16. Sistema Bradicinina.

El sistema caliceína cinina, esta estrechamente ligado al SRA desde el punto de vista funcional, por lo que conviene destacar algunos aspectos sobre el mismo, el hígado secreta una sustancia proteica (cininógeno) que junto a la caliceína plasmática y tisular forma el octapéptido bradicinina y también un nonapéptido con iguales acciones, la calidina (lisil-bradicinina). (27).

La vida media de estas dos hormonas locales es alrededor de de 15 segundos, pues son desintegradas a fragmentos inactivos por la cinasa II ó ECA.

Las lesiones tisulares, las reacciones alérgicas, las infecciones virales y otros procesos inflamatorios, activan una serie de reacciones proteolíticas que producen bradicinina, esta hormona provoca dolor, vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, liberación de óxido nítrico del epitelio vascular, y aumenta la síntesis de prostaglandinas. (23,28).

Se han identificado dos receptores que median el efecto de las cininas, el receptor B₁, cuya expresión es muy baja en condiciones fisiológicas y es originada por daño celular y el receptor B₂ que es expresado constitutivamente. Ambos receptores cuentan con 7 dominios transmembrana. (23,28).

TEJIDO O CELULA	RESPUESTA	RECEPTOR
Arterias	Constricción	B1
Arteriolas	Relajación	B2
Vénulas	Constricción	B2
Venas	Constricción	B2
Células endoteliales	Liberación de óxido nítrico	B2
Nervios sensoriales	Despolarización causante del dolor	B2
Músculo liso bronquial	Liberación de histamina	B2
Mastocitos	Constricción	B3

Tabla 3. Respuestas a la interacción entre bradicinina y sus receptores (28)

La bradiquinina tiene múltiples acciones beneficiosas, produce prostaciclina que además de vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios estimulan la producción de colagenasa que destruyen el tejido conectivo, potencian la producción de adenosina y óxido nítrico (NO) es además antiproliferativo y antiagregante plaquetario. Pero por otra parte, la bradiquinina quizás puede utilizarse como sustrato de la ECA para producir fibrosis lo que acentúa los aspectos negativos de una ECA elevada tanto a nivel plasmático como tisular. (Weber, 1995).

Sin embargo la tos que aparece del 2 – 20% de los enfermos tratados con inhibidores de la ECA se atribuye a la bradiquinina o algunos de sus productos, hecho por otra parte que no se ha demostrado con seguridad. (1, 23).

Sistema renina angiotensina

Sistema caliceína cininas

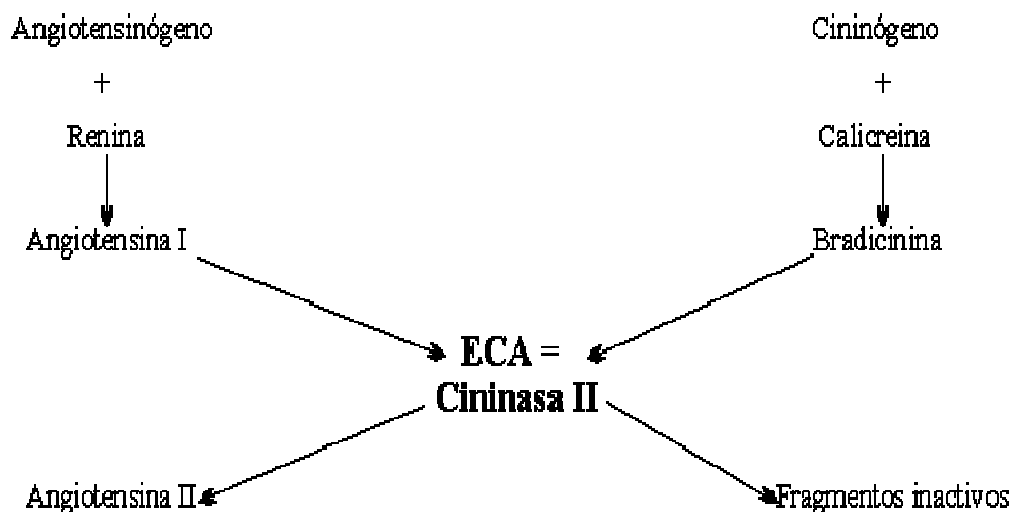


Figura 34. Cascada del SRA y Sistema Caliceína Cinina. En la figura se muestra como la ECA interviene en estos dos procesos por una parte originando la formación de angiotensina II y por la otra favoreciendo la formación de péptidos inactivos a partir de bradicicnina (74)

La prevención de hipertrofia cardiaca y fibrosis en ausencia de reducción de la tensión arterial implica una acción directa de la inhibición de la ECA sobre el corazón independientemente de su efecto hemodinámico. La hipertrofia cardiaca se efectúa a través del receptor de membrana AT que a traves de la proteína Gq hidroliza el fosfatidilinositol con la producción de diacilglicerol (DAG) e inositol trifisfato (IP₃). El DAG activa la proteinquinasa C (PKC) y el IP₃ aumenta la concentración de Ca²⁺ y ambos productos estimulan los prncogenes nucleares o genes de respuesta inmediata aumentando la producción de proteínas y produciendo hipertrofia.

También estimula la via RAS y la cascada de las proteínas activadas por mitógenos. Luego de la activación de AT₁ se produce una cascada de señales intracelulatre que inician la transcripción de genes específicos cardiacos. Están involucrados las familias MAP-Kinasa y la JAK/STAT tirosina Kinasa.

En los vasos el estiramiento de las células musculares lisas activa la MAPK siendo intermediarios la angiotensina II y la ET-1.

La angiotensina II aumenta la producción de ET-1 en la pared de los vasos sanguíneos. Ha sido probada la acción mitogénica e inductora de síntesis proteica de la ET.

La enzima convertidora de angiotensina ECA es idéntica a la quinasa II del sistema caliceína-quinina que inactiva la bradiquinina al liberar el carbono terminal del dipéptido arginina. Y se sospecha que una parte del efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA esté mediado por la acumulación de quininas y la bradiquinina actúa sobre el receptor endotelial B₂ de la bradiquinina, estimula la fosfolipasa A₂ y C para la formación del potente dilatador óxido nítrico (NO) de la prostaciclina y el factor activador de plaquetas (PAF). También estimula por mecanismo desconocido la síntesis de adenosina y todas esas sustancias son antiisquémicas y cardioprotectoras.

3.17. OXIDO NITRICO.

Es el vasodilatador más importante liberado por las células endoteliales, se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina y una molécula de oxígeno, mediante la óxido nítrico sintetasa (NOS) la forma más importante de la NOS en el sistema cardiovascular es la NOS endotelial (NOSe), esta enzima es la responsable de la producción y liberación continua de NO por parte de las células endoteliales y también por las plaquetas y el corazón La NOSe se activa cuando aumenta la concentración de Ca²⁺ de las células endoteliales.

Existen pruebas que la adrenalina y otros agonistas β adrenérgicos producen liberación de NO probablemente a través de un mecanismo dependiente de AMPc que es independiente del incremento de calcio.

Una vez liberado por el endotelio el NO se difunde a través de la pared vascular hacia el interior de las células musculares lisas donde activa la enzima citosólica guanililciclase esta aumenta los niveles de PKG lo que provoca la relajación. (1,2, 3, 4).

Se han identificado más de una isoforma de NOS, constituidos por subunidades homodiméricas con pesos moleculares entre 125 y 155 KDa:

1. Dos isoformas constitutivas calcio-dependientes (cNOS): la endotelial (eNOS) o tipo III y la neural (nNOS) o tipo I, presentes en diferentes tejidos (células endoteliales, neuronas, neuroglías y otros) que producen concentraciones fisiológicas de NO al actuar como señalizador molecular.
2. Una forma calcio-independiente (iNOS) o tipo II, inducible en un número de tipos celulares como macrófagos, hepatocitos, neutrófilos, músculo liso, endotelio en respuesta a diferentes estímulos inmunológicos tales como:

interferon gamma (IFN-g), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y lipopolisacárido bacteriano (LPS), los cuales generan gran cantidad de NO que puede ser tóxico en células tumorales o infectadas por virus. El conocimiento de esta amplia distribución de las NOS ayudan a explicar algunos de los efectos en el organismo asociados con la liberación de óxido nítrico.

La activación de la eNOS se inicia durante la adhesión de las plaquetas a la colágena de la pared del vaso sanguíneo y la agregación plaquetaria inducida por esta colágena, ADP y ácido araquidónico. El mecanismo de esta activación no se conoce con exactitud, pero se afirma que el óxido nítrico generado durante dicha reacción se libera en relación con la magnitud de la activación plaquetaria. (1, 2, 3, 4,24).

El endotelio es el epitelio plano simple que recubre el interior de todos los vasos sanguíneos, incluido el corazón (endocardio). Es un tejido que ha dejado de considerarse una simple barrera que contiene el plasma y a las células de la sangre, que permite el intercambio de nutrientes y desechos. Es un órgano verdadero dentro de otros órganos que pesa casi 3.5 kilogramos, el 5% del peso corporal total en un adulto de 70 kilogramos, debido a su metabolismo, consumen sus células gran cantidad de energía. Su superficie esta cubierta de receptores que permiten realizar diferentes funciones, cuando no funciona bien se producen enfermedades como hipertensión, aterosclerosis, trombosis o hemorragias.

El endotelio es un tejido básico simple plano continuo, el sostén de la membrana basal tiene una longitud de 50 μm y un ancho promedio de 10 μm . está conformado por un núcleo paralelo, filamentos contráctiles y pocas mitocondrias. (16)

Muchas de las enfermedades que alteran la función vascular se asocian a anomalías del endotelio, se cree que la disfunción del endotelio contribuye a las primeras etapas de la arterioesclerosis, mientras que la lesión endotelial es un factor crucial que conduce a la formación de trombos en la lesión arterioesclerótica avanzada, también se da una acumulación de metabolitos vasodilatadores durante la oclusión del flujo sanguíneo.

Existen otros mecanismos que actúan localmente en determinados lechos vasculares en circunstancias específicas, por ejemplo, durante una reacción inflamatoria, una infección local, un traumatismo provocan la liberación de diversas sustancias incluidos los dilatadores arteriales, histamina, prostaglandina E_2 , bradicinina y el factor activador de plaquetas.

Se incrementa así el flujo sanguíneo local y se aumenta la permeabilidad venular postcapilar, facilitando el acceso de los leucocitos y anticuerpos a los tejidos lesionados e infectados, al sudar, la bradicinina producida por las glándulas sudoríparas produce una vasodilatación cutánea. La prostaglandina I_2 (PGI_2 Prostaciclina), se sintetiza en la corteza renal en cuanto el flujo sanguíneo renal está disminuido por la acción de vasoconstrictores. (16,71).

La prostaciclina presenta una acción vasodilatadora que ayuda a mantener el riego sanguíneo renal, por el contrario, la serotonina y el tromboxano A_2 liberados por las plaquetas durante la coagulación sanguínea, producen un vasoespasmo que ayuda a reducir la hemorragia, la superficie interna de los vasos sanguíneos esta recubierta por una capa única de células endoteliales indispensables en la regulación del tono vascular. Cuando son estimuladas por sustancias presentes en la sangre o por la fuerza de cizallamiento asociada al flujo sanguíneo, las células endoteliales pueden liberar sustancias constrictoras y dilatadoras.

Los vasodilatadores más importantes son el factor de relajación derivado del endotelio, que se sabe actualmente es el NO o un compuesto muy relacionado que contiene nitrógeno, la prostaciclina (PGI_2) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). (1)

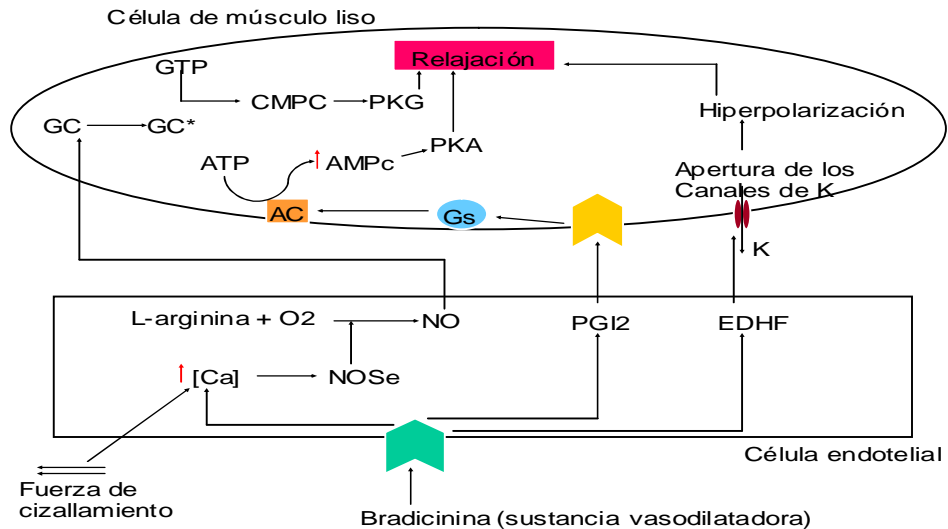


Figura 35. Mecanismo de relajación muscular. En la figura se observan los mecanismos vasodilatadores endoteliales más importantes como son: el factor de relajación derivado del endotelio que es el óxido nítrico, la prostaciclina y el factor hiperpolarizante dependiente del endotelio (1)

Los principales vasoconstrictores endoteliales son, la endotelina-1 (E_1), el tromboxano A_2 (TXA_2) y la prostaglandina, las células endoteliales desempeñan también un papel crucial en la inhibición de la agregación plaquetaria y por tanto en la homeostasis. (1,24,)

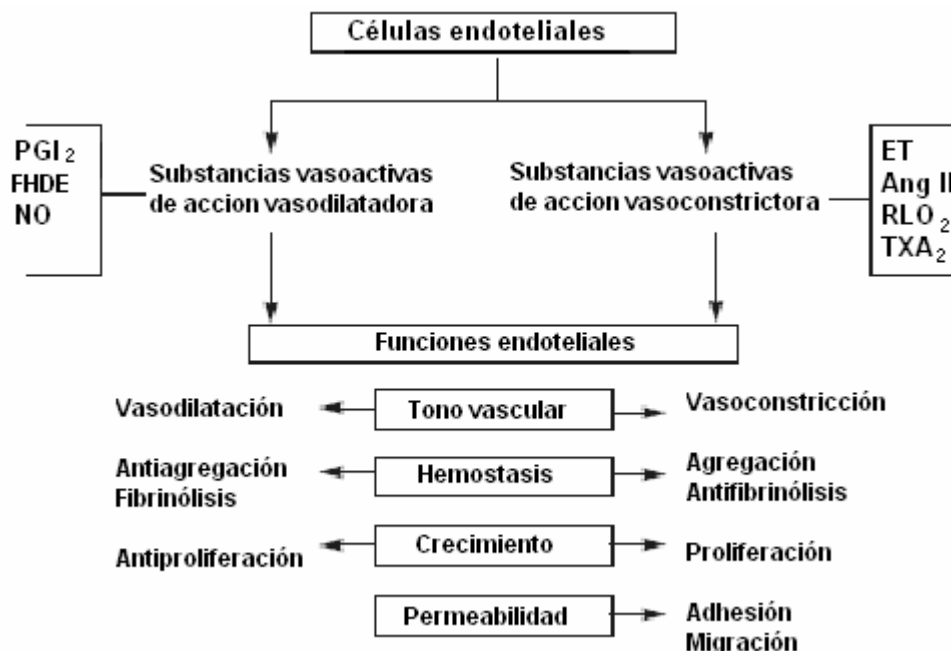


Figura 36. Fisiología del endotelio. Se observan las funciones endoteliales dependiendo de las sustancias vasoactivas de acción vasodilatadora ó vasoconstrictora (12)

3.18 ALDOSTERONA

La corteza suprarrenal produce hormonas mineralocorticoideas y glucocorticoideas, de las primeras la principal es la aldosterona que actúa principalmente en el epitelio de los riñones, glándulas salivales y colon, tiene receptores de gran afinidad que se encuentran en el hígado, cerebro, hipófisis y monocitos. Su característica acción hormonal es de producir retención de sodio y excreción de potasio.

El sustrato para la síntesis de aldosterona es el colesterol, que luego de ser captado por la mitocondria. El riñón filtra más de 180 litros de plasma por día conteniendo 23 moles de sal y reabsorbe el 99% de sodio filtrado. (23).

El túbulo proximal reabsorbe aproximadamente el 60% a través del intercambiador sodio-hidrogeno, la porción gruesa del asa ascendente de Henle reabsorbe un 30% por acción de los cotransportadores sodio-potasio-cloruro del túbulo distal y el 2% restante es manejado por los canales epiteliales de sodio del túbulo colector.

El sistema renina angiotensina regula la actividad de estos canales de sodio cuando una oferta disminuida del catión al asa de Henle genera la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular. La renina cataliza el paso del precursor angiotensinógeno a angiotensina I, la cual se convierte en el pulmón en angiotensina II por medio de la ECA. (1,13)

La angiotensina II uniéndose a sus receptores específicos en la glomerulosa adrenal, estimula la secreción de aldosterona, el cual se une a su vez a su receptor en el nefrón distal, provocando la hiperactividad de los canales de sodio y reabsorción del catión.

Durante años se pensó que dosis óptimas de IECA podían bloquear totalmente la producción de aldosterona, dado que angiotensina II es un potente estímulo de la glomerulosa adrenal. Hoy se sabe que tanto la angiotensina II como la aldosterona escapan a la acción de los IECA a largo plazo, produciéndose un efecto denominado “escape de aldosterona”. En los pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones plasmáticas de aldosterona pueden alcanzar 20 veces el valor normal.

Además de producirse en las glándulas adrenales, la aldosterona se sintetiza en las células vasculares y tiene diversos efectos sobre el árbol arterial. Modelos experimentales en animales han demostrado la existencia de receptores no epiteliales de aldosterona localizados en el cerebro, los vasos, el corazón y el riñón, que son la base de los denominados efectos pleiotrópicos o no genómicos de la hormona.

Las elevaciones sostenidas de angiotensina II y aldosterona inducen reactividad vascular anormal y respuesta de barorreceptores, por provocar disfunción endotelial y stress oxidativo. Además se ha puesto mucho énfasis en la capacidad de esta hormona de generar fibrosis orgánica.

Se ha demostrado que la aldosterona, además de producir stress oxidativo, es capaz de inhibir la óxido nítrico sintetasa endotelial a través de un mecanismo dependiente del receptor mineralocorticoideo. Además puede provocar vasoconstricción y vasodilatación rápida por mecanismos no geonómicos.

Por la vía del stress oxidativo y la disfunción endotelial, la aldosterona potencia la expresión de los marcadores de inflamación que llevan a la fibrosis. Esta inducción proinflamatoria parece ser también dependiente del sodio y del receptor mineralocorticoideo.

Estudios que han medido colágeno sugieren que el antagonismo mineralocorticoideo reduce la matriz extracelular tanto en el corazón como en los vasos. Asimismo, dicho antagonismo es capaz de disminuir la excreción de albúmina por riñón en seres humanos.

En modelos animales, se ha observado que los elevados niveles de aldosterona y el aumento de la ingesta de sodio son capaces de producir fibrosis cardiaca. La fibrosis del ventrículo derecho, la aurícula y la arteria pulmonar avalan el concepto de que este es un efecto independiente de la presión arterial. La mencionada fibrosis no solamente sería responsable de la hipertrofia cardiaca, si no también de la alteración de la función sistólica y diastólica, de la reducida presión arterial y de la creciente incidencia de arritmias, resultante de numerosos factores como la propia fibrosis, la hipokalemia, la hipomagnesemia, la hiposensibilidad a los barorreceptores y la potencialización de los efectos de las catecolaminas.

Se ha visto que dosis bajas de antialdosteronicos, insuficientes para disminuir la presión tienen efecto antifibrótico. Por otra parte, pacientes con aldosteronismo primario o adenoma de Conn, presentan mayor fibrosis miocárdica demostrada por ecocardiografía que los hipertensos esenciales.

Diversos mecanismos pueden explicar estos hallazgos: producción local de aldosterona en el miocardio, aumento en la densidad de los receptores AT₁ cardiacos y mayor expresión local de la enzima de conversión de angiotensina. Además la aldosterona favorece la expresión del receptor endotelina, que por si puede producir fibrosis (13,23).

El remodelado ventricular es un proceso en el que intervienen factores mecánicos, neurohormonales y genéticos que alteran la forma, tamaño y función del ventrículo. Ocurre en la hipertensión arterial, en las miocardiopatías, en el infarto al miocardio y en la enfermedad valvular. Las bases histológicas que contribuyen a la disfunción sistólica y diastólica, son la hipertrofia, la pérdida de miocitos y la fibrosis intersticial.

El efecto del remodelado puede ser interferido y revertido a través de varias intervenciones farmacológicas con agentes betabloqueantes, IECA y ARA.

Los antagonistas de la aldosterona también influyen en el remodelado y es conocido que los IECA y ARA producen una reducción de los niveles de aldosterona de breve duración, retornando a los valores pretratamiento en el largo plazo. El bloqueo de aldosterona se obtiene en forma más completa con los antagonistas de sus receptores. (9).

En el momento actual, el uso del bloqueo del receptor de aldosterona en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se basa en tres hechos.

- La evidencia de su eficacia antihipertensiva
- El fenómeno de escape de aldosterona verificado con IECA y ARA
- La evidencia clara de que dicho bloqueo reduce el daño de órgano blanco en pacientes hipertensos y mejora la supervivencia en individuos con enfermedad cardiovascular por lo tanto el bloqueo del receptor de aldosterona tendría particular utilidad en aquellos pacientes con alto riesgo o daño de órgano blanco demostrado.

La alta prevalencia de insuficiencia cardíaca asociada con el aldosteronismo primario y secundario, avalan el importante rol del exceso de aldosterona en la injuria cardiovascular. Esto plantea el hecho de que los pacientes con exceso de aldosterona y normotensión (por ejemplo los que se detectan por estudio genético de familias con formas hereditarias de aldosteronismo primario) estarían en riesgo aumentado y podrían ser tratados con antagonistas de los receptores de aldosterona. (13,23).

EFFECTOS PERJUDICIALES DE LA ALDOSTERONA

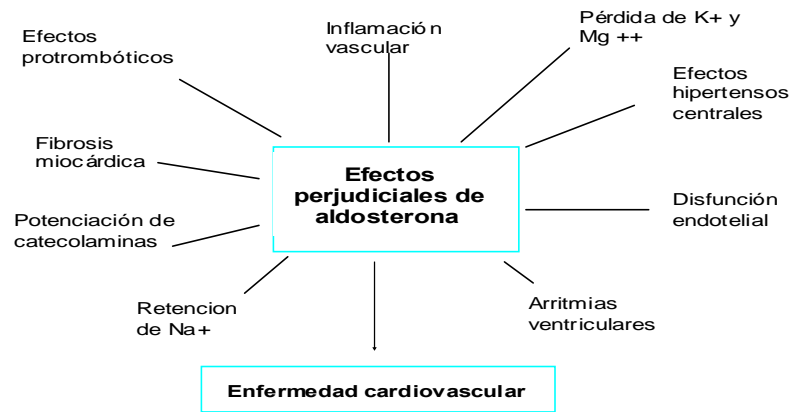


Figura 37. Efectos perjudiciales de la Aldosterona (13)

4.0. ANALISIS DE RESULTADOS.

Como análisis de resultados podemos decir que anteriormente se pensaba que el sistema renina angiotensina era sólo un sistema lineal además de que su principal péptido (angiotensina II) es un colaborador importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Ahora se sabe que dicha cascada no es lineal y que angiotensina 1-7 es un componente de dicha cascada junto con el descubrimiento también de la ECA₂, estos componentes participan activamente en el control de enfermedades cardiovasculares como son hipertensión arterial infarto al miocardio e insuficiencia cardiaca mediante la activación de un receptor específico el receptor MAS. Este estimula la actividad de fosfolipasa A₂ para la liberación de ácido araquidónico y posterior producción de prostanoïdes los cuales tienen acciones vasodilatadoras y antiproliferativas a diferencia de la activación de angiotensina II, angiotensina 1-7 no activa fosfolipasa C (acción en células vasculares y endoteliales) ni fosfolipasa D (acción en células de músculo liso) mecanismos por los cuales se lleva a cabo la vasoconstricción, esta activación de angiotensina 1-7 con su receptor contribuye a muchas acciones cardioprotectoras como son acción vasodilatadora mediada por liberación de óxido nítrico y bradicinina endotelial, contribuye al remodelamiento cardiaco reduciendo el tamaño de los miocitos y atenuando la disfunción ventricular después de un infarto al miocardio, inhibe la liberación de norepinefrina del hipotálamo disminuyendo la actividad del sistema nervioso simpático y ejerciendo un efecto antihipertensivo, actúa también como agente antiarrítmico protegiendo al miocardio y evitando lesiones cardiacas, activando la bomba de sodio e hiperpolarizando la célula restableciendo así la conducción del impulso, inhibe la formación de coágulos activando PAI-1 evitando la obstrucción del paso del flujo sanguíneo, dentro de las acciones renales se le atribuye un efecto antidiurético debido a la secreción de vasopresina lo cual se refleja en un balance electrolítico y un efecto osmoregulatorio.

Dentro de acciones que no corresponden al sistema cardiovascular pero que también se ve involucrada la angiotensina 1-7, esta la de colaborar en la inhibición del crecimiento celular en cáncer de pulmón a través de la reducción de la actividad mitógeno activada de ERK 1 y ERK 2 estos ensayos conducen a la identificación de un nuevo tratamiento en contra del cáncer.

Terapias basadas en inhibidores de la ECA e inhibidores del receptor AT1 participan en el aumento de la concentración de angiotensina 1-7 en plasma, al inhibir la ECA, se bloquea el metabolismo de angiotensina 1-7 a angiotensina 1-5 lo que contribuye a la elevación de la concentración de angiotensina 1-7, pero además angiotensina 1-7 también inhibe por si misma a la ECA. con todas estas acciones la angiotensina (1-7) es un importante compuesto

5.0. CONCLUSIONES.

El sistema renina angiotensina se conoce ahora como un sistema complejo y no lineal, el cuál desplaza la antigua teoría de que este antiguo sistema era un mecanismo que su acción final era vasoconstricción con el producto final de angiotensina II, en el estudio de este sistema se encontró un nuevo componente la angiotensina (1-7) con esta revisión resalto su importancia y actualizo información sobre este heptapéptido. (68)

La angiotensina (1-7), es parte del sistema renina angiotensina se produce mediante tres diferentes vías, participa en la regulación de la presión arterial, la frecuencia cardiaca, tiene acciones vasodilatadoras y cardioprotectoras acciones que contribuyen a que este sea un componente muy importante en las terapias de enfermedades cardiovasculares así como de cáncer de pulmón. (65)

En los últimos años se han realizado importantes estudios para determinar la participación del sistema renina angiotensina sobre la función cardiaca dando como resultado grandes avances en las terapias para dichos padecimientos. (22)

Desde mi particular punto de vista creo que hace falta realizar más experimentos en seres humanos, seria muy interesante descubrir si las acciones de angiotensina 1-7 no se ven afectadas con otras funciones del organismo ó si llegan a producir interacciones con otros mecanismos, por lo pronto creo que con esta recopilación genero un apoyo el cual contiene las bases para quien se interese en el tema ya que en la bibliografía no encontré aún datos relacionados con angiotensina (1-7).

6. REFERENCIAS.

1. Philip I. Aaronson, Jeremy P. T. Ward. (2001). "El Sistema cardiovascular en esquemas", Editorial. Ars Medica, 3ª Edición, España, paginas. 22 a 29 y 32 a 33.
2. Alfred Goodman Gilman, (1996). "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Editorial. Mc Graw-Hill Interamericana, 9ª Edición versión en español, México, pagina 870.
3. Jesús Flores. (1997) "Farmacología Humana". Editorial Masson 3ª Edición Pags. 609- 697.
4. Harold Kalant. (2002). "Principios de Farmacología Médica". 6ª Edición, Editorial Oxford. Pags. 433- 487.
5. Myce Kmory. (2004). "Farmacología". 2ª Edición. Editorial. Mc Graw Hill. Pags. 181- 241.
6. Dr Vargas Barrón Jesús. (2006). "Tratado de Cardiología". Editorial. Intersistemas.
7. Joaquín García. (2003) "ACE 2 una enzima protectora del sistema cardiovascular" Cardiovascular Pharmacology. Instituto de Cardiología. "Juana F. Cabral"Argentina. Pagina 1-5
8. Cecilia Guardia y Eduardo de Vito (2006) "El sistema renina angiotensina en la hipertensión arterial" Argentina paginas 1 -24
9. J.I Palma Gamiz, M. Viviana Llamas. Octubre 2002. "¿Cual es la evidencia de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en la hipertensión arterial?" Madrid. Vol 11 No 5 Cardiovascular Risk Factors paginas 299-306
10. Dr Michael J. Antonaccio. (1978). "Farmacología cardiovascular". Editorial. El Manual Moderno. México D.F Págs. 1-2
11. P. Zarco. (2001). "Inhibidores de la ECA y antagonistas AII en la insuficiencia cardiaca". Vol. 10 No.1 Cardiovascular risk factors paginas 25 a 34.
12. E. Alegria Ezquerra. J:J Gavira Gomez. (2002) "Efectos pleotrópicos de los inhibidores angiotensínicos" Cardiovascular risk factors. Pags 350 a 359.
13. Alcides A. Greca. (2006) "Redescubrimiento de la Aldosterona ". Rev. Med. Rosario. 72 Pág. 52 a 56.

14. Ana M. Balaszczuk. Participación del Sistema Renina- Angiotensina hipotalámico en animales hipertensos por coartación aórtica. www.sac.com. Editorial.
15. Carlos Ferrario (2005). "Nuevas evidencias de la Enzima convertidora II en la génesis y en la patogénesis de la hipertensión arterial" Congreso Conjunto de Nefrología, Hipertensión y Transplante. Universidad Wake Forest, Winston Salem, NC, Estados Unidos. Pagina 1 a 5.
16. Iriabeth Villanueva. (2006). "El endotelio un órgano con grandes secretos" Mundo Medico. Vol. XXXIV. Num. 391. Noviembre 2006. Pág. 1-2.
17. Christian Hocht (2005) "Efectos hipotalámicos de la angiotensina 1-7 en ratas con coartación aórtica". Ciencias Básicas. Universidad de Buenos Aires Pág.1-6
18. Colin Mathers. Periódico El universal .com. mx (noviembre 2006)
19. Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A. "G-Protein coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type I receptor" *Circulation* 2005; 111 Pag. 1806-1813.
20. A.J. Ferreira, R.A.S. Santos. "Cardiovascular actions angiotensin (1-7)". *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. April (2005) Vol. 38(04) pag. 499-507.
21. E.Tallan, Carlos Ferrario y Patricia E. Gallagher. "Angiotensin (1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the Mas receptor". *Am. J Physiol Heart Circ Physiol*. 289: H1560-H1566. June 2005.
22. Carlos M. Ferrario, Aaron J. Trask, and Jewell A. Jessup. "Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin (1-7) in regulation of cardiovascular function". *Am J Physiol* 289: H2281-H2290. July 2005.
23. Fernando de la Serna. (2006). "Sistema Renina Angiotensina Aldosterona". *Insuficiencia cardiaca crónica* Capítulo 4. Paginas. 42 a 63.
24. Dora Ferrer Viant. (1998). "Oxido Nítrico. Importancia biológica y participación en algunas funciones cardiovasculares y biológicas" Volumen 2, No, 3. Páginas. 45 – 53.

25. Chappell M.C. Ferrario C.M. (1997). "Angiotensina 1-7 augments bradykinin-induced vasodilatation by competing with ACE and releasing nitric oxide. Hypertension Vol. 29. Páginas 394 – 400.
26. García Bolao Ignacio (2005). "Insuficiencia Cardiaca". Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. www.cun/insuficiencia
27. Nelly del Valle Lugo de Vallin "Introducción a la farmacología del SRA". (2006). www.geocities.com/carminepascuzzolima/SRA.pdf.
28. David Garcia Barreto (1997). "Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina". Revista Cubana de Cardiología. 11 (1): 29- 46.
29. Antón J. M Roks. (2002) "[Angiotensin-\(1-7\) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats](#)". Circulation 105 (13). 1548- 1550.
30. Antón J M. Roks. Meter Paúl Van Geel. (1999). "Angiotensin 1-7 is a modulator of the human rennin- angiotensin system". Hypertension 34: 296- 301.
31. F. Contreras, L Terán. (2000). "Aspectos funcionales del sistema renina angiotensina aldosterona y bloqueantes de los receptores de angiotensina II en hipertensión arterial". 19: 2 Pág. 1 a 5. Caracas.
32. Kevin Taylor. www.universityhealthcare.com. (2005). University of Utha
33. <http://www.webdehogar.com/noticias/0409/25131220.htm> Universidad de Ginebra
34. Revueltas Miranda Maria Esther (1991). Manual de Bioquímica de Sistemas. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Pág. 167 a 168.
35. [www.unes.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/cardiovascular/introduccion](http://www.unes.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/cardiovascular/introduccion.htm). htm. 8 de enero 2000. Universidad de España.
36. Mariela Gironacci (2004). "Angiotensin 1-7 inhibitory mechanism of norepinephrine release in hypertensive rats". Hypertension 44: 783.
37. INEGI/Secretaria de Salud. Dirección General de información en Salud CONAPO, 2002. Proyecciones de la población de México, 2000 2050.

38. L. Morales. (2005). "Eventos de señalización asociados al factor de crecimiento derivado de plaquetas" Revista de la facultad de ciencias Bogotá Colombia. Volumen 10 Pág. 5 a 20.
39. <http://www.msd.com.mx/msdmexico/patients/hipertension/teintroduccion.html>. (2007). Merk Sharp an Dome
40. webmaster@ infomed. sid. cu. "Fisiopatología de la hipertensión arterial" (1998). Portal de salud de Cuba
41. www.medmayor.cl/odontologia/tercero/farmacologia/farmacocineticayfarmacodinamia.doc. Universidad mayor de Chile
42. http://es.wikipedia.org/wiki/prote%C3%ADna_G Fundación Inc Wikimedia
43. www.texasheart.org/HIC/Anatomy_esp/anat. Institute Texas Heart
44. mailto: cetifac@fac.org.ar. (2004). Federación Argentina de Cardiología.
45. http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2006-09-02. Secretaría de Salubridad y asistencia.
46. <http://www.creamoselfuturo.com>. Universidad de Deusto Bilbao
47. <http://www.sld.cu/libros/hiperten/indice.htm>. revista de Medicina Interna y Medicina Crítica España
48. <http://www.drscope.com/cardiología/pac/index.html>. Instituto Nacional de Cardiología.
49. Rosalyn Carson. (2006). "Infarto al Miocardio". Massachussets General Hospital. 53rd Ed. EBSCO. Publishing.
50. www.abcmedicus.com. José Federico Saabi. Sociedad Colombiana de Urología
51. <http://www.monografías.com/trabajos5/ancar/ancar.shtml>. University of Phoenix. (1998)
52. <http://msd.com.mx/msdmexico/patients/corazon/teinsufic.html>. (2007). Merk Sharp an Dome
53. <http://www.monografías.com/trabajos17/corazon-y-rinion/corazon-y-rinion.shtml#coraz>. Universidad Autónoma de Juárez. (1997).
54. González Torrijos. (2006). "Medición invasiva del gasto cardiaco en las unidades de cuidados críticos" Enfermería en cardiología. No.38. segundo cuatrimestre Universidad de Valencia. Pág. 30- 35.

55. Mary J. Mycek Ph D. (2004). "Farmacología". Edit. Mc Graw Hill interamericana. México D.F. 31- 183.
56. Fernando de la Serna. (2006). "El Sistema Nervioso Autónomo Simpático y Parasimpático, Catecolaminas y Barroreceptores". Insuficiencia cardíaca crónica. Capítulo 3. Primer semestre. Pág. 21 – 41.
57. http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/cardiologia/v23_n3/fisio_genetica.htm
58. <http://www.nefrored.8m.net/hormonas1.htm> Revista Peruana de Cardiología.
59. Vicente Lahera. (2004). "Angiotensina II y Arteriosclerosis" Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión. Año 5. Págs.1 a 10
<http://www.sac.org.ar/Publicaciones/boletin/10/hta10-4.pdf>
60. www.easp.es/cadime. (2000). Volúmen 16. No. 1. Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
61. Víctor Uriel Mendoza González (2003). Tesis de Doctorado. "La Angiotensina II aumenta a una corriente de K⁺ del tipo rectificador tardío en neuronas simpáticas" Universidad Autónoma de Colima. Facultad de Medicina. Págs. 1- 49.
62. Carlos M. Ferrario, Jonathan S. Deitch (1997). "Hipertensión y Aterosclerosis: una interpretación mecánica de la progresión de la enfermedad" Cardiovascular Risk Factors. Vol. 6 No 3. Págs. 1 a 12.
63. Oscar A. Carretero. (2006). "Nuevos mecanismos de acción de la enzima de conversión y sus inhibidores". Hipertensión and Vascular Research Division, Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión. Año 7.
64. <http://es.wikipedia.org/wiki/IECA>. (2007). Nature Macmillan Journals. Londres
65. Carlos M. Ferrario. (2006). "Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Angiotensin-(1-7): An evolving store cardiovascular regulation". Hipertensión. 47: 515- 521.
66. A.C. Simões-e- Silva. (1997). "Renal actions of angiotensin 1-7". Brazilian Journal of Medical and Biological Research. Vol. 30 (4). 503-513.
67. K Yamamoto, MC Chappell, KB Brosnihan and CM Ferrario. (1992). "In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats "Hypertension, Vol 19, 692-696.

68. R.D.P. Machado, R.A.S. Santos. (2001). "Mechanisms of angiotensin 1-7 induced inhibition of angiogenesis" *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280: R994-R1000.
69. Robson. A.S.Santos. (2004). "Expression of an angiotensin 1-7 producing fusion protein produces cardioprotective effects in rats" *Physiol Genomics* 17:292- 299.
70. Iwona Kucharewicz. (2002). "Antithrombotic effect of captopril and losartan is mediated by angiotensin 1-7". *Hypertension* 40: 774.
71. Luis Antonio Solari. "Disfunción endotelial: impacto en la enfermedad arterial coronaria". <H:\Disfunción Endotelial.htm>.
72. Christop P. Klett and Joel P. Granger. (2001) "Physiological elevation in plasma angiotensinogen increases blood pressure". *American Journal Physiology Regul Integr Comp Physiol* Vol. 281: R1437-R1441.
73. www.americanheart.org/presenter. (2007). American heart association
74. www.esquemas.doc.mx. "Fármacos de aplicación en cardiología" (2003). Instituto nacional de cardiología