



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Determinación de citocinas proinflamatorias
en hipertensión arterial bajo tratamiento con
Nebivolol-Lisinopril y Nebivolol-Valsartán.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

DIEGO ARMANDO RAMÍREZ MORENO

ASESOR DE TESIS: M. EN C. DIEGO LEZAMA MARTÍNEZ

COASESOR (A): DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



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

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

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

Determinación de citocinas proinflamatorias en hipertensión arterial bajo tratamiento con Nebivolol-Lisinopril y Nebivolol-Valsartán

Que presenta el pasante: Diego Armando Ramírez Moreno
Con número de cuenta: 415001757 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

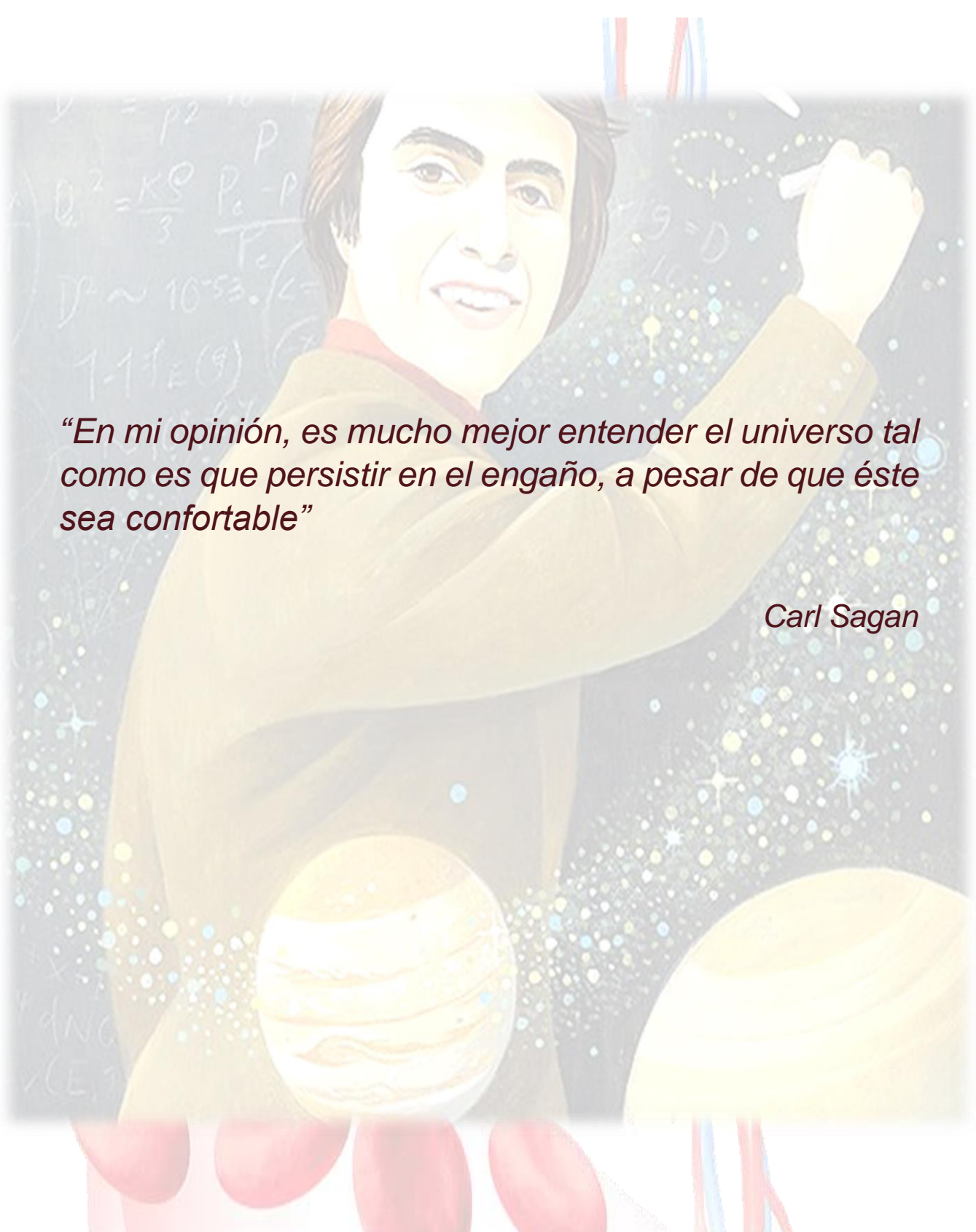
Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de mayo de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	M.V.Z. Angel Germán Martínez Sosa	
SECRETARIO	M. en C. Diego Lezama Martínez	
1er. SUPLENTE	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
2do. SUPLENTE	Dr. Jazmín Flores Monroy	

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



“En mi opinión, es mucho mejor entender el universo tal como es que persistir en el engaño, a pesar de que éste sea confortable”

Carl Sagan

Agradecimientos

- ✿ Al M. en. C. Diego Lezama Martínez, por su gran paciencia y dedicación para instruirme en este proyecto, así como sus valiosas enseñanzas y por haberme dado el interés para introducirme a la ciencia.
- ✿ A la Dra. Luisa Martínez Aguilar, por sus consejos, paciencia e interés en hacer que me convierta en un profesional de calidad, por ser una persona tan cálida y mostrar interés en mi formación enseñándome que el trabajo y la dedicación continua son el camino al éxito.
- ✿ Al M.V.Z. Germán Martínez Sosa, por guiarme a profundizar mi pasión e interés en la Inmunología a través del constante estudio y amor por el conocimiento.
- ✿ A mis queridos profesores: Paola Edith Briseño, Marco Vega López, Eva Hernández Godínez, Gloria Ortiz Gasca, entre otros, por ser fuerte de inspiración con sus continuas enseñanzas.
- ✿ A mis sinodales, excelentes profesores y personas.
- ✿ A mis compañeros del trabajo del laboratorio de Farmacología del Miocardio: Diego, Ariadna, Luis, Diana, Jazmín y Anuar pues en poco tiempo nos hemos convertido en buenos amigos, por lo que les agradezco profundamente por su paciencia y consejos.
- ✿ A mis queridos amigos: Iliana, Diana, Selene, Trilli, Benjamín, Quero, Aby, Ricardo, Abel, Alejandra, Aldo y al resto de mis compañeros por ser un gran pilar brindándome su amistad, apoyo y consejos durante la carrera.
- ✿ A mi novia Michelle, por estar presente para apoyarme y darme continuos consejos, por su amistad, amor, comprensión y haber creído siempre en mí y apoyarme siempre.
- ✿ A mi amada familia que siempre ha creído en mí y me ha apoyado para convertirme en un gran profesional.
- ✿ A mi querido padrino Adrián por estar presente siempre para apoyarme, escucharme y darme consejos. Dedicarme tiempo y acompañarme en cada momento que lo he necesitado.
- ✿ A la UNAM pues es un orgullo pertenecer a la mejor universidad del país y de las mejores del mundo.
- ✿ A los proyectos: **PAPIIT IN213318 DGAPA-UNAM; PIAPI 1828-FESC UNAM y CONACYT A1-5-8958**

Dedicatoria

A mi madre Rosa.

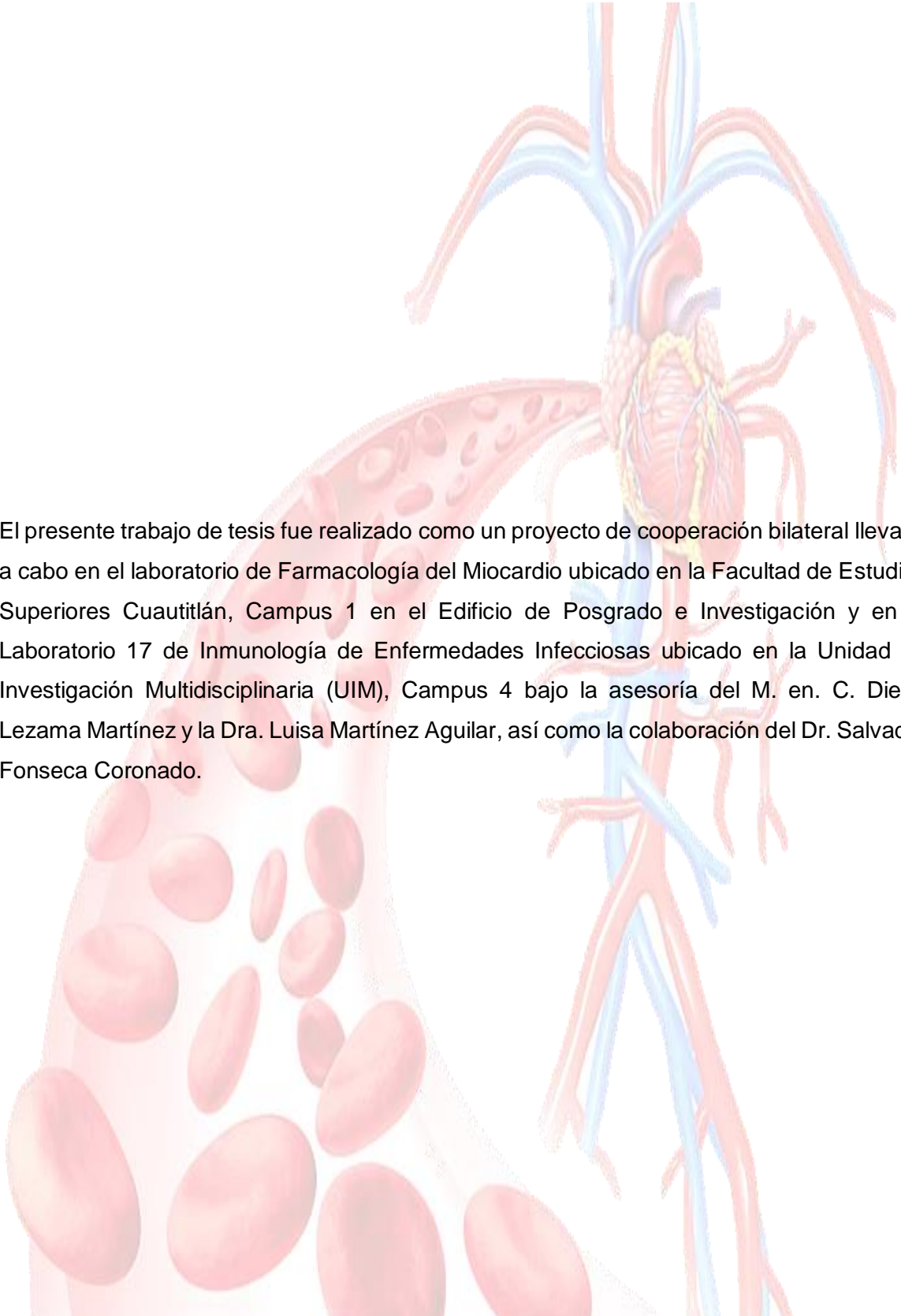
Mamá, has sido el pilar más importante de mi vida, haz dedicado todo tu esfuerzo en hacer que me convierta en el hombre que soy ahora y gracias a ti, a tu esfuerzo, dedicación e inmenso amor es que hoy logro terminar mi carrera y convertirme en un profesional, muchas gracias por los regaños, consejos y sobre todo por ser siempre mi más grande inspiración de ser humano y apoyarme en cada uno de mis sueños, porque si hay una persona que ha creído en mí y de lo que soy capaz, esa eres tú. Gracias

TE AMO MAMÁ

A mi padre Fidel.

Por siempre estar al pendiente de mí, a pesar de la distancia, gracias por darme la vida y todo el amor posible, y si estoy seguro de algo es que te debo a ti gran parte de esa imaginación e impulso por aprender cosas nuevas. Gracias

TE AMO PAPÁ



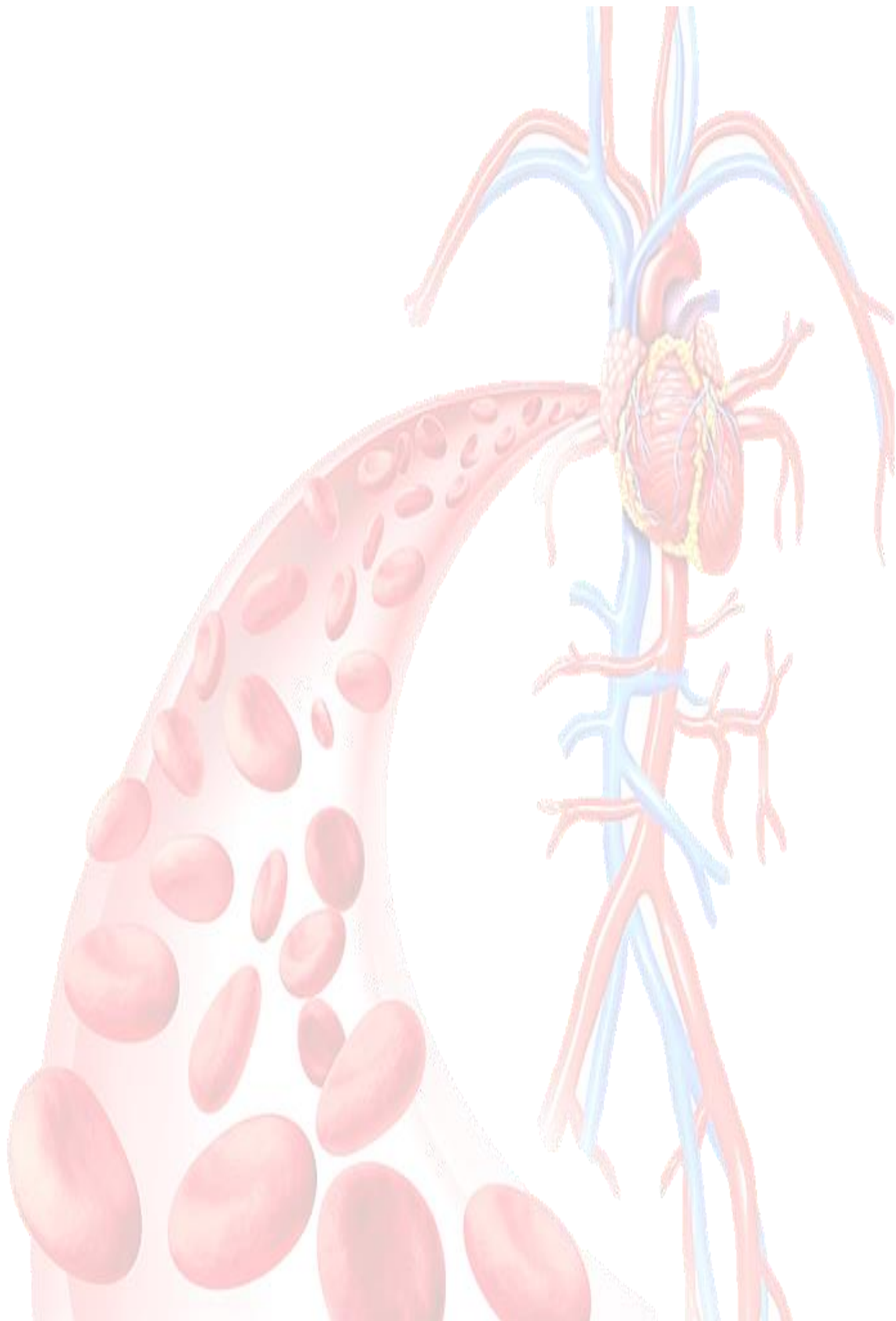
El presente trabajo de tesis fue realizado como un proyecto de cooperación bilateral llevado a cabo en el laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campus 1 en el Edificio de Posgrado e Investigación y en el Laboratorio 17 de Inmunología de Enfermedades Infecciosas ubicado en la Unidad de Investigación Multidisciplinaria (UIM), Campus 4 bajo la asesoría del M. en. C. Diego Lezama Martínez y la Dra. Luisa Martínez Aguilar, así como la colaboración del Dr. Salvador Fonseca Coronado.

Índice

Abreviaturas.....	1
1. Introducción.....	7
2. Marco teórico.....	8
2.1. Aparato cardiovascular.....	8
2.1.1. La sangre.....	8
2.1.2. El corazón.....	9
2.1.3. Los vasos sanguíneos.....	10
2.1.4. Estructura básica de un vaso sanguíneo.....	11
2.1.5. Ciclo cardíaco.....	14
2.2. Presión sanguínea.....	14
2.2.1. Resistencia vascular.....	15
2.2.2. Mecanismos que regulan la presión arterial.....	15
2.2.3. Mecanismos neuronales.....	16
2.2.4. Regulación de la presión sanguínea y el sistema nervioso simpático.....	17
2.2.5. Reflejo barorreceptor.....	18
2.2.6. Reflejo quimiorreceptor.....	20
2.2.7. Regulación renal de la presión arterial.....	21
2.2.8. Mecanismos humorales que regulan la presión arterial.....	22
2.2.9. Péptidos natriuréticos.....	25
2.2.10. Endotelio.....	26
2.3. Hipertensión Arterial.....	27
2.3.1. Epidemiología.....	28
2.3.2. Tipos clínicos de Hipertensión arterial.....	29
2.3.3. Hipertensión en México.....	30
2.4. Regulación inmunológica de la presión arterial.....	31
2.4.1. Introducción.....	31
2.4.2. Aspectos básicos de la inmunología.....	32
2.4.3. Células inflamatorias de la inmunidad innata implicadas en la HTA.....	37
2.4.4. Células inflamatorias de la inmunidad adaptativa en la HTA.....	39
2.4.5. Principales citocinas proinflamatorias implicadas en la HTA.....	42
2.4.6. Especies reactivas de oxígeno e inflamación cardiovascular.....	47
2.4.8. Inmunopatogénesis de la hipertensión arterial.....	53

2.4.9. Otros marcadores bioquímicos de inflamación vascular	58
2.5. Terapia farmacológica contra la Hipertensión arterial.....	61
2.5.1. Lisinopril.....	62
2.5.2. Valsartán.....	63
2.5.3. Nebivolol.....	64
2.5.4. Terapia Farmacológica combinada	67
3. Planteamiento del problema	69
4. Pregunta de investigación.....	69
5. Justificación.....	69
6. Hipótesis.....	70
7. Objetivos.....	70
7.1. Objetivo General.....	70
7.2. Objetivos específicos.....	70
8. Metodología	71
8.1. Animales	71
8.2. Medición de la presión arterial.....	72
8.3. Expresión del ARNm de IL-10 en aorta	73
8.4. Determinación sanguínea de citocinas proinflamatorias por ELISA.....	78
8.5. Análisis estadístico	80
8.5.1. Análisis para presiones arteriales y frecuencia cardiaca postratamiento	80
8.5.2. Análisis matemático y estadístico de las citocinas en suero mediante ELISA.....	81
8.5.3. Análisis matemático y estadístico para IL-10 en aorta mediante qRT-PCR.....	81
8.6. Diseño experimental.....	82
9.0. Resultados.....	83
9.1. Determinación de presiones arteriales.....	83
9.1. Gráficas de los valores promedios de presión arterial.....	84
9.2. Determinación de IL-6 en suero por ELISA	87
9.3. Determinación de TNF α en suero por ELISA	88
9.4. Expresión de IL-10 en aorta por qRT-PC	89
10. Discusión	90
11. Conclusiones	100
12. Referencias	101
Índice de figuras	109
Índice de gráficas.....	110

Índice de tablas111



Abreviaturas

AB: ANTIBODY / ANTICUERPO

ACT1: ALFA ACTINA 1

AG: ANTIGEN / ANTÍGENO

ANG II: ANGIOTENSINA II

AMPC: ADENILIL MONOFOSFATO CÍCLICO

ANP: PÉPTIDO NATRIURÉTICO ATRIAL

AO: ANTIOXIDANTES

AP-1: PROTEÍNA ACTIVADORA 1

ARAI: ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

AT1: RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II TIPO 1

AT2: RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II TIPO 2

ATPASA: ADENOSINA TRIFOSFATASA

B.1: CÉLULA B DE GRUPO 1

B.10: CÉLULA B DE GRUPO 10 O REGULADORA

B.2: CÉLULA B DE GRUPO 2

BB: BETA BLOQUEADOR

BCL: B CELL LYMPHOMA (PROTEÍNA)

BCR: RECEPTOR DE CÉLULA B

BFGF: FACTOR DE CRECIMIENTO BÁSICO DE FIBROBLASTOS

BH4: TETRABIOPTERINA

BNP: PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL

CCAAT: PROTEÍNAS DE UNIÓN AL POTENCIADOR CCAAT

CCL-2: LIGANDO 2 DE QUIMIOQUINAS DE C-C

CCL-5: LIGANDO 2 DE QUIMIOQUINAS DE C-C

CD: CLUSTER OF DIFFERENTIATION / GRUPO DE DIFERENCIACIÓN. EJ: CD80

CINVESTAV: CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

COX: CICLOOXIGENASA

CPA: CÉLULA PRESENTADORA DE ANTÍGENOS

CT: VALOR DE CUANTIFICACIÓN DE CICLO

CTGF: FACTOR DE CRECIMIENTO DE TEJIDO CONECTIVO

CYP: CITOCROMO

DAG: DIACIL GLICEROL

DAMP: PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A DAÑO

DC: DENDRITIC CELL / CÉLULA DENDRÍTICA

ECA: ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

EGF: FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

ELISA: ENSAYO INMUNOABSORBENTE LIGADO A ENZIMAS

ENaC: CANAL DE SODIO EPITELIAL

ENOS: ENDOTELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE / ÓXIDO NÍTRICO SINTASA ENDOTELIAL

ENSANUT: ENCUESTA NACIONAL DE SALUD Y NUTRICIÓN

ERC: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

ERK: CINASAS REGULADAS POR SEÑALES EXTRACELULARES

ET-1: ENDOTELINA 1

FC: FRACCIÓN CRISTALIZABLE

FC: FRECUENCIA CARDIACA

FOXP3: CAJA DE HORQUILLA P3 (FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN)

GAPDH: GLICERALDEHÍDO-3-FOSFATO DESHIDROGENASA

GATA: FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN ERITROIDE

GF: FACTOR DE CRECIMIENTO

GFR: TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

GM-CSF: FACTOR ESTIMULANTE DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MONOCITOS

GMPC: GUANILIL MONOFOSFATO CÍCLICO

GPX:

GSH: GLUTATIÓN

GWAS: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO

HLA: ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO

HMGB: PROTEÍNA DE GRUPO 1 DE ALTA MOVILIDAD

HTA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL

IA: INFARTO AGUDO

ICAM-1: MOLÉCULA DE ADHESIÓN INTERCELULAR

ICE: ENZIMA CONVERTIDORA DE IL-1

IECA: INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

IG: INMUNOGLOBULINA. EJ: IGG, IGA, IGM, ETC.

IGF1: FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO TIPO 1

IL-1: INTERLEUCINA 1

IL-10: INTERLEUCINA 10

IL-12: INTERLEUCINA 12

IL-13: INTERLEUCINA 13

IL-17: INTERLEUCINA 17

IL-17R: RECEPTOR DE INTERLEUCINA 17. EJ: IL-17RA

IL-18: INTERLEUCINA 18

IL-2: INTERLEUCINA 2

IL-23: INTERLEUCINA 23

IL-33: INTERLEUCINA 33

IL-35: INTERLEUCINA 35

IL-4: INTERLEUCINA 4

IL-5: INTERLEUCINA 5

IL-6: INTERLEUCINA 6

IL-6R: RECEPTOR DE INTERLEUCINA 6

IL-9: INTERLEUCINA 9

INOS: INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE / ÓXIDO NÍTRICO SINTASA INDUCIBLE

INOS: ÓXIDO NÍTRICO SINTASA INDUCIBLE

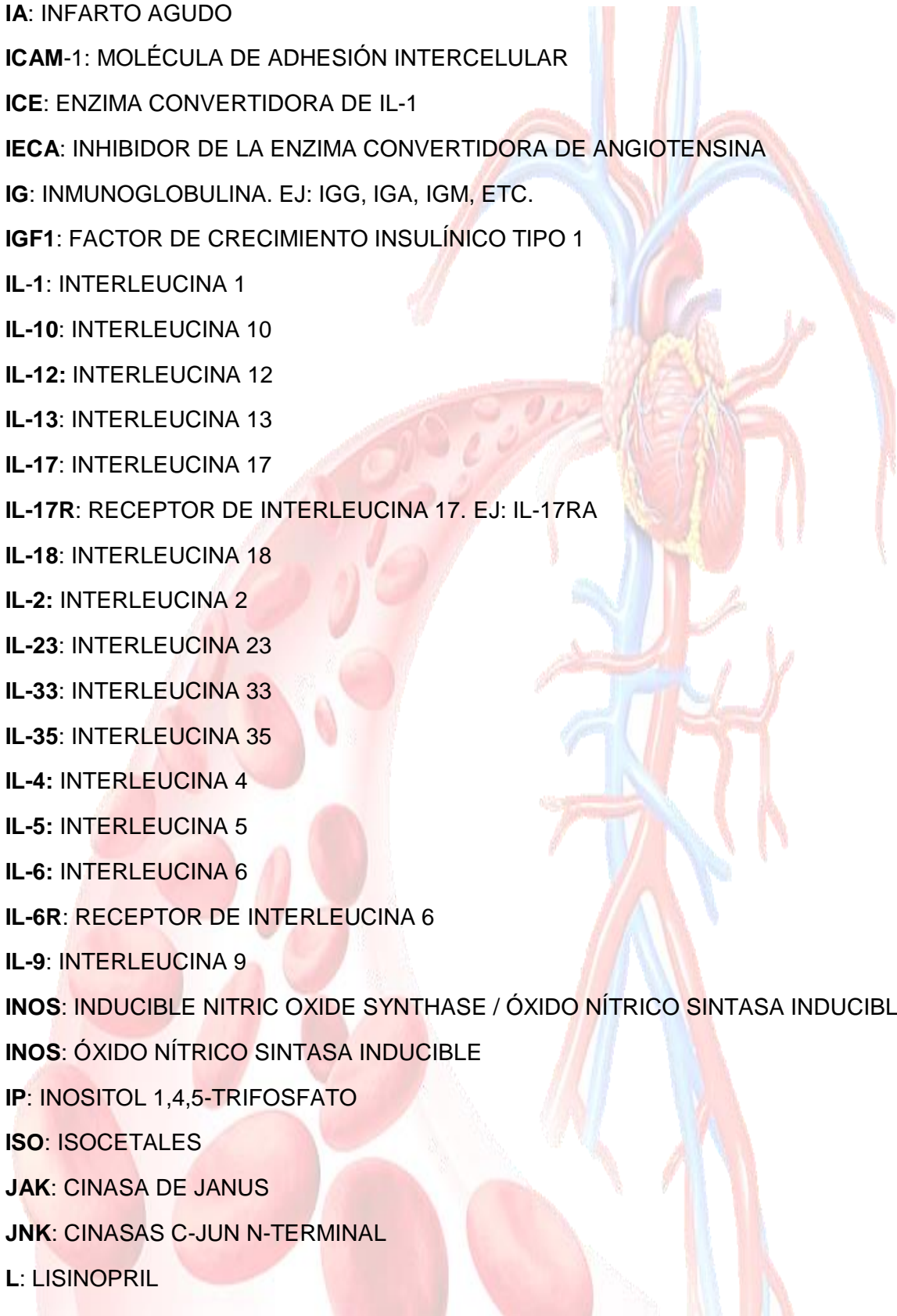
IP: INOSITOL 1,4,5-TRIFOSFATO

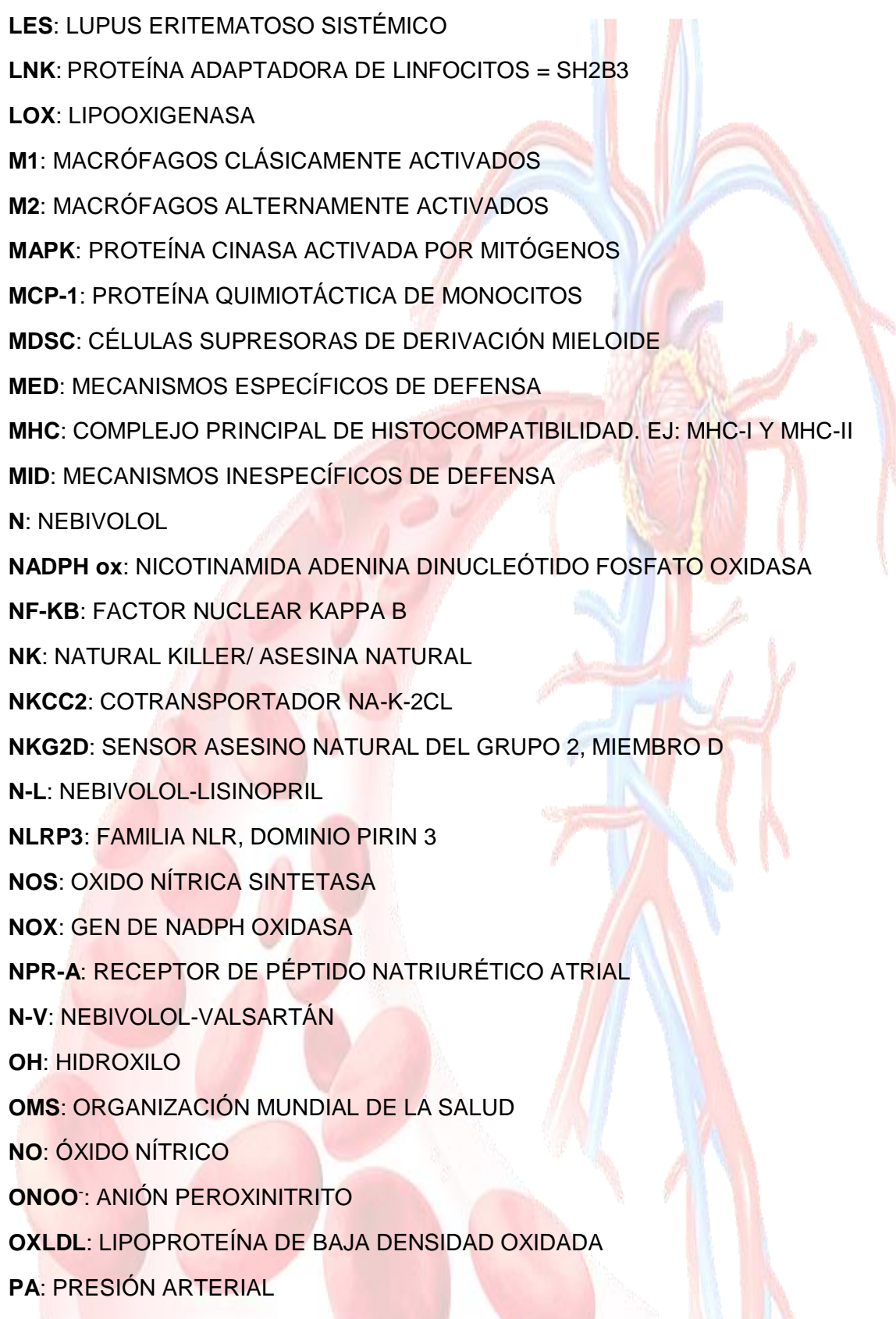
ISO: ISOCETALES

JAK: CINASA DE JANUS

JNK: CINASAS C-JUN N-TERMINAL

L: LISINOPRIL





LDL: LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD

LES: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

LNK: PROTEÍNA ADAPTADORA DE LINFOCITOS = SH2B3

LOX: LIPOOXIGENASA

M1: MACRÓFAGOS CLÁSICAMENTE ACTIVADOS

M2: MACRÓFAGOS ALTERNAMENTE ACTIVADOS

MAPK: PROTEÍNA CINASA ACTIVADA POR MITÓGENOS

MCP-1: PROTEÍNA QUIMIOTÁCTICA DE MONOCITOS

MDSC: CÉLULAS SUPRESORAS DE DERIVACIÓN MIELOIDE

MED: MECANISMOS ESPECÍFICOS DE DEFENSA

MHC: COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD. EJ: MHC-I Y MHC-II

MID: MECANISMOS INESPECÍFICOS DE DEFENSA

N: NEBIVOLOL

NADPH ox: NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEÓTIDO FOSFATO OXIDASA

NF-KB: FACTOR NUCLEAR KAPPA B

NK: NATURAL KILLER/ ASESINA NATURAL

NKCC2: COTRANSPORTADOR NA-K-2CL

NKG2D: SENSOR ASESINO NATURAL DEL GRUPO 2, MIEMBRO D

N-L: NEBIVOLOL-LISINOPRIL

NLRP3: FAMILIA NLR, DOMINIO PIRIN 3

NOS: OXIDO NÍTRICA SINTETASA

NOX: GEN DE NADPH OXIDASA

NPR-A: RECEPTOR DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO ATRIAL

N-V: NEBIVOLOL-VALSARTÁN

OH: HIDROXILO

OMS: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

NO: ÓXIDO NÍTRICO

ONOO: ANIÓN PEROXINITRITO

OXLDL: LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD OXIDADA

PA: PRESIÓN ARTERIAL

PAD: PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

PAMP: PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS

PAS: PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

PCO₂: PRESIÓN PARCIAL DE CO₂

PCR: PROTEÍNA C REACTIVA

PCR: REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

PDGF: FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS

PIP: FOSFATIDIL INOSITOL BIFOSFATO

PK: PROTEINA CINASA

PKA: PROTEINA CINASA A

PKC: PROTEINA CINASA C

PO₂: PRESIÓN PARCIAL DE OXÍGENO

PRRS: RECEPTORES DE PATRONES DE RECONOCIMIENTO

PTEN: FOSFATIDILINOSITOL-3,4,5-TRISFOSFATO 3-FOSFATASA

PTHRP: PROTEÍNA RELACIONADA CON LA HORMONA PARATIROIDEA

PTP: PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASA

PU.1: FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN PU (CAJA DE PURINAS)

qRT-PCR: REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL CON TRANSCRIPTASA REVERSA

ARNm: ÁCIDO RIBONUCLEICO MENSAJERO

ROR γ T: RECEPTOR DEL ÁCIDO RETINOICO

ROS: REACTIVE OXIGEN SPECIES / ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

SHR: SPONTANEOUS HIPERTENSIVE RAT / RATA ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSA

SI: SISTEMA INMUNOLÓGICO

SMAD: MADRES CONTRA HOMÓLOGO DECAPENTAPLÉGICA

SNC: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

SNP: SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

SNS: SISTEMA NERVIOSOS SIMPÁTICO

SOD: SUPERÓXIDO DISMUTASA

SRAA: SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

SRC: PROTOONCOGÉN TIROSINA-PROTEÍNA CINASA

STAT: TRANSDUCTOR DE SEÑAL Y ACTIVADOR DE LA TRANSCRIPCIÓN

T-BET: CAJA T EXPRESADA EN CÉLULAS T

TC: LINFOCITO T CITOTÓXICO

TCR: RECEPTOR DE CÉLULA T

TGF- β : FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA

TH: T HELPER / T COOPERADOR

TLRS: RECEPTORES TIPO TOLL

TNFR1: RECEPTOR 1 DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

TNFR2: RECEPTOR 2 DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

TNF α : TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA/ FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

TNK: CÉLULA T ASESINA NATURAL

Treg: LINFOCITO T REGULADOR

TXA₂: TROMBOXANO A2

T $\gamma\delta$: LINFOCITO T GAMMA/DELTA

V: VALSARTÁN

VCAM-1: MOLÉCULA DE ADHESIÓN CELULAR VASCULAR

VDJ: VARIEDAD/ DIVERSIDAD/ UNIÓN

WKY: WISTAR KYOTO



1. Introducción

Hoy en día en México y el mundo las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, una de ellas es la hipertensión arterial (HTA) siendo un factor predisponente para desarrollar otras patologías, tales como el infarto agudo al miocardio (IAM) o embolia, entre otras (Kim, 2016).

La HTA es considerada como una de las principales causas de morbilidad, debido al surgimiento de nuevos casos, al desconocimiento de la enfermedad o a la falta de apego al tratamiento (Andreadis, 2016).

En la actualidad los avances científicos han permitido asociar múltiples sistemas implicados en la regulación de la presión arterial (PA), tanto en la salud, como en la enfermedad. Entre los cuales se incluye la influencia del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), la cual es una de las principales vías implicadas en la regulación de la presión arterial e importante componente en la génesis de la hipertensión arterial (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

El Sistema Nervioso Simpático (SNS) es otro de los componentes, que mediante la regulación de catecolaminas induce la contracción o relajación de los vasos sanguíneos, los péptidos natriuréticos, que regulan la eliminación de sodio, el endotelio al liberar sustancias vasoconstrictoras como la Endotelina 1 o vasodilatadoras como el Óxido Nítrico (NO) (Katzung & Trevor, 2016).

Aunado a esto, se ha encontrado la importancia del Sistema Inmunológico (SI) en la regulación de la presión arterial, incluyendo regulación local y sistémica, regulando la liberación de factores proinflamatorios y mediadores del ambiente inflamatorio en los vasos sanguíneos y órganos afectados. Diversos estudios han encontrado al SI como responsable de mantener el estado hipertensivo y exacerbar de forma crónica la enfermedad (Solak, Asfar, & Vaziri, 2016).

Por lo que debido a la amplia etiología de la enfermedad o por constar de múltiples componentes, el marco de medicación para la HTA es muy amplio y varía en cada individuo. Generalmente el tratamiento es dado como terapia individual, aunque actualmente se plantea su uso combinado por proveer mejores efectos antihipertensivos, involucran el uso de antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina seguido por antagonistas de canales de calcio, diuréticos y beta bloqueadores. Aun así, en muchos casos la HTA sigue siendo un problema al no lograr

conseguir el efecto deseado con la medicación implementada (Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014).

Por esto es de interés conocer qué efectos tiene la terapia farmacológica individual y combinada sobre el SI, para entender si el estado hipertensivo se modifica a nivel inmunológico y que terapias farmacológicas proveen mejores resultados (Solak, Asfar, & Vaziri, 2016).

2. Marco teórico

2.1. Aparato cardiovascular

El aparato cardiovascular está formado por tres componentes interrelacionados: la sangre, el corazón y los vasos sanguíneos. En primer lugar, tenemos a la sangre que contribuye con la homeostasis transportando oxígeno, dióxido de carbono, nutrientes y hormonas hacia y desde las células del cuerpo. Por otro lado, para que la sangre alcance las células del cuerpo e intercambie sustancias con ellos, debe ser bombeada constantemente por el corazón. El corazón late unas 100.000 veces por día, lo que suma 35 millones de latidos por año y 2500 millones de veces en toda una vida. El lado izquierdo del corazón bombea sangre hacia unos 120, 000 km de vasos sanguíneos, que es equivalente a viajar 3 veces alrededor del mundo. El lado derecho del corazón bombea la sangre hacia los pulmones, permitiendo que recoja oxígeno y descargue dióxido de carbono (Tortora & Bryan Derrickson, 2013; Kim, 2016).

El aparato circulatorio contribuye a la homeostasis de otros aparatos y sistemas del cuerpo a través del transporte y distribución de la sangre y sistemas del cuerpo a través del transporte y distribución de la sangre. Los vasos sanguíneos son las estructuras responsables de estas importantes tareas y forman un sistema cerrado de conductos que reciben la sangre desde el corazón, la transportan hacia los tejidos y luego la devuelven al corazón (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

2.1.1. La sangre

La sangre es un tejido conectivo compuesto por una matriz extracelular de líquido llamado plasma, en el cual disuelven diversas sustancias y se encuentran numerosas células y fragmentos celulares en suspensión. Entre las funciones de la sangre se comprenden las siguientes de forma general:

- A. **Transporte.** Se transporta oxígeno desde los pulmones hacia las células del cuerpo y dióxido de carbono desde las células hacia los pulmones, para exhalar con la respiración. También lleva nutrientes desde el tracto gastrointestinal hacia las células y hormonas desde las glándulas endocrinas hacia células. Por último, transporta calor y productos de desecho (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).
- B. **Regulación.** La sangre circulante ayuda a mantener la homeostasis de todos los líquidos corporales. Ayuda a regular el pH por medio de la utilización de sustancias amortiguadoras. También contribuye a la regulación de la temperatura (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).
- C. **Protección.** La sangre puede coagularse, lo cual previene su pérdida excesiva del sistema circulatorio tras una lesión. Más aún, sus glóbulos blancos o leucocitos protegen de enfermedades, mediante la fagocitosis a través de su participación en la respuesta inflamatoria, mediada por múltiples proteínas que incluye al complemento (Tortora & Bryan Derrickson, 2013; Sullivan, 2018)

La sangre tiene dos componentes: 1) el plasma, una matriz extracelular líquida acuosa que contiene sustancias disueltas, y 2) los elementos corpusculares, compuestos por células y fragmentos celulares. La sangre se constituye en un 45% aproximadamente por elementos corpusculares, y en un 55% por plasma. Por lo general, más del 99% de los elementos corpusculares son eritrocitos y en 1 % por leucocitos y plaquetas (Tortora & Bryan Derrickson, 2013; Marieb, 2008).

2.1.2. El corazón

El corazón es un órgano musculoso formado por 4 cavidades. Su tamaño es parecido al de un puño cerrado y tiene un peso aproximado de 250 y 300 g, en mujeres y varones adultos, respectivamente. Está situado en el interior del tórax, por encima del diafragma, en la región denominada mediastino, que es la parte media de la cavidad torácica localizada entre las dos cavidades pleurales. Casi dos terceras partes del corazón se sitúan en el hemitórax izquierdo. El corazón tiene forma de cono apoyado sobre su lado, con un extremo puntiagudo, el vértice, de dirección anteroinferior izquierda y la porción más ancha, la base, dirigida en sentido posterosuperior (Tortora & Bryan Derrickson, 2013; Sullivan, 2018).

El corazón se forma por el pericardio, pared y sus respectivas cavidades. El pericardio es la membrana que rodea al corazón y lo protege, el cual impide que el corazón se desplace de su posición en el mediastino, al mismo tiempo que permite libertad para que el corazón

se pueda contraer. El pericardio consta de dos partes principales, el pericardio fibroso y el seroso (Marieb, 2008; Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

La pared del corazón está formada por tres capas: a) Una capa externa, denominada epicardio, que corresponde a la capa visceral del pericardio seroso. b) Una capa intermedia, llamada miocardio, formada por tejido muscular cardíaco. y (Circulation, s.f) c) Una capa interna, denominada endocardio, la cual recubre el interior del corazón y las válvulas cardíacas y se continúa con el endotelio de los granos vasos torácicos que llegan al corazón o nacen de él (Tortora & Bryan Derrickson, 2013; Tresguerres, 2010; Sullivan, 2018).

Finalmente, el corazón está formado por 4 cavidades: dos superiores, las aurículas y dos inferiores, los ventrículos. En la superficie anterior de cada aurícula se observa una estructura arrugada a manera de bolsa, la orejuela, la cual incrementa levemente la capacidad de la aurícula (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

2.1.3. Los vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos contribuyen a la homeostasis proveyendo las estructuras para el flujo de sangre desde y hacia el corazón, y el intercambio de nutrientes y desechos en los tejidos. También cumplen una función importante en el ajuste de la velocidad y el volumen del flujo sanguíneo (Marieb, 2008; Circulation, s.f).

Los vasos sanguíneos contribuyen con otros sistemas del cuerpo a través del transporte y distribución de la sangre, llevando sustancias (como oxígeno, nutrientes y hormonas) y retirando desechos. Los vasos sanguíneos forman un sistema cerrado de conductos que reciben la sangre desde el corazón. El lado izquierdo del corazón bombea sangre a través de aproximadamente 100, 000 km de vasos sanguíneos. El lado derecho bombea sangre hacia los pulmones, haciendo posible que la sangre capte oxígeno y descargue dióxido de carbono (Marieb, 2008; Circulation, s.f).

Los 5 tipos principales de vasos sanguíneos son las arterias, las arteriolas, los capilares, las venas y las vénulas. Las arterias conducen la sangre desde el corazón hacia otros órganos. Las grandes arterias elásticas salen del corazón y se dividen en arterias musculares de mediano calibre, que se distribuyen en las diferentes regiones del cuerpo (Marieb, 2008; Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

Las arterias de mediano calibre se dividen luego en pequeñas arterias, que se dividen a su vez en arterias aún más pequeñas llamadas arteriolas. Cuando las arteriolas ingresan en

un tejido, se ramifican en numerosos vasos diminutos llamados capilares. La delgada pared de los capilares permite el intercambio de sustancias entre la sangre y los tejidos corporales. Los grupos de capilares dentro de un tejido se reúnen para formar pequeñas venas llamadas vénulas. Estas, a su vez, convergen formando vasos sanguíneos que transportan sangre desde los tejidos de regreso hacia el corazón (Marieb, 2008).

Como los vasos sanguíneos requieren oxígeno (O_2) y nutrientes, al igual que los otros tejidos del cuerpo, los grandes vasos sanguíneos están irrigados por sus propios vasos sanguíneos, llamados vasa vasorum (vasos de los vasos), localizados en el interior de sus paredes (Tresguerres, 2010; Circulation, s.f).

2.1.4. Estructura básica de un vaso sanguíneo

La pared de un vaso sanguíneo tiene 3 capas o tunicas de diferentes tejidos; un revestimiento interno endotelial, una capa media formada por músculo liso y tejido conjuntivo elástico y una cubierta externa de tejido conjuntivo. Las 3 capas estructurales de un vaso sanguíneo, desde adentro hacia afuera son la capa más interna (íntima), la capa media y la más externa (adventicia) (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

📌 **Capa interna o Íntima:** Conformar el revestimiento interno de un vaso sanguíneo y está en contacto directo con la sangre a medida que fluye por la luz, o la abertura interna del vaso. Posee múltiples capas, aunque poco influyen en el grosor del vaso. La capa más interna es el endotelio que posee una capa fina de células planas, que reviste la superficie interna de todo el aparato cardiovascular (corazón y vasos sanguíneos). Las células endoteliales participan en mecanismos físicos asociados al flujo sanguíneo, secreción de mediadores químicos que actúan a nivel local y modulan la contracción del vaso. El segundo componente es la membrana basal por debajo del endotelio. Proporciona sostén físico para el endotelio. El marco que le otorgan las fibras de colágeno le da una fuerza de tensión significativa y también le proporcionan resistencia para estiramiento y la recuperación de diámetro. Actúa coordinando el movimiento celular para la reparación tisular de las paredes de los vasos, esta contiene fibras elásticas, con gran cantidad de poros, que facilitan la difusión de sustancias a través de la capa interna hacia la capa media (Circulation, s.f; Rodak & George A. Fritsma , 2014).

📌 **Capa media:** La capa media es una capa de tejido muscular y conjuntivo que varía mucho en los diferentes tipos de vasos sanguíneos. En la mayoría de los vasos, es la capa relativamente gruesa formada por células de músculo liso y cantidades

importantes de fibras elásticas. Regulan el diámetro de la luz del vaso. Un aumento en la estimulación simpática suele estimular la contracción del músculo liso, estrechar el vaso, por ende, la luz del mismo. En el caso contrario, cuando se reduce la estimulación simpática, o en presencia de algunas sustancias químicas (como el óxido nítrico, H^+ , y ácido láctico) o en respuesta a la PA, las fibras del músculo liso se relajan (Rodak & George A. Fritsma , 2014).

- **Capa externa:** La capa más externa de un vaso sanguíneo, la capa o túnica externa, está formada por fibras elásticas y de colágeno. Esta capa contiene numerosos nervios, particularmente en los vasos que irrigan el tejido de la pared vascular. Además de su importante función en la irrigación e inervación de las paredes vasculares, la capa externa permite el anclaje de los vasos a los tejidos circundantes (Rodak & George A. Fritsma , 2014).

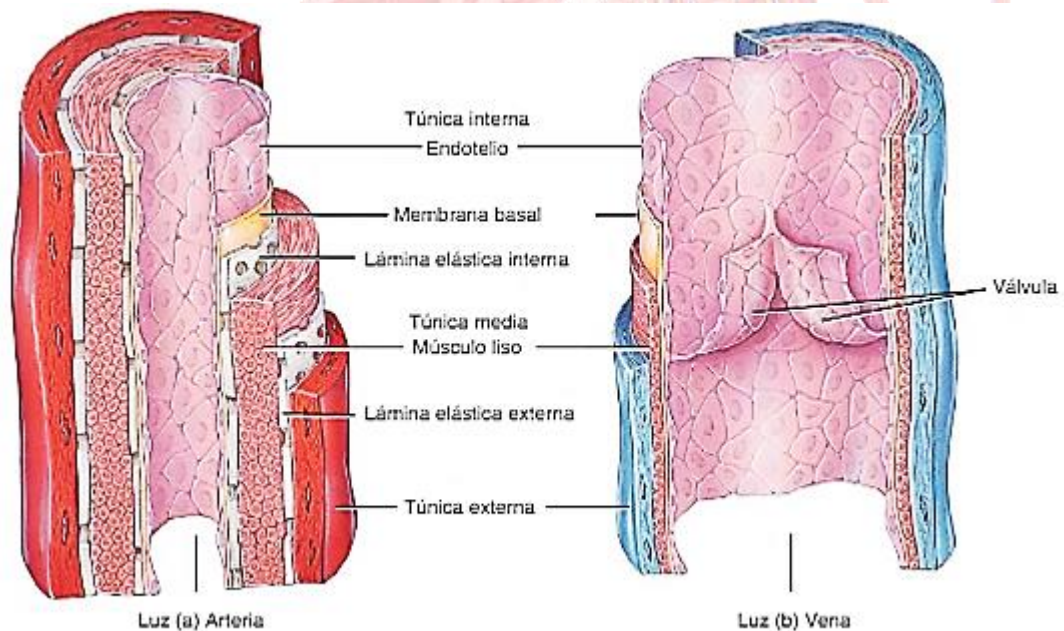


Figura 1. Anatomía de los vasos sanguíneos. Se muestra una esquematización de las capas que conforman a los vasos sanguíneos de lado izquierdo una arteria y de lado derecho una vena (Tortora, 2015).

Por otro lado, las arterias poseen 3 capas o túnicas típicas de un vaso sanguíneo, además de una capa media gruesa, muscular y elástica. Debido a la gran cantidad de fibras elásticas las arterias suelen tener gran distensibilidad. Esto significa que sus paredes se estrechan fácilmente o se expanden sin desgarrarse, en respuesta a un pequeño aumento de presión.

📌 **Arterias elásticas:** Son las más grandes del cuerpo, y su tamaño varía entre el de una manguera de jardín (en la aorta y el tronco pulmonar) y el de un dedo, en las ramas de la aorta. Las arterias elásticas incluyen los dos troncos principales que salen del corazón (La aorta y el tronco pulmonar) y las principales ramas de la aorta: arterias braquiocefálicas, subclavias, carótidas e ilíacas comunes. Ayudan a propulsar la sangre hacia adelante, mientras se relajan los ventrículos. A medida que la sangre es eyectada desde el corazón hacia las arterias elásticas, sus paredes se contraen y adecua con facilidad al flujo de la sangre (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

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

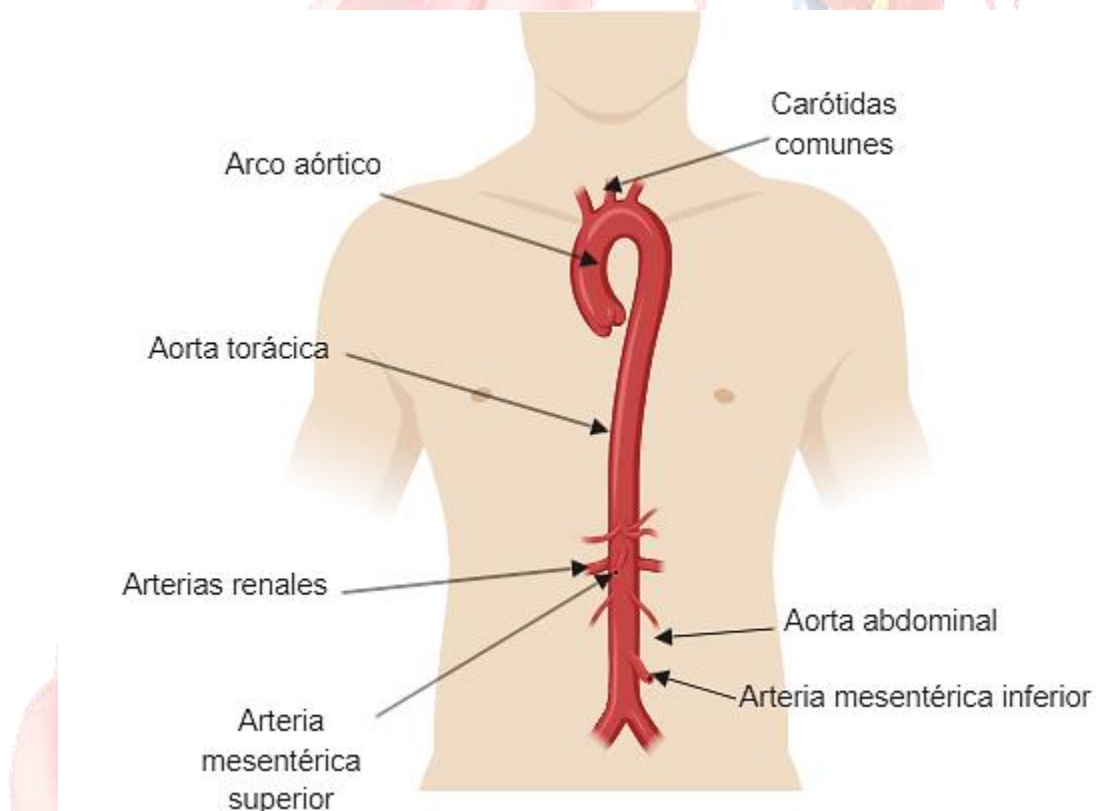


Figura 2. Ubicación anatómica de la aorta y sus partes. Se observan las partes de la aorta y sus ramificaciones a través del cuerpo. Autoría propia

La aorta se dirige oblicua adelante, arriba y a la derecha, luego es vertical, para dirigirse arqueada y horizontal (cayado o arco aórtico) hacia la izquierda y atrás, adosada a la cara de la tráquea y el esófago, hasta alcanzar el flanco de la columna vertebral a la altura de la 4° vértebra torácica. A partir de este punto desciende verticalmente en el tórax para situarse delante de las vértebras torácicas inferiores (Gasser, 2017).

Atraviesa el diafragma y desciende en el abdomen delante de la columna lumbar; se encuentra en el retroperitoneo. Termina a la altura de la cuarta vértebra lumbar o en el disco entre la 4° y la 5° lumbar, originando las dos arterias ilíacas comunes y la arteria sacra media, que debe considerarse como una colateral muy reducida, que sigue la dirección de la aorta (Gasser, 2017).

2.1.5. Ciclo cardiaco

El ciclo cardiaco comprende la sucesión de fenómenos eléctricos y mecánicos, así como los cambios en presión, flujo y volumen de sangre, que tienen lugar en las cavidades auriculares y ventriculares durante cada latido cardíaco (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

Es un fenómeno extraordinariamente complejo, que consta de dos fases: *la diástole*, durante la cual las cavidades cardíacas se relajan y se llenan de sangre y *la sístole*, durante la cual las aurículas y los ventrículos se contraen, expulsando la sangre hacia los ventrículos y hacia la circulación pulmonar y sistémica, respectivamente. En cualquier caso, es importante recalcar que el flujo de sangre a través de las cavidades cardíacas está controlado por cambios de presión, desde la zona donde la presión es más alta hacia aquella en que la presión es más baja (Tresguerres, 2010).

2.2. Presión sanguínea

La sangre fluye de regiones de mayor presión a otras de menor presión; a mayor diferencia de presión, mayor flujo sanguíneo. La contracción de los ventrículos genera la tensión PA, la presión hidrostática ejercida por la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos. La PA está determinada por el gasto cardíaco, volemia y resistencia vascular. La PA es mayor en la aorta y en las grandes arterias sistémicas; en un adulto joven, en reposo, la PA asciende a 110 mm Hg durante la sístole (contracción ventricular) y cae a alrededor de 70 mm Hg durante la diástole (relajación ventricular) (Tortora & Bryan Derrickson, 2013; Andreadis, 2016).

La presión arterial sistólica es la presión sanguínea más alta alcanzada por las arterias durante la sístole y la presión arterial diastólica es la presión sanguínea más baja durante la diástole. Conforme la sangre abandona la aorta y fluye a través de la circulación sistémica, su presión cae progresivamente a medida que la distancia al ventrículo izquierdo aumenta (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

2.2.1. Resistencia vascular

La resistencia vascular es la oposición al flujo de la sangre debido a la fricción entre la sangre y las paredes de los vasos sanguíneos. La resistencia vascular depende de: 1) el tamaño de la luz del vaso sanguíneo, 2) la viscosidad de la sangre y 3) el largo total del vaso sanguíneo (Kim, 2016).

- A. **Tamaño de la luz.** Cuanto más pequeña es la luz de un vaso sanguíneo, mayor será la resistencia al flujo sanguíneo. A menor diámetro del vaso sanguíneo, mayor es la resistencia que ofrece al flujo sanguíneo (Marieb, 2008).
- B. **Viscosidad de la sangre.** La viscosidad de la sangre depende de la relación entre los glóbulos rojos y el volumen del líquido plasmático y en menor medida de la concentración de proteínas en el plasma. A mayor viscosidad de la sangre, mayor resistencia (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).
- C. **El largo total del vaso sanguíneo.** La resistencia al flujo sanguíneo a través de un vaso es directamente proporcional al largo de éste. A mayor longitud del vaso, mayor resistencia. Las personas obesas a menudo tienen hipertensión, debido los vasos sanguíneos adicionales en su tejido adiposo incrementan la longitud total del árbol vascular (650 km adicionales de vasos por cada Kg de grasa) (Tresguerres, 2010).

2.2.2. Mecanismos que regulan la presión arterial

El control de la presión arterial es esencialmente el control del flujo sanguíneo en un tejido dado proporcionalmente a su demanda metabólica. Los mecanismos que controlan el flujo sanguíneo incluyen vasoconstricción, dilatación aguda o crónica, cambio en el número y calibre de los vasos sanguíneos que suministran a los tejidos. A esto se suma la influencia de las secreciones apocrinas que modulan la constricción de los vasos. (Chopra & Chris Baby, 2011).

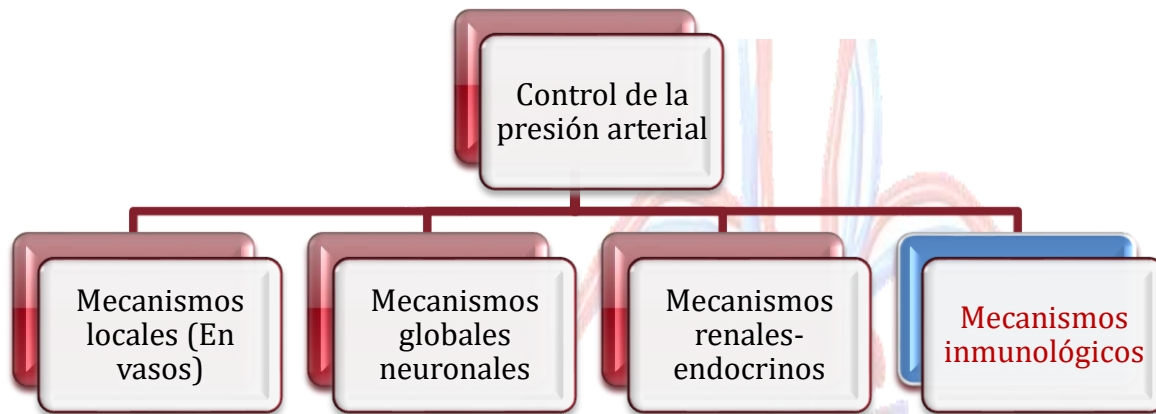


Figura 3. Mecanismos que regulan la presión arterial. Múltiples sistemas están implicados en la regulación de la PA, en la figura se muestran los 4 principales mecanismos que parecen estar implicados en la fisiopatología de la HTA. Modificado de: (Chopra & Chris Baby, 2011).

Adicionalmente, en control de la PA no sólo se influye por los mecanismos locales. El control global de flujo sanguíneo incluye cambios en la salida cardíaca y control arterial del flujo sanguíneo, que son regulados por acción del sistema nervioso autónomo.

En la patogenia de la HTA se ha visto gran participación simpática, mientras que la regulación cardíaca parece estar regulada por acción parasimpática. (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

A pesar de que la PA es regulada por múltiples mecanismos, se ha visto que el aparato integrado renal-endocrino proveen la señal crónica más poderosa en el control de la presión sanguínea. El aparato renal-endocrino regulan el balance de fluido corporal, así como las concentraciones de sales y por ello mantienen la homeostasis controlando la PA (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

2.2.3. Mecanismos neuronales

La función de la regulación nerviosa (de la PA) es el mantenimiento de niveles normales de presión mediante el reajuste y la corrección inmediata de los cambios que se producen en ella, y su característica es la rapidez en la respuesta, que se produce en pocos segundos. Esta regulación se realiza a través de arcos reflejos que tienen sus receptores en diferentes zonas del aparato cardiovascular; luego la información es conducida al centro de regulación cardiovascular bulbar, donde se elabora una respuesta que a través de las vías eferentes del sistema nervioso autónomo tiende a minimizar el cambio producido en

los niveles de PA. Los reflejos extrínsecos son aquellos mecanismos cuyo origen y sus receptores están fuera del aparato cardiovascular; no regulan en un sentido auténtico la PA, pero producen respuestas que afectan a ésta (Oparil, Maria Czarina Acelayado, & George L. Bakris, 2018; Kim, 2016).

El llamado centro de regulación cardiovascular está constituido por zonas difusas que se localizan a ambos lados de la sustancia reticular del bulbo y el tercio inferior de la protuberancia y recibe aferencias del hipotálamo y la corteza cerebral. Estas zonas se encuentran próximas a las de la regulación de la respiración, lo que justifica la existencia de influencias entre los sistemas cardiovascular y respiratorio (Tresguerres, 2010).

- Área presora, localizada en la zona lateral de la formación reticular, que está integrada por un centro cardioestimulador y otro vasoconstrictor (Mérida & Francisco Javier León Hernández, 2004).
- Área depresora, situada en la zona media de la sustancia reticular, que está formada por un centro cardioinhibidor asociado a los núcleos ambiguo y dorsal del vago y centro vasodilatador cuyas fibras no se dirigen hacia la médula y los nervios periféricos, sino hacia el centro vasoconstrictor, cuya actividad inhiben (Mérida & Francisco Javier León Hernández, 2004).
- Área sensorial del fascículo solitario, localizada en ambos lados de la zona posterior del bulbo y en la parte inferior de la protuberancia. Las neuronas de esta área reciben señales sensitivas de los nervios vagos y glossofaríngeos. Sus vías eferentes modulan las áreas presora y depresora del centro de regulación cardiovascular (Mérida & Francisco Javier León Hernández, 2004).

2.2.4. Regulación de la presión sanguínea y el sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático (SNS) es el único sistema capaz de regular de forma momentánea o sostenida la presión sanguínea. (Chopra & Chris Baby, 2011). Adultos jóvenes con hipertensión tienen taquicardia asociada, aumento de salida cardiaca, y aumento de los niveles plasmáticos de noradrenalina, con un aumento del tono muscular en vasos sanguíneos periféricos, es decir elevación de la vasoconstricción.

Mientras que cambios a corto plazo en la presión sanguínea están regulados por el SNS y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el control de la presión sanguínea a largo plazo está dada por el riñón (Chopra & Chris Baby, 2011). Los barorreceptores de presión elevada en el seno carotídeo y el arco aórtico responden a elevación aguda

sistémica de la PS, causando bradicardia por reflejo vagal mediado por el sistema nervioso parasimpático (SNP) e inhibiendo la salida simpática desde el sistema nervioso central (SNC). Los receptores cardiopulmonares de baja presión en las aurículas y ventrículos responden igualmente al aumento de llenado auricular, mediante la inducción de taquicardia por inhibición de SNS, aumento del péptido natriurético atrial (ANP), que inhibe la liberación de vasopresina. EL SNS también juega un papel importante en la regulación de la presión arterial a largo plazo, ya que mediante inervación simpática estimula de manera importante la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular (Nishikimi & Kuwahara, 2011).

2.2.5. Reflejo barorreceptor

Es el principal mecanismo de ajuste de la PA. El reflejo se inicia por la estimulación de los barorreceptores, que son terminaciones nerviosas sensibles a la distensión de la pared arterial. Estos receptores se encuentran en todos los vasos grandes, pero los más importantes están situados en el seno aórtico, en la bifurcación carotídea y en el cayado aórtico (Tortora & Bryan Derrickson, 2013).

Desde este último las señales se dirigen hacia el centro cardiovascular del bulbo a través del nervio vago y las señales procedentes del seno carotídeo a través del nervio de Hering. Los barorreceptores del seno carotídeo comienzan a estimularse a partir de presiones de 50- 60 mm Hg y los del cayado aórtico por encima de 70 mm Hg, lo que indica una mayor sensibilidad de los primeros, probablemente con el objeto de asegurar el mantenimiento del flujo cerebral. La respuesta de mayor eficacia operativa se sitúa entre 80 y 150 mm Hg, que es el rango de variación de presiones más corriente. La respuesta del barorreceptor depende del tipo de estímulo, siendo esta mayor cuando la presión es pulsátil y más intensa cuanto más grande es la amplitud y la frecuencia de la onda de pulso. La sensibilidad del receptor depende además de la distensibilidad de la pared arterial, siendo menor cuando la pared del vaso es más rígida, hecho que se observa en el envejecimiento y en situaciones como la hipertensión arterial (Tresguerres, 2005).

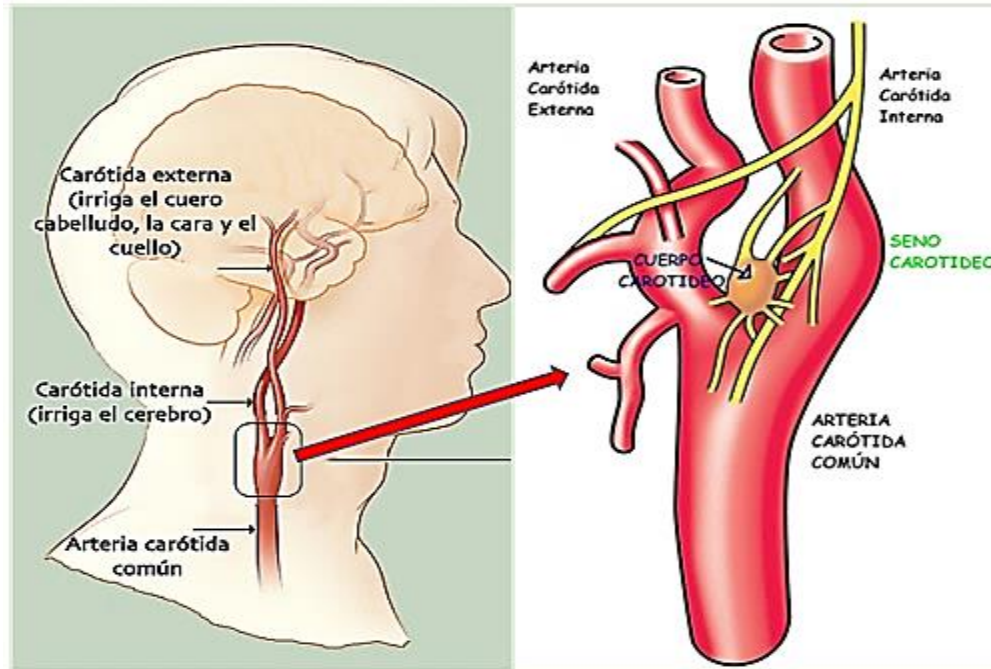


Figura 4. Ubicación de la arteria carótida, cuerpo y seno carotídeo. **Imagen A recuperada de: <https://goo.gl/yA2JXb> e Imagen B recuperada de: <https://goo.gl/8MA8Ka>**

En cuanto al modo de acción, si el estímulo es un aumento de la PA, se producirá una inhibición del área presora y una estimulación del área depresora. Las consecuencias son: la disminución de la frecuencia y la fuerza de contracción del corazón, que reduce el gasto cardíaco; la dilatación venosa, que produce un aumento de la capacidad y por ello, una cierta disminución del volumen circulatorio efectivo. Además de dilatación de las arteriolas, que produce una disminución de las resistencias periféricas. Todo ello conduce a una disminución de la PA que corrige la situación inicial de estimulación de los barorreceptores. Si se produce una disminución de la PA se producirán los efectos opuestos que conducirán al aumento de la PA (Marieb, 2008; Kim, 2016).

Como este aparato se opone tanto a los aumentos como a las disminuciones de la PA, se considera que es un sistema de amortiguación de los cambios de la PA, que tiende a disminuir la variabilidad de ésta. Por ello, a medida que se deteriora la eficacia del reflejo barorreceptor, dicha variabilidad aumenta de manera importante (Tresguerres, 2010).

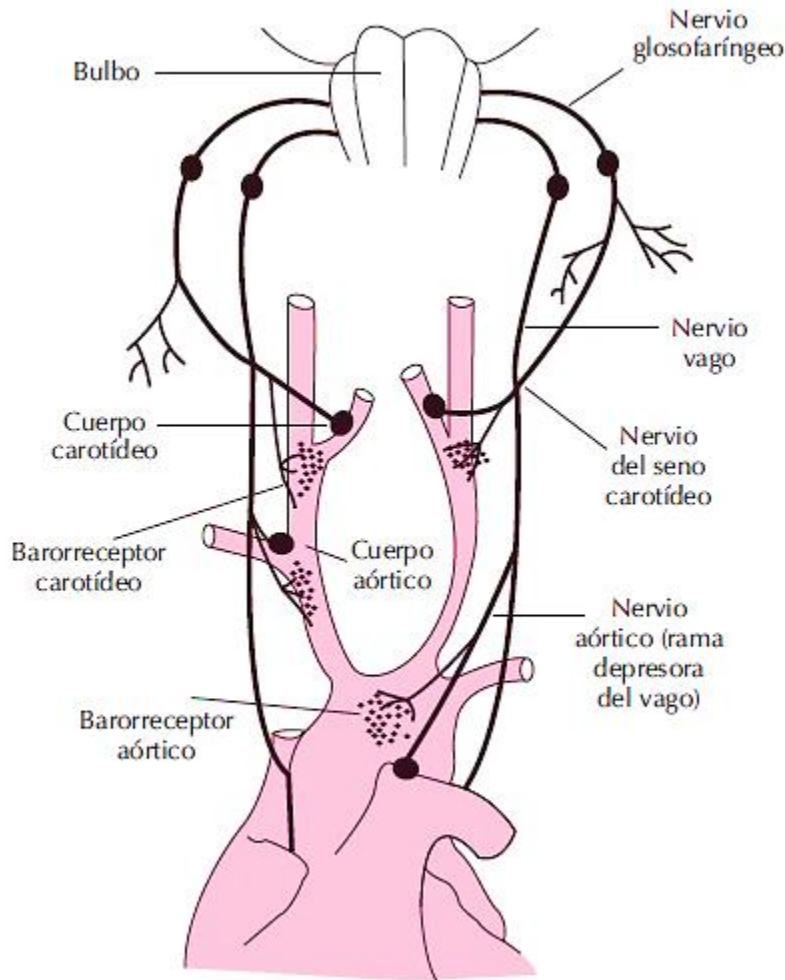


Figura 5. Componentes del sistema barorreceptor (Tresguerres, 2010).

Una característica de la respuesta de los barorreceptores es el fenómeno de adaptación, que consiste en la pérdida progresiva de eficacia de su capacidad funcional cuando los receptores se estimulan durante períodos superiores a una o varias horas, de manera que a partir de 24 horas de estimulación la respuesta de los barorreceptores disminuye a la mitad. El fenómeno de adaptación indica que este sistema no es eficaz para un control de regulación de la PA a largo plazo.

2.2.6. Reflejo quimiorreceptor

Además del reflejo mediado por los barorreceptores, existe un reflejo mediado por quimiorreceptores que, aunque su función principal está en relación con el control de la respiración, también participa en la regulación nerviosa de la PA. Los quimiorreceptores son células sensibles a la disminución de la presión parcial de oxígeno (PO_2), al aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) o a la disminución del pH (aumento de

hidrogeniones) de la sangre (Kim, 2016). Existen quimiorreceptores centrales en las mismas regiones donde se localizan las áreas que componen el centro de control cardiovascular en el bulbo y la protuberancia, cuya misión es el control de la respiración a nivel central. Los quimiorreceptores periféricos se encuentran situados en zonas próximas a los barorreceptores en los cuerpos aórticos y carotídeos. Su estimulación produce una señal que circula por los nervios de Hering y vagos hasta el centro de control cardiovascular bulbar. Como los barorreceptores periféricos están situados en una localización de elevada perfusión sanguínea, cuando se produce una disminución de la PA por debajo de 70 mm Hg se produce una disminución del riego en los cuerpos aórticos y carotídeos, de manera que los quimiorreceptores detectan una menor disponibilidad de O_2 y exceso de CO_2 e hidrogeniones. Estos estímulos producen un aumento de la ventilación pulmonar y, además, las señales que se transmiten al centro de regulación cardiovascular provocan una respuesta vasoconstrictora que contribuye a elevar la PA. Si la presión cae a niveles aún más bajos o se produce una grave hipoxia (descenso de la PO_2) o hipercapnia (aumento de la PCO_2), la respuesta vascular se acompaña de un aumento de la frecuencia cardíaca, mediada probablemente por la estimulación de los quimiorreceptores centrales (Tresguerres, 2010).

2.2.7. Regulación renal de la presión arterial

El riñón, a través de la regulación del volumen extracelular, desempeña un papel fundamental en la regulación a largo plazo de la PA. Este importante papel regulador ha sido puesto de manifiesto en numerosas pruebas experimentales y clínicas. Por ejemplo; El aumento de volumen circulatorio como consecuencia de una transfusión sanguínea produce un aumento de la PA; pasado un cierto tiempo, si los sistemas renales de control del volumen extracelular funcionan correctamente, se producirá un aumento de la excreción de líquido, con el consiguiente descenso del volumen circulante y de la PA (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018; Wadei & Textor, 2012).

Cuando la presión de perfusión renal se eleva experimentalmente por encima de valores normales, se produce como respuesta un aumento de la excreción de líquido por el riñón mediante el llamado mecanismo de diuresis de presión. De manera similar, cuando tiene lugar una elevación de la PA, se produce el consiguiente aumento de la presión de perfusión renal, que origina un aumento de la diuresis y la disminución del volumen circulatorio; éste provoca el descenso del gasto cardíaco y por tanto de la PA, que regresará a niveles basales. El fenómeno opuesto también es aplicable. Si se produce una caída prolongada

de la PA (por debajo de 50 mm Hg), prácticamente no se excreta orina, lo que ayuda a mantener el gasto cardíaco y la PA. Todos estos mecanismos son relativamente lentos y actúan en un período de tiempo largo (Wadei & Textor, 2012).

2.2.8. Mecanismos humorales que regulan la presión arterial

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): El sistema SRAA tiene un amplio rango de efectos sobre la regulación de la presión sanguínea, mediante la retención de sodio, natriuresis de presión, sensibilidad a las sales, vasoconstricción, disfunción endotelial y lesión vascular, y juega un papel importante en la patogénesis de la hipertensión arterial (Ghazi & Drawz, 2017).

SRAA está presente a nivel celular en múltiples órganos, pero su papel más crucial es ayudar a la regulación homeostática entre presión-volumen a nivel renal, donde mantiene la perfusión en estados de volumen reducido (es decir, cuando hay una reducción en el volumen de líquido extracelular como resultado de la pérdida de sodio y fluido) y se suprime en condiciones de volumen expandido (sobrecarga de fluido) (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

La hormona peptídica angiotensina II no es sintetizada en una glándula endocrina sino en la sangre. Los riñones participan mediante la secreción de la aspartato-proteasa renina. La renina es producida por el aparato yuxtaglomerular como zimógeno, activada por un proceso proteolítico y vertida en la sangre. En ella ataca al angiotensinógeno, una proteína plasmática del grupo de las α -2 globulinas que es sintetizada en el hígado, como la mayoría de las proteínas plasmáticas. El decapeptido hidrolizado, que se llaman angiotensina I, es convertido en los vasos sanguíneos de los pulmones en el octapeptido activo angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La vida media de la angiotensina II depende en forma decisiva de la liberación de renina por los riñones, que ocurre cuando disminuye la concentración de sodio o la presión arterial (Koolman & Röhm, 2012).

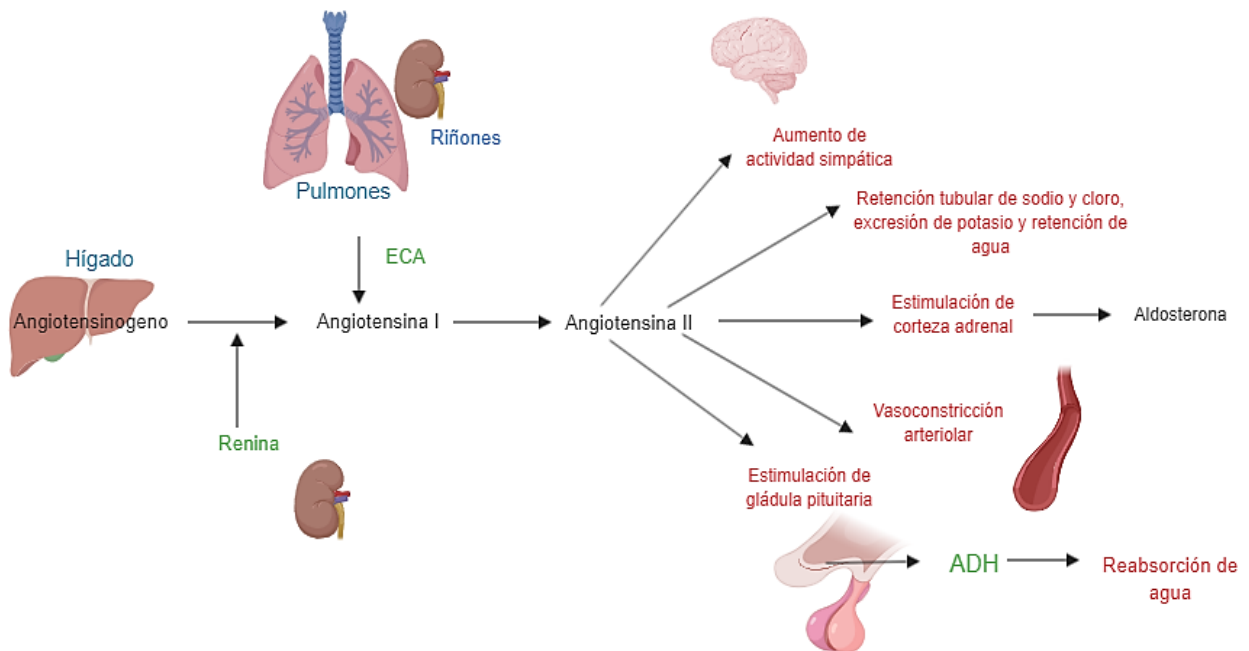


Figura 6. Papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la presión sanguínea. Autoría propia

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor con la capacidad de unirse a dos tipos de receptores los AT_1 y los AT_2 . Estos receptores activan señales intracelulares comunes a las usadas por las citocinas, como movilización de calcio intracelular, la activación de proteincinasas, incluidas PKC, MAPK, cinasa de Rho, y las rutas JAK/STAT, y la activación de factores de transcripción como NF- κ B, AP-1 y Smad1. También destacan la transactivación de receptores tirosincinasas y la producción de ROS (Tuñón & Ruiz-Ortega, 2007). La unión de la angiotensina II al receptor AT_1 trae como consecuencia la contracción del músculo liso, vasoconstricción sistémica, aumento de la resistencia vascular, liberación de aldosterona, mayor reabsorción de sodio en el túbulo proximal, mediante el aumento de la actividad del intercambiador 3 de sodio/ hidrógeno, cotransportador electrogénico de bicarbonato de sodio I, Na^+/K^+-ATP sa.

La angiotensina II también se asocia a disfunción endotelial y con efectos profibróticos y proinflamatorios en gran parte como consecuencia del aumento en los niveles de estrés oxidativo, que resultan en daño renal, cardíaco y vascular (Oparil, Maria Czarina Acelayado, & George L. Bakris, 2018).

Todos estos efectos tienen como consecuencia un aumento de la presión arterial, al contrario de los efectos obtenidos cuando la unión es al receptor AT_2 en cuyo caso la presión arterial tiende a bajar. Los receptores AT_2 están implicados en la inhibición del

crecimiento celular, la vasodilatación y el control de la natriuresis, entre otras funciones. La estimulación de estos receptores induce la liberación de GMPc y óxido nítrico (Tuñón & Ruiz-Ortega, 2007). En una persona sana ambos receptores se expresan de forma equilibrada como parte de la regulación de la PA, sin embargo, diversos estudios revelan que en personas hipertensas existe mayor expresión de los receptores AT₁ (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

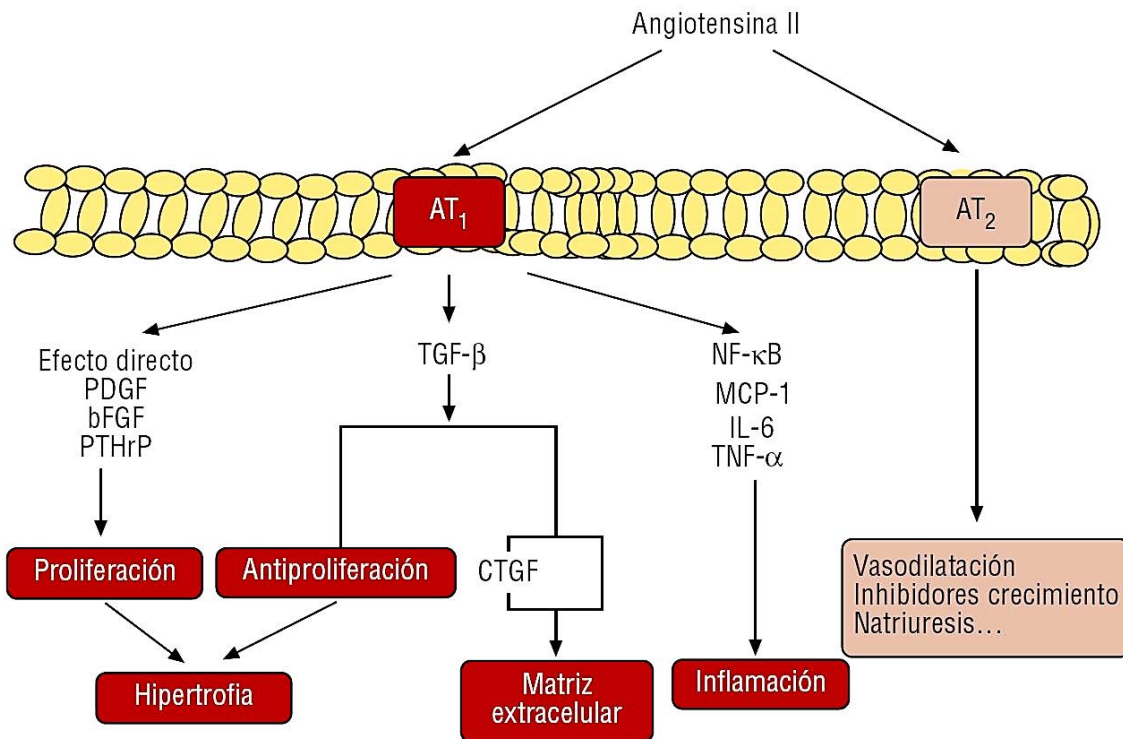


Figura 7. Efectos de la angiotensina II sobre sus receptores AT₁ y AT₂ (Tuñón & Ruiz-Ortega,2007).

La ANG II regula el crecimiento celular e induce proliferación, hipertrofia o apoptosis dependiendo del balance intracelular entre los factores de crecimiento y el tipo celular sobre el que actúen. A través de PDGF y bFGF induce proliferación (Tuñón & Ruiz-Ortega, 2007). Además, se ha observado que la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), liberada también en respuesta a la Ang II, es una potente inductora de proliferación celular, tanto en células renales como de músculo liso vascular. Otro de los factores cuya liberación es estimulada por la Ang II, el TGF-β, tiene acción antiproliferativa y debido a este efecto, está implicado en la hipertrofia. Por otra parte, la ANG II, vía receptores AT₁, aumenta el depósito de proteínas de matriz extracelular, proceso mediado por la síntesis endógena de diversos factores de crecimiento. Además, el TGF-β es clave en la fibrosis, al ser capaz de

regular la síntesis y la degradación de la matriz extracelular. Se ha descrito la existencia de otro factor pro fibrótico a través del cual la Ang II media sus efectos: el CTGF (Becerra & Rojas, 2017).

Entre los mecanismos moleculares implicados en la regulación de la acumulación de la matriz extracelular destacan la activación de las proteínas MAPK, la cinasa de Rho y procesos redox. Las proteínas Smad son componentes esenciales en la ruta de señalización intracelular de TGF- β y actúan como factores de transcripción. Recientemente se ha demostrado que en células vasculares la Ang II mediante receptores AT₁, activa el sistema de señalización de Smad, independientemente de TGF- β . Por último, la Ang II también está involucrada en la respuesta inflamatoria del riñón, pues induce la presencia de células inflamatorias y aumenta la expresión de factores proinflamatorios, como MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IL-6 (interleucina6) y TNF- α (tumor necrosis factor- α) y activa el factor NF- κ B (Becerra & Rojas, 2017).

Por último, la aldosterona juega un papel crucial en hipertensión ya que, se une al receptor mineralocorticoide e induce efectos no genómicos, que incluye la activación del canal de sodio epitelial (ENaC) y resulta en la estimulación de la reabsorción de sodio en el túbulo colector (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

2.2.9. Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriurético auricular (ANP) y natriurético cerebral (BNP) juegan un papel importante en la sensibilidad a la sal e hipertensión. Tienen importante efecto natriurético y propiedades vasodilatadoras que permiten el mantenimiento en el balance de sodio y presión arterial durante la carga de sodio (Pandit & Mukhopadhyay, 2011). Tras la administración de una carga de sodio, relajamiento de tipo auricular y ventricular conducen a la liberación de ANP y BNP, respectivamente, lo que conduce a vasodilatación sistémica y disminución del volumen plasmático (debido a los cambios de fluido intravascular en el compartimento intersticial) resultando en la disminución de la PA. Los péptidos natriuréticos aumentan la tasa de filtración glomerular a través de un aumento del tono arteriolar en estados de volumen expandido e inhiben la reabsorción renal de sodio a través de efectos directos o indirectos. Los efectos directos incluyen disminución de la actividad de Na⁺ / K⁺ -ATPasa y el cotransportador de sodio-glucosa en el túbulo proximal y la inhibición de la ENaC en la nefrona distal. Los efectos indirectos incluyen la inhibición en la liberación de renina y aldosterona. La deficiencia de péptido natriurético promueve la hipertensión (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

Los péptidos natriuréticos participan en la regulación de la función vascular, al actuar tanto sobre el tono de los vasos como sobre el remodelado de los mismos. Los vasos de resistencia son particularmente sensibles al efecto vasodilatador de estos péptidos. El BNP ejerce su efecto vasodilatador preferentemente sobre los lechos vasculares venosos, en cambio el ANP actúa principalmente sobre el sistema arterial, a través de un mecanismo que involucra la activación del receptor natriurético NPR-A y el aumento de los niveles de cGMP. Se postula que el ANP induce la relajación del músculo liso vascular a través de la remoción del Ca^{2+} citosólico por activación de la bomba de Ca^{2+} ATPasa del sarcolema. El mecanismo propuesto involucra la activación de proteínas cinasas dependientes de cGMP que promueven la desfosforilación de la cadena liviana de miosina (Nishikimi T, 2011).

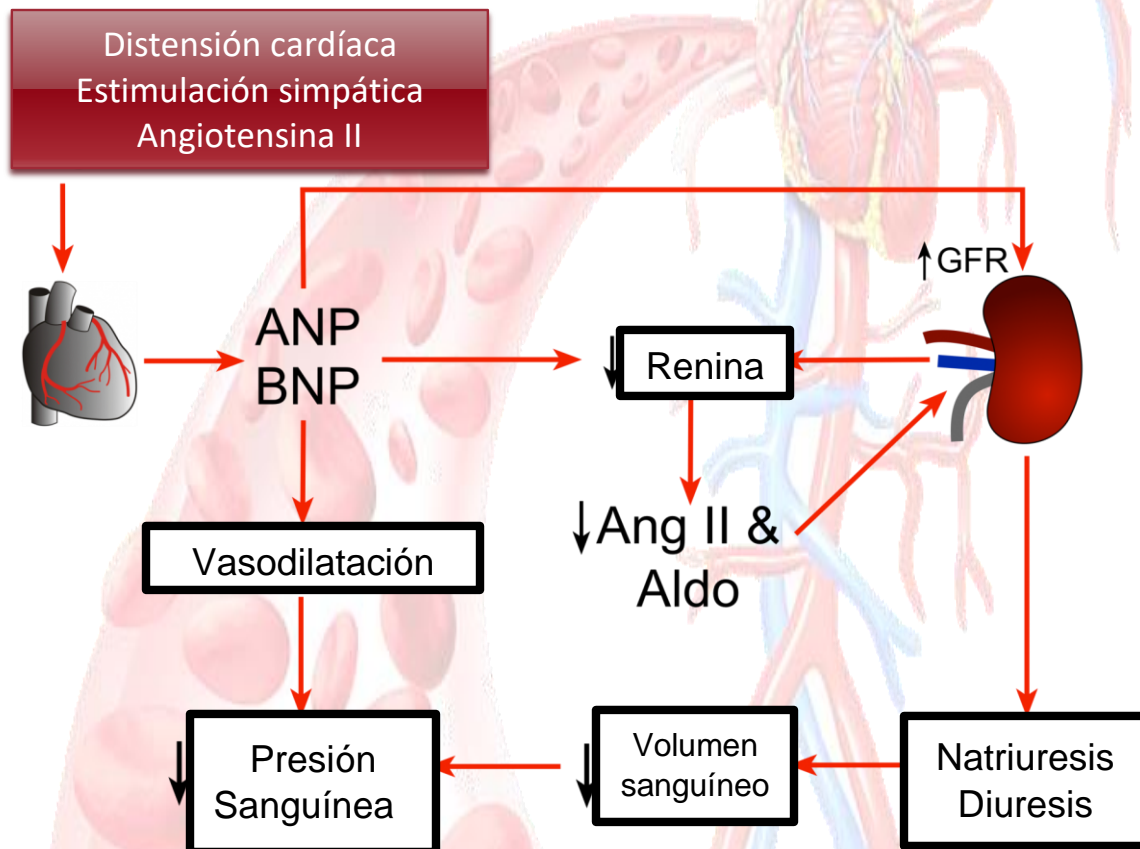


Figura 8. Efectos de los péptidos natriuréticos en la regulación de la presión arterial.
Modificado de: <https://goo.gl/NnCriL>. GRF: Tasa de filtración glomerular

2.2.10. Endotelio

El endotelio es un importante regulador del tono vascular y un importante contribuyente a la sensibilidad a la sal a través de NO. Las células endoteliales producen una gran cantidad de sustancias vasoactivas, de las cuales el NO es el más importante en la PA. NO es liberado

continuamente por las células endoteliales en respuesta al estrés inducido por el flujo, conduciendo a la relajación del músculo liso vascular a través de la activación de la guanilato ciclasa y generación de GMPc intracelular. La interrupción en la producción de NO por inhibición de la NO sintasa endotelial constitutiva (eNOS) causa elevación de la PA y desarrollo de hipertensión en animales y humanos (Katzung & Trevor, 2016).

Las células endoteliales también producen otras sustancias vasoactivas tales como; prostaglandinas, factores hiperpolarizantes endoteliales y vasoconstrictores como la endotelina 1 (ET1), Angiotensina II producida localmente, Tromboxano A₂ y Prostaglandina A₂ (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

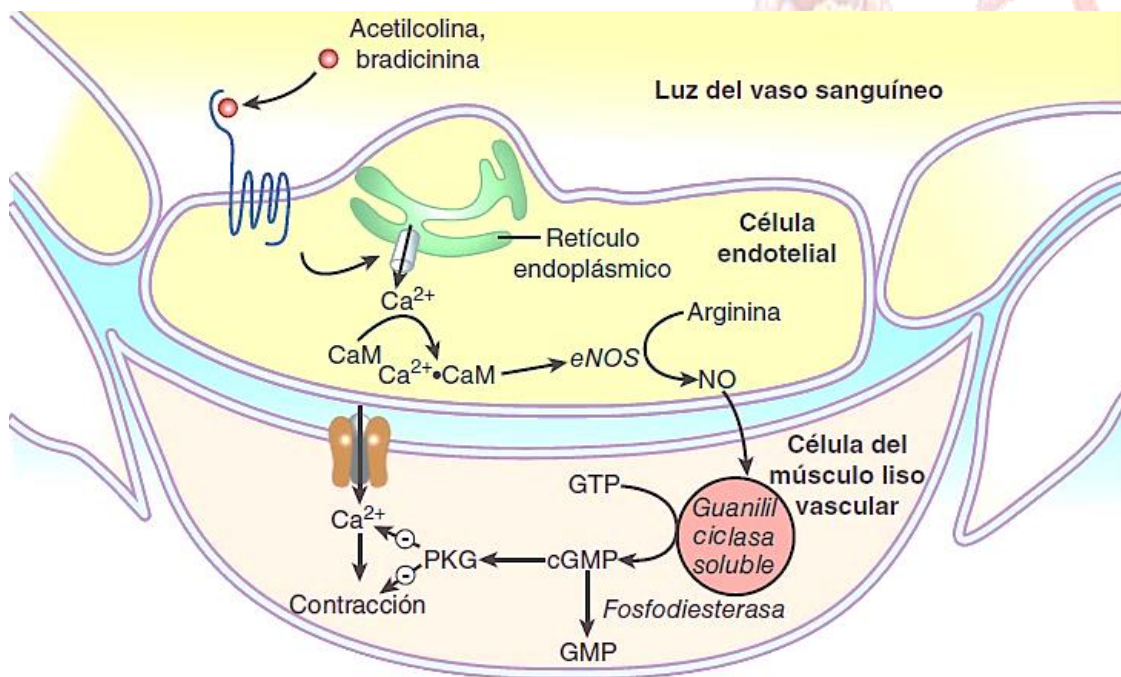


Figura 9. Efectos del óxido nítrico sobre el músculo liso en los vasos sanguíneos, bajo la influencia de sustancias vasoconstrictoras (Katzung & Trevor, 2016).

2.3. Hipertensión Arterial

Hipertensión arterial sistémica o solamente Hipertensión se caracteriza por aumento persistente de la presión arterial (PA) en las arterias sistémicas. La PA es comúnmente expresada como la relación de la presión arterial sistólica (PAS); es decir, la presión que la sangre ejerce sobre las paredes arteriales cuando el corazón se contrae y la PA diastólica; cuando la presión cuando el corazón se relaja (ESC, 2018).

La mayoría de los pacientes (90-95%) tienen hipertensión esencial o primaria altamente heterogénea con una etiología multifactorial genética o ambiental, en esta última influye mucho el papel de la epigenética. Por otro lado, los antecedentes familiares son frecuentes en pacientes con hipertensión, con una heredabilidad estimada entre 35% y 50% en la mayoría de los casos. La Asociación del genoma completo (GWAS) ha identificado aproximadamente 120 loci que están asociados con la regulación de la PA y juntos explican el 3.5% del rasgo de varianza (Butler, 2010).

2.3.1. Epidemiología

En las sociedades preindustriales, los niveles de PA tienen distribuciones estrechas con valores medios que cambian poco con la edad y con un promedio alrededor de 115/75 mmHg, un valor que probablemente representa la PA normal (o ideal) para humanos. Sin embargo, en la mayoría de las sociedades contemporáneas, los niveles de PAS aumentan de manera constante y continua con la edad tanto en hombres como en mujeres. Este hallazgo podría ser explicado por el hecho de que la edad es un marcador importante en cuanto a la probabilidad y la duración al exponerse a numerosos factores ambientales que aumentan la PA gradualmente con el tiempo, tales como el consumo excesivo de sodio, la ingesta insuficiente de potasio en la dieta, sobrepeso y obesidad, consumo de alcohol e inactividad física (ESC, 2018).

A nivel mundial, 3,5 mil millones de adultos tienen una PAS no óptima (es decir, mayor a 110-115 mmHg) y 874 millones de adultos tienen una PAS mayor a 140 mmHg. Por lo tanto, aproximadamente uno de cada cuatro adultos tiene hipertensión. Entre 1990 y 2015, hubo un aumento del 43% en el total mundial de número de años de vida saludable perdidos por una PA no óptima (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018).

Categoría	Presión sistólica (mmHg)	Presión diastólica (mmHg)
<i>Nivel óptimo</i>	Menor a 120	Y Menor a 80
<i>Normal</i>	De 120 a 129	Y/O De 80 a 84
<i>Normal Alta</i>	De 130 a 139	Y/O De 85 a 89
<i>Hipertensión Grado 1</i>	140-159	Y/O 90-99
<i>Hipertensión Grado 2</i>	160-179	Y/O 100-109

<i>Hipertensión Grado 3</i>	Mayor o igual a 180	Y/O mayor a 110
<i>Hipertensión sistólica aislada</i>	Mayor o igual a 140	Y mayor a 90

Figura 10. Valores de referencia para la presión arterial sistémica en el humano. Modificado de: (ESC, 2018).

La hipertensión es el factor de riesgo más común para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares incluida: La enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular así como de infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular y enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica (ERC) y deterioro cognitivo, es el principal contribuyente individual al riesgo de mortalidad y discapacidad mundial (Bescós, s.a)

2.3.2. Tipos clínicos de Hipertensión arterial.

2.3.2.1. Clínica de la HTA esencial no complicada

La hipertensión leve, sin daño de órganos diana, suele ser totalmente asintomática y su diagnóstico es casual. Dentro de la sintomatología atribuible a hipertensión arterial, el síntoma más constante es la cefalea, pero lo es más en aquellos que conocen el diagnóstico, que en los que tienen igual nivel de PA, pero desconocen que son hipertensos. La cefalea suele ser fronto-occipital y en ocasiones, despierta en las primeras horas de la mañana al paciente. En la hipertensión arterial grave, la cefalea occipital es más constante y uno de los primeros síntomas que alerta al paciente. Otros síntomas atribuidos a HTA como zumbidos de oídos, epistaxis o mareos, son más frecuentes que en los sujetos normotensos (Bescós, s.a).

2.3.2.2. Clínica de la hipertensión arterial complicada

Las repercusiones a nivel sistémico serán las determinantes de la sintomatología en estos pacientes; así, a nivel cardíaco, pueden aparecer síntomas derivados de la hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva y si existe arteriosclerosis de los vasos coronarios determinará cardiopatía isquémica. Las complicaciones a nivel del sistema nervioso central pueden ir desde un accidente isquémico transitorio a infarto cerebral y/o infarto lacunar que en conjunto pueden desembocar en una demencia vascular y Hemorragia cerebral, cuyo principal factor etiológico es la hipertensión arterial (Bescós, s.a; ESC, 2018).

Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Estadio I	De 140 a 159	De 90 a 99
Estadio II	De 160 a 179	De 100 a 110
Estadio III (crisis)	180 a más	Mayor a 110

Figura 11. Estadios de la presión arterial sistémica (Rosas Peralta, Piñón, & Sánchez, 2016).

2.3.2.3. Hipertensión arterial secundaria

Las causas identificables de hipertensión arterial son muchas, sin embargo, sólo son causa de hipertensión en el 5% de los pacientes, siendo en el 95% de los casos desconocida y catalogada como hipertensión primaria o esencial. Causas de hipertensión secundaria engloban: Fármacos y drogas, trastornos endocrinos y alteraciones renales

2.3.3. Hipertensión en México

De acuerdo con estos criterios, la prevalencia actual de HTA en México es de 31.5% y es más alta en adultos con obesidad (42.3%) que en adultos con índice de masa corporal (IMC) normal (18.5%) y en adultos con diabetes (65.6%) que sin esta enfermedad (27.6%). Además, durante la ENSANUT 2012 y 2016 se pudo observar que del 100% de adultos hipertensos aproximadamente la mitad desconocía que padecía HTA (Nonato, Barrera, & Tobías, 2016). La tendencia de la HTA entre el 2006- 2012 se ha mantenido estable tanto en hombres (32.4 vs 32.3%) como en mujeres (31.1 vs. 30.7%) y la proporción de individuos con diagnóstico previo no aumentó entre el 2006 y 2012, paso indispensable para lograr un control temprano a través de medidas de estilo de vida y tratamiento en la población (Rosas Peralta, Piñón, & Sánchez, 2016).

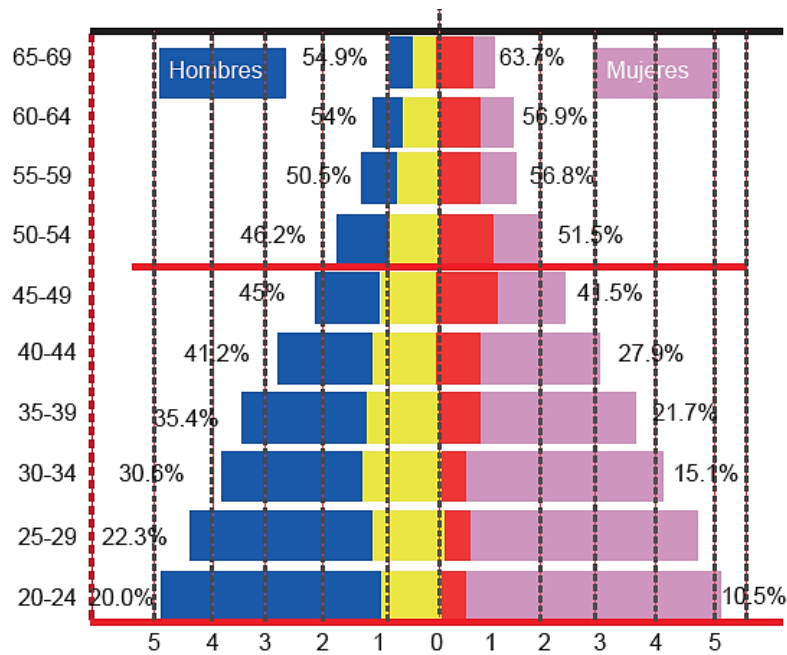


Figura 12. Prevalencia de hipertensión arterial por grupos etarios (Rosas Peralta, Piñón, & Sánchez, 2016).

2.4. Regulación inmunológica de la presión arterial

2.4.1. Introducción

A lo largo de los últimos 20 años se ha reconocido el papel del sistema inmunológico como un factor de alta relevancia en la génesis de la hipertensión arterial, mediante la inducción de un proceso inflamatorio de bajo grado en los vasos sanguíneos. La inflamación vascular se caracteriza por el aumento en la producción de citocinas, mayor expresión de factores de transcripción pro inflamatorios tales como el NFκB, que en conjunto modulan la adhesión celular vía VCAM-1 y ICAM-1 así como la infiltración de células inflamatorias en la pared vascular. El resultado final es la deposición de la matriz extracelular e hipertrofia del músculo liso y un aumento del estrés oxidativo en la pared vascular (Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014).

Hace casi medio siglo, Grollman y White demostraron que la inmunosupresión disminuye la presión arterial en ratas con infarto renal parcial y encontraron que estos animales desarrollan anticuerpos contra el tejido renal. En 1970, Finn Olsen describió una reacción inflamatoria en los vasos sanguíneos como respuesta a una infusión con angiotensina II en ratas. La reacción fue principalmente mediada por células mononucleares sanguíneas (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

En un subsiguiente artículo publicado en 1972, por él Dr. Olsen mostró que la inflamación vascular ocurre en humanos con hipertensión de causa variada. Una vez más, señaló que la infiltración celular está compuesta principalmente de células mononucleares adheridas a la superficie del endotelio de los vasos o dentro de la túnica media (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

Bendich et al encontraron que el tratamiento con suero anti-timocito disminuye la presión arterial en las ratas espontáneamente hipertensas (Bendich & Belisle, 1981). También se encontró que la ciclofosfamida tiene efectos antihipertensivos (Dzielak, 1991).

Así, en la década de 1980, una gran cantidad de datos sugirió que las células inmunitarias participan en la hipertensión, aunque los mecanismos eran pobremente comprendidos, por casi 2 décadas la investigación en este campo quedó estancada probablemente por la poca comprensión que había en el campo de la inmunología, sin embargo, en los últimos años la inmunología ha crecido de forma drástica gracias al advenimiento de la biología molecular. Es así que actualmente se ha comenzado a sugerir a la hipertensión arterial (HTA) como una enfermedad autoinmunitaria, tal como indican (Solak, Asfar, & Vaziri, 2016).

2.4.2. Aspectos básicos de la inmunología

En el amplio sentido de la palabra el sistema inmunológico consta de una gran variedad de mecanismos a nivel, orgánico, celular y molecular, que actúan como defensa del hospedero contra agentes patógenos, sin embargo, el sistema inmunológico también proporciona los mecanismos necesarios de adaptación con el medio interno y externo, así como la regulación de la homeostasia en procesos de crecimiento celular, muerte celular, supervivencia, migración y renovación en todos los tejidos del cuerpo. Sin embargo, en ocasiones el sistema inmune se activa contra sustancias propias desatando una serie de respuestas inflamatorias locales (Hipersensibilidad) o sistémicas que dañan a los tejidos (Autoinmunidad). (Abul, Lichman, & Pillai, 2018). El sistema inmunitario no se limita a inducir inflamación, sino también a regular la reparación celular y coordinar la respuesta de otros sistemas, mediante la liberación de mediadores químicos (citocinas) (Murphy, Travers, & Walport, 2009).

La realidad es que en cada enfermedad infecciosa o no infecciosa aparece un proceso inflamatorio, ya sea, de menor o mayor grado. Al terminar el proceso inflamatorio el SI desencadena múltiples respuestas para reparar los sitios dañados por la inflamación (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

Para proteger al individuo con eficacia contra la enfermedad, el sistema inmunitario debe satisfacer cuatro tareas principales. La primera es el reconocimiento inmunitario: es necesario detectar la presencia de un agente dañino. Esta tarea es llevada a cabo tanto por los leucocitos del sistema inmunitario innato, que proporcionan una respuesta inmediata, como por los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

La segunda tarea es contener al agente causal de daño y de ser posible eliminarlo por completo, lo que pone en marcha funciones efectoras inmunitarias, como el sistema de proteínas sanguíneas del complemento, los anticuerpos y las capacidades destructivas de los linfocitos y de los otros leucocitos. Al mismo tiempo, la respuesta inmunitaria debe mantenerse controlada de modo que no dañe por sí misma al organismo. De esta manera, la regulación inmunitaria, o la capacidad del sistema inmunitario para autorregularse, es una importante característica de las respuestas inmunitarias y el fracaso de esa regulación contribuye a desórdenes como son las hipersensibilidades o enfermedades auto inmunitarias. La cuarta tarea es proteger al individuo contra enfermedades recurrentes debidas a los mismos agentes patógenos (Rojas, 2015).

Una característica singular del sistema inmunitario adaptativo es que tiene la capacidad de generar memoria inmunitaria, de modo que una vez expuesta a un agente dañino una persona monta una respuesta inmediata y más fuerte contra cualquier exposición subsiguiente al mismo; es decir, tendrá inmunidad protectora contra dicho agente (Rojas, 2015).

Para realizar de manera eficiente estas acciones, el sistema inmune está formado por una gran variedad de células sanguíneas y en los tejidos. Células que son resultado principalmente de la hematopoyesis y algunas provenientes de tejido mesenquimal durante el desarrollo fetal (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

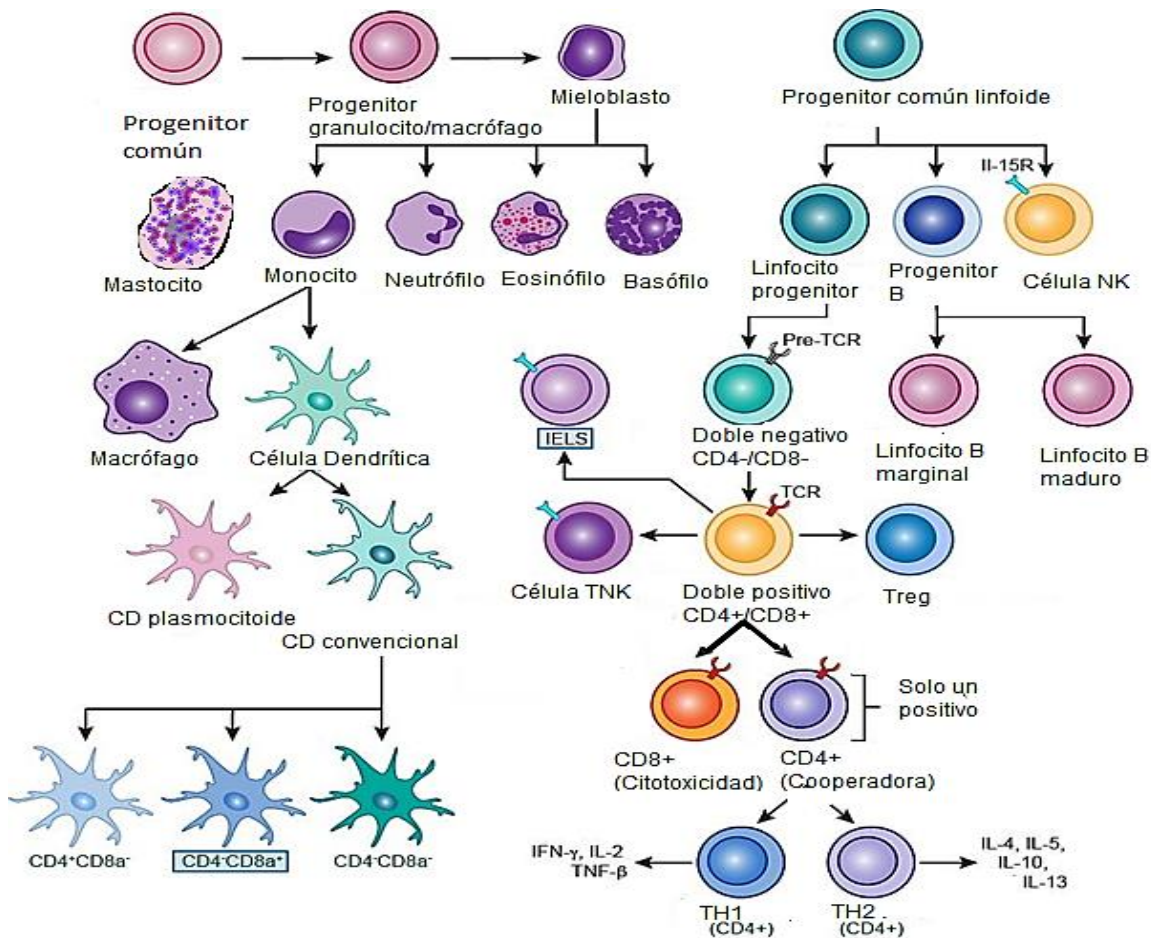


Figura 13. Células que conforman el sistema inmunitario. Las células del sistema inmunitario se dividen en 2 líneas principales, las de origen linfóide que provienen de un progenitor linfóide común, derivando hacia Linfocitos T positivos para TCR (T cell receptor), Linfocitos B positivos BCR (B cell receptor), células NK (Natural Killer) sin TCR ni BCR, y células IELS (Linfocitos intraepiteliales). De la línea Linfóide derivan otras células como los linfocitos TNK (T natural killer), de los Linfocitos T se derivan aquellos con el correceptor CD4⁺ o CD8⁺ y CD25⁺/CD4⁺ o CD8⁺ (T Reguladoras). De la línea mieloide provienen otras células de tipo accesorias tales como; Monocitos que en su forma madura se transforman en macrófagos y ciertos tipos de células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Recuperada de: <https://goo.gl/sneGyq>.

El sistema inmunitario actúa de forma conjunta desencadenando una amplia cantidad de mecanismos celulares y moleculares, que dependen del tipo de antígeno, localización, concentración de antígeno y el tiempo. Por ello el sistema inmunitario se conforma de dos tipos de respuesta, la denominada innata que conforma mecanismos que no requieren ser inducidos. Los mecanismos innatos están siempre presentes y se activan tan pronto reconocen un estimulante. Por otro lado, están la inmunidad adaptativa, formada por mecanismos los cuales se activan un tiempo después del inicio de la respuesta innata y

requieren ser previamente activados por señales químicas provenientes de células que conforman la inmunidad innata (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

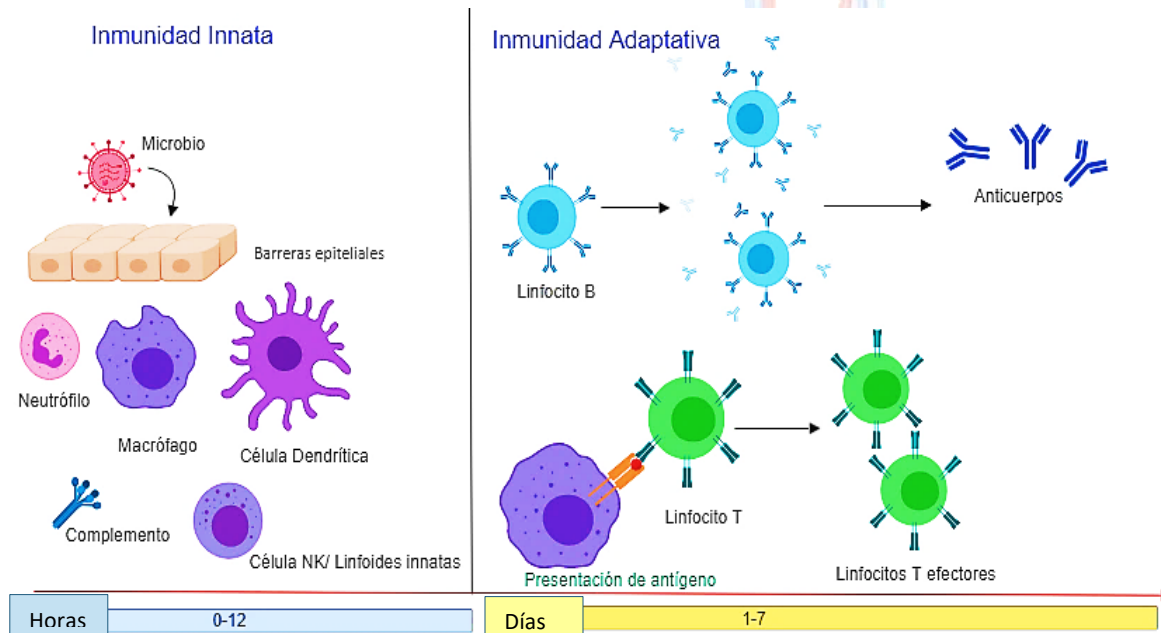


Figura 14. Inmunidad innata y adaptativa. Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan defensa al inicio de las infecciones. Las respuestas inmunitarias adaptativas se desarrollan más tarde y requieren la activación de linfocitos. La cinética de las respuestas inmunes innatas y adaptativas son aproximaciones y pueden variar en diferentes infecciones. ILC, célula linfocito innata; NK, asesino natural. Autoría propia modificado de: (Abul, Lichman, & Pillai, 2018)

Los mecanismos innatos se integran por las barreras físicas (piel y mucosas), químicas (pH, ácidos grasos en la piel, defensinas, interferones, etc.) y microbiológicas del organismo (microbiota), células inflamatorias accesorias que realizan fagocitosis (Neutrófilos, Macrófagos, células dendríticas) o generan daño a los patógenos por liberación directa de sustancias tóxicas (Eosinófilos, Neutrófilos), células que generan inflamación directamente (Mastocitos, basófilos,) sistemas humorales como el complemento en sangre, citocinas y proteínas de fase aguda, péptidos antimicrobianos, citotoxicidad mediada por el complemento o por células NK (Murphy, Travers, & Walport, 2009). Esta respuesta se activa de forma inmediata al contacto con el agente agresor y permanece hasta el final, es decir cuando se repara el tejido dañado. La inmunidad adaptativa tarda un tiempo promedio de entre 7-14 días o menos si se ha tenido contacto previo con el antígeno y corresponde a los mecanismos con mayor efectividad, donde los linfocitos T y B son las estrellas. Los linfocitos T producen citocinas de acuerdo al microambiente y el tipo de antígeno que reconozcan, mientras que los linfocitos B producen inmunoglobulinas específicas contra un

antígeno. Las citocinas de los linfocitos T promueven y potencian la función efectora de otras células accesorias y de linfocitos B, así como inducen el cambio isotipo en linfocitos B y maduración de la afinidad (cambio de tipo de inmunoglobulina y mejor reconocimiento del antígeno). (Abul, Lichman, & Pillai, 2018). Los linfocitos B producen 5 clases de inmunoglobulinas diferentes: IgM (Respuesta primaria), IgG (Respuesta secundaria), IgE (Inflamación alérgica y contra helmintos), IgA (Actividad bloqueante en mucosas) e IgD (Marcador de maduración de linfocitos B). Las IgM e IgG poseen la capacidad de neutralizar la actividad microbiana, marcar al antígeno para fagocitosis (opsonización), activar al complemento por vía clásica, inducir citotoxicidad, entre otras actividades (Rojas, 2015).

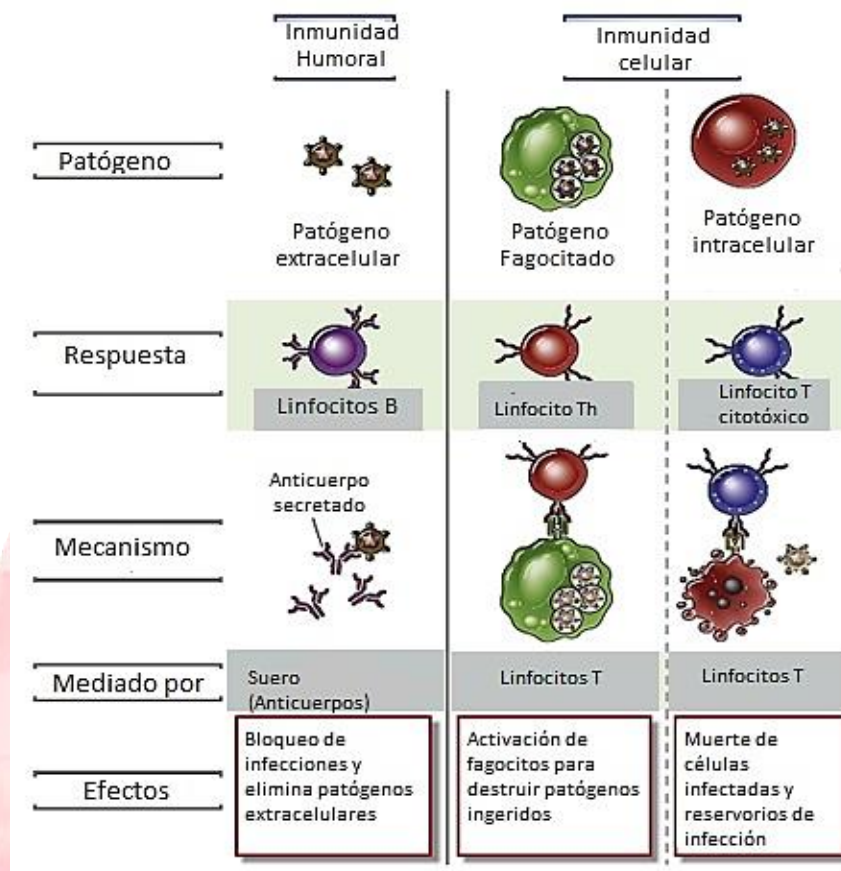


Figura 15. Tipos de inmunidad adaptativa. En inmunidad humoral, los linfocitos B secretan anticuerpos para combatir infecciones y eliminar microbios extracelulares. En la inmunidad mediada por células, los linfocitos T cooperadores activan a los macrófagos para matar microbios fagocitados, o los linfocitos T citotóxicos destruyen directamente las células infectadas por patógenos intracelulares. Modificado de: (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

2.4.3. Células inflamatorias de la inmunidad innata implicadas en la HTA

2.4.3.1. Fagocitos

Los Fagocitos, incluyendo neutrófilos y macrófagos son células las cuales su función primaria es la ingestión, destrucción de microorganismos y otros antígenos reconocidos como agresores, eliminación de tejidos dañados o productos de desecho. Su principal función en la defensa del hospedero consiste en pasos secuenciales: reclutamiento de las células al sitio de infección, reconocimiento de antígenos, endocitosis del patógeno, mediante fagocitosis, destrucción y procesamiento de los antígenos fagocitados. Adicionalmente mediante la secreción de citocinas y quimiocinas los fagocitos reclutan y activan más células, regulando la respuesta inmune (Abul, Lichman, & Pillai, 2018; Rojas, 2015).

2.4.3.2. Neutrófilos

Los Neutrófilos, también llamados leucocitos polimorfonucleares, son la población más abundante de leucocitos en circulación. Son células sanguíneas que median las primeras fases de la inflamación. Los neutrófilos circulan como células esféricas de alrededor de 12 a 15 μm de diámetro con numerosas proyecciones membranosas. El núcleo de un neutrófilo se segmenta en tres a cinco lóbulos conectados, de ahí el sinónimo polimorfonuclear. El citoplasma contiene gránulos de dos tipos, la mayoría, llamados específicos y están llenos de enzimas tales como lisozima, colagenasa, y elastasa. El resto de los gránulos de neutrófilos, llamados gránulos azurófilos, son lisosomas que contienen enzimas y otras sustancias microbicidas, incluidas las defensinas y catelicidinas (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

Se ha encontrado que los neutrófilos pueden estar implicados en las primeras fases de la HTA tras percibir el primer estímulo hipertensivo y estimular la producción de ROS y daño vascular (Hussain, Saeed, & Zafar, 2017). El primer estímulo antihipertensivo parece estar relacionado con el alto consumo de sodio y aumento de actividad simpática con consecuente estímulo de linfocitos $\text{T}\gamma\delta$ que producen IL-17A localmente y promueven la llegada de neutrófilos a la vasculatura (Norlander, Madhur, & Harrison, 2017).

2.4.3.2. Fagocitos Mononucleares

El sistema de fagocitos mononucleares incluye células en circulación llamadas monocitos y células residentes en tejidos llamadas macrófagos. Macrófagos, que se distribuyen ampliamente en órganos y tejido conectivo, que desempeñan papeles centrales en los MID y MED. Muchos tejidos están poblados con macrófagos residentes de larga vida derivados

de saco vitelino o precursores hepáticos del desarrollo fetal que asumen fenotipos especializados según el órgano (Owen, 2014).

Los monocitos son heterogéneos y se clasifican de acuerdo a marcadores de membrana. La mayoría de estos son un subtipo denominado clásicos que derivan macrófagos inflamatorios o destructores, los cuales producen múltiples factores proinflamatorios y mediadores y se reclutan rápidamente en sitios de inflamación. Los marcadores de estos monocitos son CD14 y nula expresión de CD16 (CD14⁺⁺/CD16⁻). Por el otro lado los monocitos no clásicos que derivan a macrófagos M2 o alternamente activados son aquellos con producción de citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento para la reparación celular y poseen un perfil CD14⁺/CD16⁺⁺. Existe un subtipo intermedio descrito como CD14⁺⁺/CD16⁺ (Ginhoux & Jung, 2014).

Aquellos macrófagos con perfil inflamatorio, ya sea locales del tejido o provenientes de monocitos, se activan produciendo especies reactivas de oxígeno y nitrógeno junto con digestión proteolítica para destruir patógenos (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

Los macrófagos actúan mediante el reconocimiento de patrones moleculares propios o provenientes de patógenos que estén presentes en el medio, mediante múltiples receptores de superficie e intracelulares (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

2.4.3.3. Células cebadas (Mastocitos)

Las células cebadas son células derivadas de la médula ósea presentes en la piel y mucosas, las cuales contienen abundantes gránulos citoplasmáticos llenos de mediadores preformados, tales como; histamina, serotonina, proteasas, heparina, interleucina 4 (IL-4), Factor de necrosis tumoral (TNF), Factor estimulante de las colonias de monocitos y macrófagos (GM-CSF). Tras su activación producen también de forma secundaria prostaglandinas, leucotrienos, factores de crecimiento, especies reactivas de oxígeno. Diferentes factores pueden inducir la activación de células cebadas tales como el reconocimiento de la fracción cristalizable (FC) de la IgE, proteínas del complemento, cininas, neuropéptidos, productos microbianos, citocinas (IL-4, IL-5), quimiocinas, estrés mecánico, presión, entre otros (Silver & Curley, 2013).

2.4.3.6. Células presentadoras de antígenos (APC)

Se trata de un grupo de células que capturan antígenos peptídicos o glucoproteínas, carbohidratos y ciertos lípidos en condiciones especiales, para presentarlos a los linfocitos T y mediante señales estimulan la proliferación y diferenciación de estos. La principal célula

presentadoras son las células dendríticas (DC) que se les conoce también como presentadoras profesionales, aunque algunos autores incluyen también a los macrófagos y Linfocitos B como presentadores profesionales. Las células presentadoras poseen la capacidad de fagocitar y procesar a los antígenos, con el fin de presentarlos sobre su membrana cargados sobre moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de tipo II (MHC-II), convencionalmente la presentación de antígenos se hace de la APC a linfocitos T. Existe un grupo especializado de células dendríticas denominadas foliculares, que presentan antígenos a linfocitos B foliculares durante fases particulares de la respuesta humoral (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

En particular las células dendríticas juegan un papel importante en establecer un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa. Poseen proyecciones membranosas y capacidad fagocítica y están ampliamente distribuidas en los tejidos y mucosas. La mayoría proviene de la línea mieloide de un precursor capaz de generar también monocitos, pero no en granulocitos (Owen, 2014).

La maduración de células dendríticas es dependiente de una citocina denominada Flt3 ligando, que se une a los receptores tirosin cinasa Flt3 en los precursores. Al igual que los macrófagos, las DCs reconocen moléculas microbianas gracias a receptores en su superficie y tras su activación producen citocinas (Rojas, 2015).

2.4.4. Células inflamatorias de la inmunidad adaptativa en la HTA

Las estrellas de la inmunidad adaptativa son los linfocitos T y B. Son el único tipo de células en el cuerpo que expresan receptores para antígenos clonalmente distribuidos, cada receptor específico para un tipo de antígeno. La marcada diferencia entre los linfocitos y cualquier otra célula de la inmunidad innata, es que los linfocitos T y B generan sus receptores TCR y BCR por un proceso único de recombinación genética por variación de los genes V(D)J. Los genes V (Variable), D (Diversity) y J (Joining), los 3 segmentos génicos sufren un proceso de reorganización al azar por acción de las recombinasas, por lo que se generan receptores únicos en cada clona específicos para un tipo de epítipo, es así cómo se genera aproximadamente una diversidad de 10^{11} variedades de BCR en linfocitos B y de 10^{18} TCR en linfocitos T (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

2.4.4.1. Linfocitos T

Son productores de citocinas (Figura 16) que potencian y soportan la respuesta inmunológica mediada por otras células efectoras. Principalmente se dividen en aquellas

que presentan el correceptor de membrana CD4+ a las cuales se les presentan antígenos vía MHC-II por las APCs. Al activarse los CD4+ producen grandes cantidades de citocinas con un perfil determinado al microambiente molecular que las rodea y presentan un TCR con dímeros alfa/beta (Attaf, Legut, & Sewell, 2015). Las células T reguladoras que modulan las respuestas inmunológicas, mediante diversos mecanismos, poseen el marcador CD4+ y CD25+. Por el otro lado están las células T con el correceptor CD8+, estas células son efectoras y median citotoxicidad sobre células enfermas o marcadas para destrucción. Los mecanismos de las TCD8+ son diversos, pero principalmente actúan por liberación de gránulos que contienen perforinas (Forman poros en membrana celular) y granzimas (Activan muerte celular dependiente de caspasas). Las TCD8+ reconocen antígenos presentados por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC-I), adicional a sus funciones citotóxicas, también son secretoras de citocinas tras su activación (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

Adicionalmente existe otro grupo de células T entre las cuales se incluyen las células T con un TCR gamma/ delta y las TNK. Las primeras son un grupo de linfocitos V γ 9/V δ 2+, su TCR tiene restricción genética a cierto tipo de epítomos, aunque la mayoría de los antígenos que reconocen estas células permanecen desconocidos, pero se sabe que poseen papel en reconocer moléculas asociadas a procesos de estrés celular y neoplasia. El segundo grupo TNK es un subgrupo con propiedades similares a las células NK, pero con receptor TCR alfa/beta restringido a reconocer glicolípidos presentados mediante moléculas CD1+ (Diferentes a MHC-I y MHC-II) y presentan el marcador CD16+ (Receptor para la fracción cristalizante de IgG) y el marcador CD56+ (Molécula de adhesión), CD4+ o CD8+ y NKG2D (Attaf, Legut, & Sewell, 2015).

En la HTA los perfiles de linfocitos TH1 y TH17 son los principales implicados en el desarrollo del estado crónico de la enfermedad, puesto que la estimulación por las citocinas producidas por estos perfiles promueve los efectos citotóxicos e inflamatorios sobre la pared vascular y a nivel renal. El perfil TH2 se expresa de forma discreta, ya que la cantidad de anticuerpos producidos contra la vasculatura no es tan elevada como es en el caso de otras enfermedades inflamatorias (LES: Lupus eritematoso sistémico, Artritis reumatoide, etc.), la IL-17, IL-6, TNF α son los principales responsables del mantenimiento de la inflamación, ya que por sí solas promueven los cambios hipertróficos y la remodelación en el músculo liso vascular (Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014).

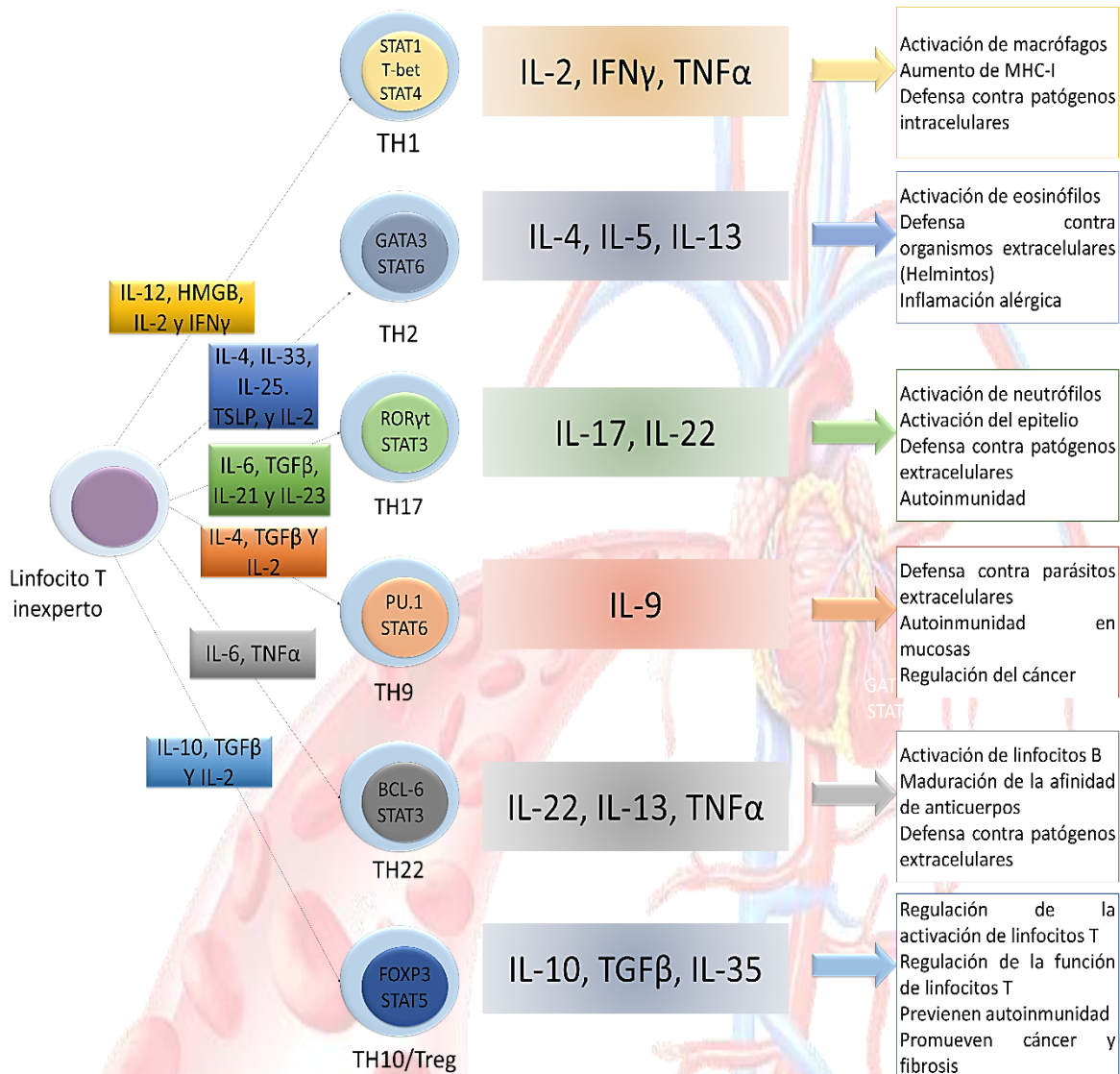


Figura 16. Perfiles de citocinas producidas por las subclases de linfocitos T cooperadores (TH). Los linfocitos TH0 o inexpertos expresan un perfil productor de citocinas, de acuerdo con el microambiente molecular que a su vez está determinado por los antígenos del medio, citocinas, factores de crecimiento, hormonas, entre otros también influye la afinidad de unión de los receptores de linfocitos T (TCR) a un determinado antígeno. Estas señales inducen cambios metabólicos y la expresión de factores de transcripción específicos que modulara la respuesta ante determinado antígeno (DuPage, 2016)(Esquema de Autoría propia).

2.4.4.2. Linfocitos B

Son productores de inmunoglobulinas (Anticuerpos), cuando se activan y diferencian en su forma madura (Plasmocito). Reconocen y procesan antígenos para presentarlos directamente a linfocitos T CD4⁺, una vez activados producen anticuerpos y también ciertas citocinas. Se dividen en 2 tipos principales B.1 o marginales que producen únicamente IgM y son los implicados en generar anticuerpos contra los grupos sanguíneos. Los B.2 o

foliculares producen anticuerpos contra múltiples antígenos y diferentes clases de Ig's. Los linfocitos B poseen MHC-II, CD19⁺ y CD23⁺ (Abul, Lichman, & Pillai, 2018).

Por último, los linfocitos B.10 o Breg de reciente descubrimiento los cuales producen citocinas antiinflamatorias entre las cuales destaca la IL-10.

En la HTA son estas las células responsables de la producción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos vasculares, que al unirse sobre los antígenos de superficie en los vasos sanguíneos promueven la destrucción del endotelio y las células musculares, lo que trae como consecuencia el mantenimiento de la inflamación de bajo grado y la fibrosis muscular.

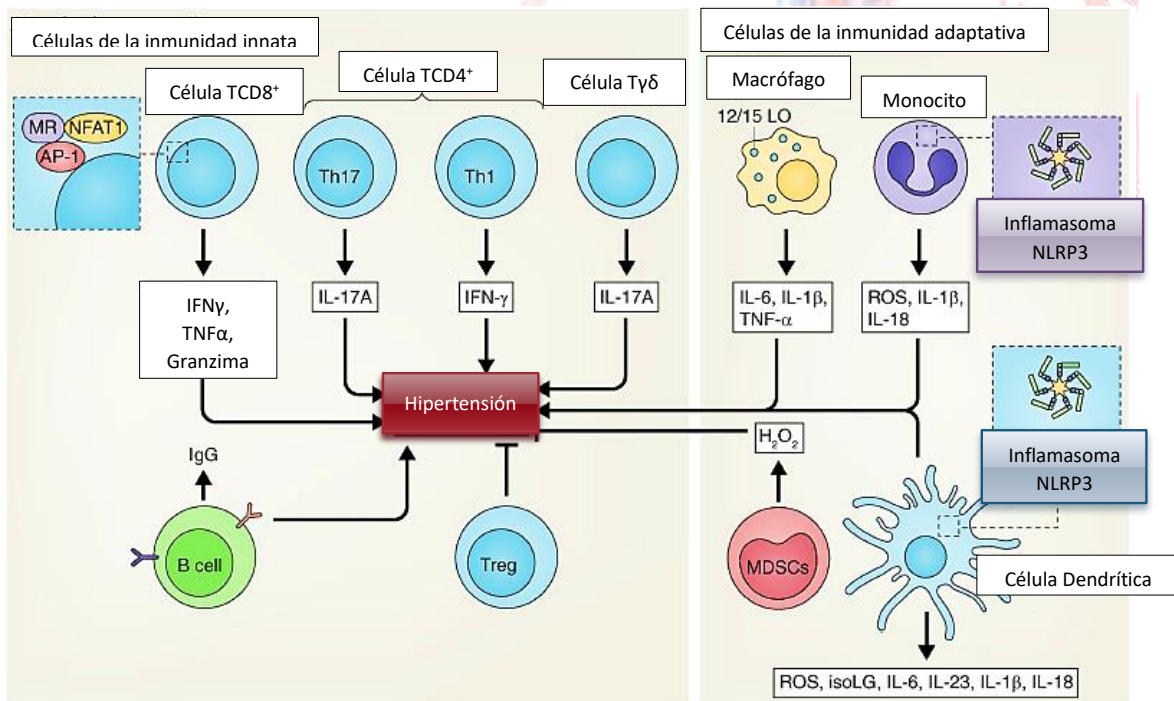


Figura 17. Células inmunológicas que tienen un papel crítico en la HTA. Células T CD8⁺, CD4⁺(células Th1, Th17 y T reg), las células T y las células B producen factores que promueven o inhiben la hipertensión. Macrófagos, monocitos, DC y Células supresoras de origen mieloide (MDSC) también producen citocinas y ROS, que promueven o inhiben la hipertensión. El inflammasoma NLRP3 en monocitos y DC cumple un rol clave en la hipertensión. Las células T $\gamma\delta$ funcionan en el límite de la inmunidad innata y adaptativa. Modificado de (Norlander, Madhur, & Harrison, 2017).

2.4.5. Principales citocinas proinflamatorias implicadas en la HTA

Las citocinas se pueden dividir en clases funcionales. Por ejemplo, algunas citocinas son principalmente factores de crecimiento de linfocitos, otras funcionan como moléculas proinflamatorias o antiinflamatorias, mientras que otras citocinas polarizan la respuesta inmune al antígeno. Son una gran familia de proteínas derivadas principalmente de células

inmunes y que actúan sobre células inmunes, en otras palabras, son el sistema de comunicación química entre el sistema inmune. Algunas citocinas son altamente pleiotrópicas, es decir que una misma citocina ejerce diferentes funciones dependiendo de la célula. Ejemplo: La IL-1 β , que posee muchas funciones sobre diferentes células del sistema inmune. En general cada proceso inflamatorio hay un perfil de citocinas que aparece de forma casi obligada, sin embargo, otras aparecen en ciertos perfiles inflamatorios, que dependen del cebador que genera el proceso. IL-1 β , la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el Interferón gamma (IFN γ), son algunas de las citocinas con mayor pleiotropismo y que aparecen casi de forma obligada en cualquier proceso inflamatorio (Akdis, Burgler, & Cramer, 2010).

2.4.5.1. Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF α)

TNF α es producido por una variedad de células, incluyendo células T, macrófagos, Células endoteliales, fibroblastos y células neuronales. Actúa sobre 2 receptores TNFR1 y TNFR2, que están ubicuamente expresados y forman homotrímeros en la unión de TNF α . Estos receptores a su vez activan múltiples señales, incluyendo vías de muerte y supervivencia, activación de la NADPH oxidasa, Cinasas c-Jun N-terminal (JNKs) y factor nuclear kappa B. El factor nuclear Kappa B y la activación de la NADPH oxidasa contribuyen a varios de los efectos cardiovasculares y renales de TNF α , incluyendo la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión vascular, remodelado y retención de sodio por el riñón. (Caillon & Schiffrin, 2016). El TNF α tiene una multitud de efectos adversos en la producción endotelial de óxido nítrico (NO), eso podría contribuir a la hipertensión. El superóxido producido por la NADPH oxidasa reacciona rápidamente con NO, formando el potente peroxinitrito oxidante. TNF α también inhibe al promotor del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y provoca su desestabilización (Caillon & Schiffrin, 2016).

El TNF α posee también efectos renales al reducir la producción de NO en las células medulares de las extremidades ascendentes gruesas. El NO inhibe la reabsorción de sodio en diversos sitios en los túbulos renales y su pérdida contribuye a la retención de sodio. Se ha identificado que la angiotensina II induce la expresión de perfil TH1 en linfocitos T y alta producción de TNF α . En conjunto el TNF α con la Ang II aumentan la producción de estrés oxidativo en la pared vascular (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

2.4.5.2. Interleucina 1 (IL-1)

Es también un mediador de la respuesta inflamatoria aguda y tiene efectos similares a los del TNF α . La principal fuente celular de IL-1 son los macrófagos. A diferencia del TNF, la

IL-1 es producida por una amplia cantidad de células, tales como: Neutrófilos, células endoteliales, células epiteliales, keratinocitos, linfocitos, megacariocitos, fibroblastos, microglia (Macrófagos del SNC) y condriocitos (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

Existen 2 formas de IL-1, la primera la IL-1 α y la segunda la IL-1 β , ambas exhiben propiedades biológicas casi idénticas compartiendo casi el 27 % de aminoácidos. Ambas formas se unen al mismo receptor y ejercen funciones biológicas similares, aunque la principal forma activa es la IL-1 β la cual también es la que poseen mayor potencial pleiotrópico. La producción de IL-1 usualmente requiere 2 diferentes señales, una que activa la transcripción de nuevos genes y produce un precursor polipeptídico de IL-1 β , y un segundo que activa el inflammasoma NLRP3 que rompe proteolíticamente al precursor para generar la forma activa madura IL-1 β en una forma dependiente de caspasa -1 (Akdis, Burgler, & Cramer, 2010).

La interleucina 1 induce la producción de otras citocinas que ejercen sus propias funciones biológicas. IL-1 es un potente pirógeno endógeno, que induce fiebre mediante la producción de prostaglandinas, es también clave en estimular la producción de otras citocinas en sitios de infección, moléculas de adhesión y secreción de quimiocinas. Actúa de forma conjunta sobre linfocitos T y B y coestimula la proliferación de linfocitos T. Estimula la producción de metaloproteasas de matriz y la proliferación de fibroblastos, ambos factores implicados en los cambios patológicos en la vasculatura que exacerban la HTA. Finalmente ejerce sus funciones de forma sinérgica con una variedad de citocinas, pero especialmente con IL-17 y TNF α (Norlander, Madhur, & Harrison, 2017).

2.4.5.3. Interleucina 6 (IL-6)

IL-6 es una glicoproteína pequeña de 21 kDa producida por numerosas células, incluyendo células dendríticas, macrófagos, monocitos, subclase TH1 de linfocitos T y células vasculares. IL-6 se une a su receptor, IL-6R, el cual se dimeriza con la proteína glicosilada transmembranal 130. Se expresa de forma ubicua y tiene un gran dominio de señalización intracelular que activa a proteínas janus cinasas y el transductor de señal corriente abajo y al activador de la transcripción-3. Las células que no expresan IL-6R, pueden ser activadas por la unión del IL-6 al IL-6R Soluble, el cual se una a la proteína glicosilada 130 (Akdis, Burgler, & Cramer, 2010) (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

La IL-6 promueve múltiples efectos en tejidos diana, estimula la reabsorción del hueso, quimiotaxis de neutrófilos y polarización de linfocitos TCD4+ para que produzcan IL-17

(TH17). Hay evidencia substancial de que la IL-6 contribuye en la HTA. Se ha observado que la angiotensina II aumenta los niveles de IL-6, también la IL-6 aumenta los niveles de proteína y la reabsorción de sodio en los túbulos colectores, debido al incremento en la actividad del canal epitelial de sodio (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

2.4.5.4. Interleucina 10 (IL-10)

Es una citocina antiinflamatoria que fue originalmente descubierta basado en su capacidad para inhibir la actividad de la IL-2 y producción de IFN- γ . Una variedad de células, casi todos los linfocitos, los monocitos, macrófagos, Células Dendríticas y células endoteliales pueden producir IL-10. La IL-10 inhibe la producción de citocinas por linfocitos T, Monocitos/Macrófagos y reduce la maduración de células dendríticas, disminuyendo la presentación de antígenos, producción de MHC y la expresión de la molécula coestimuladora CD80. En linfocitos T, la estimulación de TCR induce la producción de IL10 en un proceso de regulación negativa (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

Existe evidencia de que la IL-10 tiene funciones protectoras en la hipertensión. El polimorfismo en el promotor de la IL-10 está asociada con una pequeña incidencia de hipertensión esencial en la población tártara rusa (Schiffrin, 2014).

Existe un papel crítico de la IL-10 en la modulación de la función endotelial en la hipertensión. Estos investigadores encontraron que la aplicación directa de angiotensina II duplicó la producción de superóxido en las arterias carótidas de IL-10 -/- ratones (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

Sus efectos conducen al bloqueo de múltiples cascadas inflamatorias; como la inactividad del inflammasoma NLRP3, aumentar la disponibilidad de NO y reducir la actividad de ROS dependiente de NOX, bloquear los perfiles inflamatorios TH17, TH1 y reducir la citotoxicidad mediada por TCD8⁺, entre otros efectos impide la remodelación mediada por TGF β y deposición vascular por acción de metaloproteasas, etc (Lima, Zemse, & Chiaoc, 2016; McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015; Saraiva, 2010).

2.4.5.5. Interleucina 17 (IL-17)

Una citocina particularmente importante es la IL-17, producida por un conjunto único de células T CD4⁺, denominadas células TH17. En adición a células T CD4⁺, células T $\gamma\delta$ (Fuente temprana), el subconjunto Tc17 de marcaje CD8⁺ de linfocitos T, algunas células B, células T asesinas naturales (TNK) y varias otras células producen IL-17 (Abul, Lichman, & Pillai, 2018). Hay 6 isoformas de IL-17, clasificadas como A – F, que comparten diversos

grados homología IL-17A y IL-17F son las isoformas más estrechamente relacionadas (compartiendo 50% de homología de secuencia) y son generalmente producidas por los mismos tipos de células. Estas isoformas están codificadas en el mismo cromosoma y puede unirse como homo o heterodímeros al complejo receptor de IL-17 compuesto de IL-17RA y IL-17RC (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015; Akdis, Burgler, & Cramer, 2010)

Se piensa que las cadenas de estos receptores se heterodimerizan sobre el ligando vinculante y señalizan a través de la molécula adaptadora Act1 y factor 6 asociado al receptor de necrosis tumoral, que conduce a la activación del factor nuclear kappa B, proteína cinasa activada por mitógeno y la activación de la proteína- δ de unión al potenciador CCAAT. Es importante destacar que IL-17A parece actuar de forma sinérgica con otras citocinas, en particular TNF α , para estimular estas señales. Como un ejemplo, Sharma et al han demostrado que IL-17 y TNF α mejoran sinérgicamente la inflamación pulmonar y la producción de quimiocinas, CCL-2 y CCL-5 después de la isquemia de reperfusión en una forma dependiente de oxidasa NADPH (Schiffrin, 2014).

Se ha identificado que la infusión de angiotensina II aumenta la producción de IL-17A a partir de células T de ratón y que los niveles plasmáticos de IL-17A aumentan en humanos con hipertensión (Caillon & Schiffrin, 2016).

De acuerdo con este hallazgo, se ha encontrado que cuando se coadministra con TNF α a células de músculo liso vascular humano en cultivo, la IL-17A aumentaba la expresión de una variedad de citocinas y quimiocinas, incluyendo CCL8, factor 3 estimulante de colonias de macrófagos, motivo CXC de quimiocinas 2, y CCL7. Por lo tanto, parece que la IL-17A podría coordinar una respuesta inflamatoria, lo que lleva a la acumulación de múltiples subtipos de células inflamatorias en la hipertensión (Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014).

Por último, la IL-17A puede inducir la fosforilación de treonina 495 en la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) en una manera dependiente de cinasa Rho. La fosforilación en este sitio impide unión a la calmodulina y conduce a cambios conformacionales de eNOS, reduciendo la producción de NO (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

2.4.5.5. Interferón gamma (IFN γ)

El interferón tipo II o llamado interferón inmune (IFN γ) es la principal citocina producida por el perfil TH1 de los linfocitos TCD4+, aunque también esta citocina también es producida en grandes cantidades por el perfil Tc1 de los linfocitos TCD8+ y por las células NK. En la hipertensión se han observado altos niveles de linfocitos TCD4+ y TCD8+ formadoras de

IFN γ . Evidencia indica que la administración subcutánea de IFN γ atenúa la hipertensión, proteinuria y daño renal en ratas sodio-sensibles-Dahl, sin embargo, estos efectos no se han identificado en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) (Abul, Lichman, & Pillai, 2018; McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

Un mecanismo importante por el cual IFN γ podría promover hipertensión se relaciona con su capacidad para inducir la expresión de angiotensinógeno en hepatocitos y células del túbulo proximal en el riñón. Por otro lado, la exposición prolongada de células renales a IFN γ aumenta la producción de proteínas al doble en una vía de transducción dependiente de Janus cinasa 2 (JAK2) y el activador 3 de transcripción (STAT3) (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

2.4.6. Especies reactivas de oxígeno e inflamación cardiovascular

2.4.6.1. Papel de las ROS

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son moléculas reactivas derivadas del oxígeno molecular, formadas como parte natural del metabolismo aerobio. Durante la conversión de energía, son producidas ROS como un subproducto de la fosforilación oxidativa, la cual se presume como la principal fuente de superóxido. Las ROS pueden ser producidas a través de una variedad de enzimas incluidas la xantina oxidasa y los complejos NADPH oxidasa (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

Bajo condiciones normales, las concentraciones de ROS están controladas por antioxidantes, manteniéndolos en concentraciones picomolares. Estas concentraciones bajas de ROS cumplen un papel importante como segundos mensajeros en la transducción de señales para la homeostasis vascular y señalización celular (Panth, Paudel, & Parajuli, 2016).

Cuando las ROS se producen en exceso o hay depleción de antioxidantes, pueden ejercer daño por modificación de lípidos, proteínas y DNA. A este estado de desbalance intracelular en los mecanismos de reducción-oxidación se denomina estrés oxidativo y puede contribuir de forma clave en el desarrollo de estados inflamatorios o exacerbarlos, tal es el caso en enfermedades cardiovasculares (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

2.4.6.2. Bases moleculares de las ROS

Las ROS comprenden radicales libres, iones de oxígeno y peróxidos, ambos orgánicos e inorgánicos, pero todos derivados de oxígeno molecular (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

Las ROS pueden dividirse en dos grupos: Radicales libres y otras ROS. Los radicales libres son extremadamente reactivos debido a la disponibilidad de un electrón libre no apareado (Anión superóxido $O_2^{\cdot-}$ y radical hidroxilo $OH\cdot$). Otras ROS tales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y peroxinitrito ($ONOO^-$) no son considerados radicales libres, ya que, no poseen electrones libres si aparear, pero si poseen gran poder oxidante (Panth, Paudel, & Parajuli, 2016).

La formación del anión superóxido se da mediante dos vías, denominadas: enzimática y no enzimática. La vía no enzimática ocurre cuando un solo electrón es directamente transferido al oxígeno mediante la reducción de coenzimas y grupos prostéticos (Flavinas, surfactantes de hierro, etc.). En la mayoría de los tejidos, la fuente primaria de anión superóxido se sitúa en la cadena mitocondrial transportadora de electrones, está contiene varios centros redox con una fuga de aproximadamente que aporta 1%-2% de los electrones al oxígeno molecular (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

Por otro lado, la fuente enzimática de anión superóxido es a partir de varios sustratos, mediante la actividad de diferentes enzimas, más importante NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasas, xantina oxidasa y óxido nítrico sintasas, incluyendo la endotelial (eNOS). En especial la NADPH oxidasa membranar en macrófagos, células polimorfonucleares y endotelio juegan un papel importante en la generación de anión superóxido (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

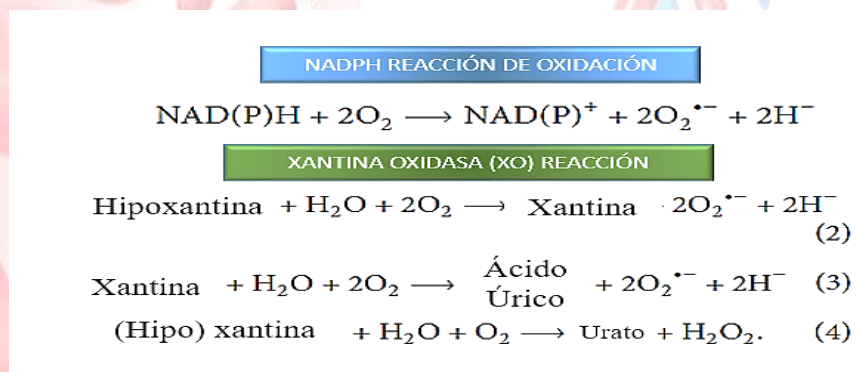


Figura 18. Reacciones de formación del anión superóxido. Modificado de (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

Dentro de la patología vascular, una potencial fuente de anión superóxido puede atribuirse a la óxido nítrico sintasa endotelial. Hay tres isoformas NOS, neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e inducible (iNOS). En la mayoría de los tejidos cardiovasculares, nNOS y eNOS son constitutivas. Las enzimas NOS normalmente catalizan la conversión de L-arginina en L-citrulina y produce NO. El equilibrio entre la producción NO y $O_2^{\bullet-}$ está regulado por la disponibilidad de tetrahidrobiopterina (BH4). BH4 está involucrado en el proceso catalítico de oxidación de L-arginina (Panth, Paudel, & Parajuli, 2016).

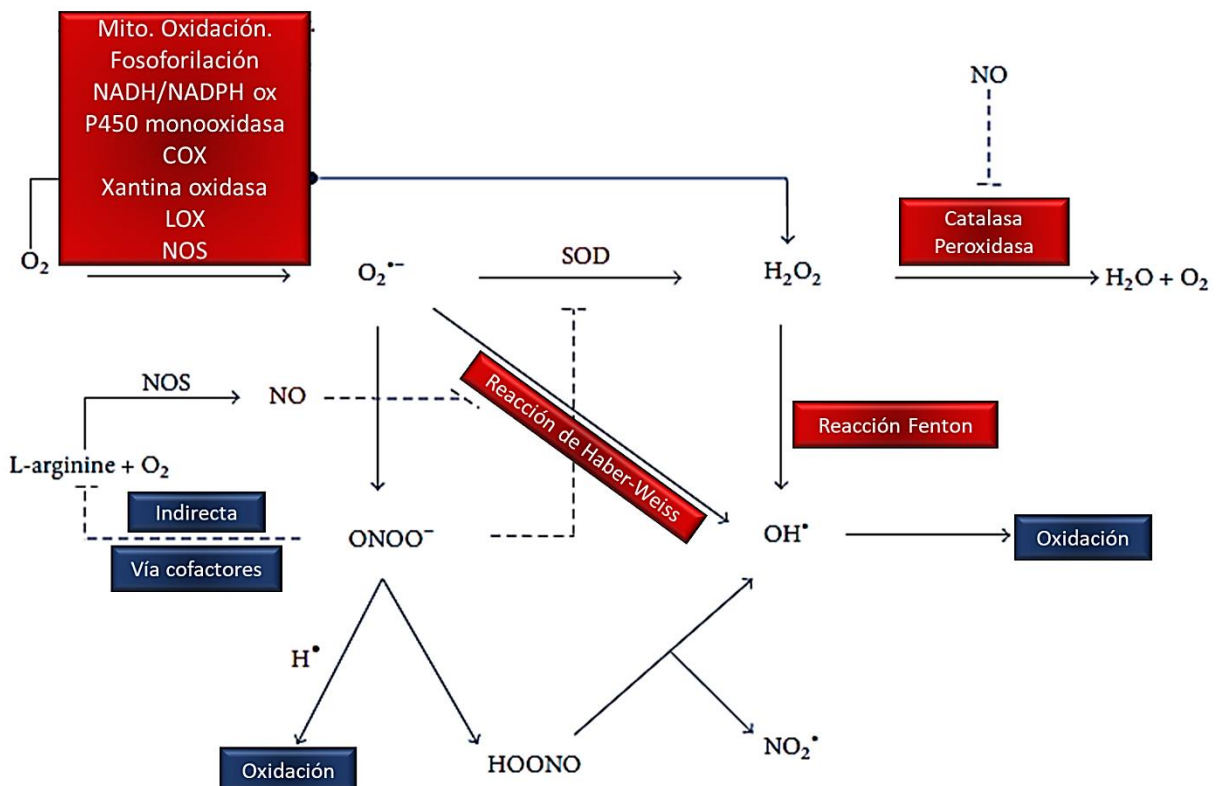


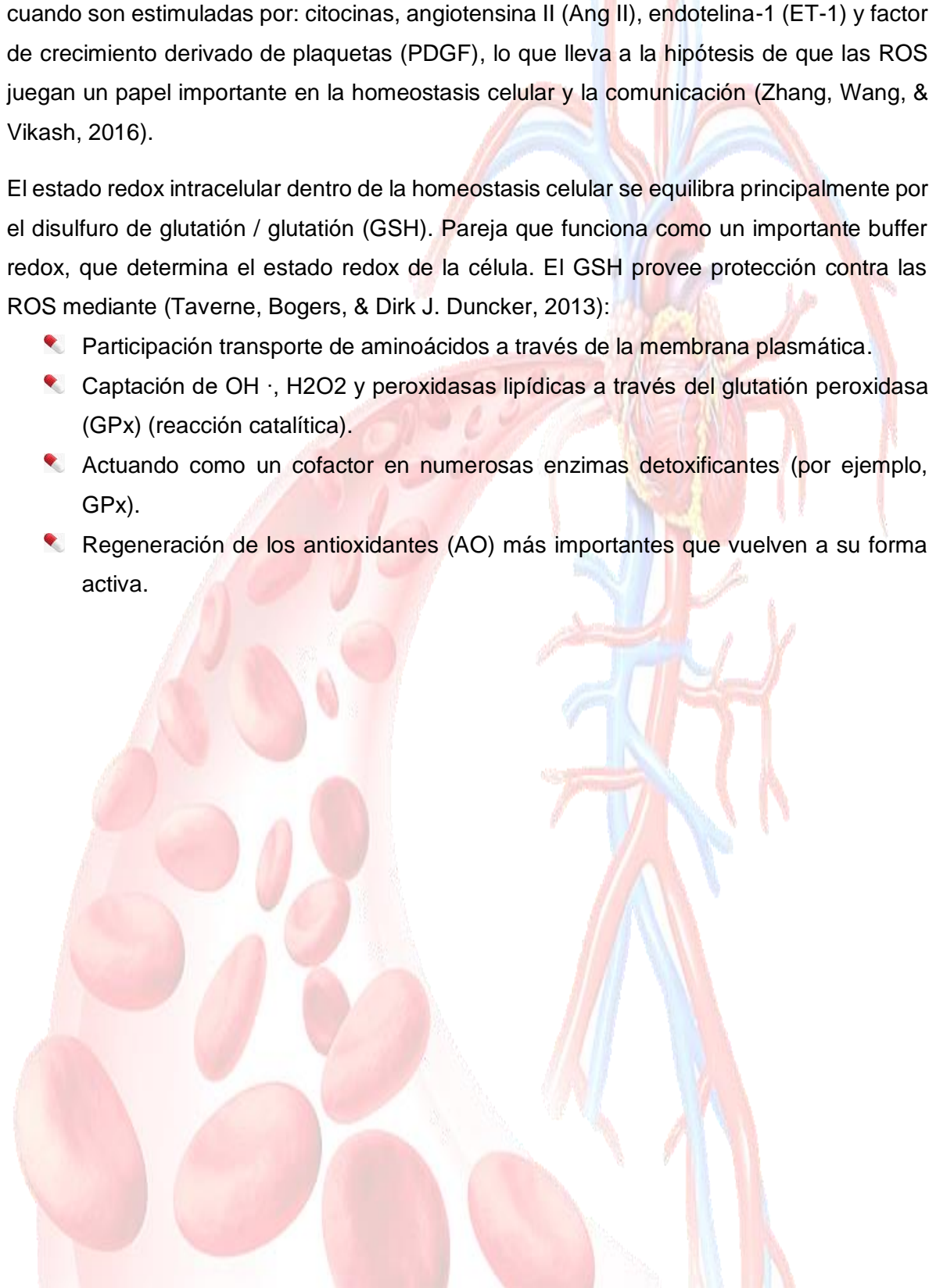
Figura 19. Metabolismo de las ROS. El superóxido ($O_2^{\bullet-}$) puede ser reducido en varias maneras, mediante una reacción con superóxido dismutasa (SOD), por reacciones de Haber Weiss, o por reacción con Óxido nítrico (NO) y su radical (NO^\bullet). A través de SOD se forma peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y finalmente reducido por acción de la catalasa y/o peroxidasa para formar agua y oxígeno molecular. También H_2O_2 puede ser formado directamente por acción de la xantina oxidasa. El radical hidroxilo (OH^\bullet) se forma mediante una reacción de Haber-Weiss, por reacción de Fenton y a partir ácido peroxinitroso. $O_2^{\bullet-}$ puede también reaccionar con ON para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), que genera un desbalance entre el estado nitroso-redox. NADH/NADPH oxidasa: nicotinamida adenina dinucleótido (fosfato); eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; NO: óxido nítrico, NO_2 : Dióxido nítrico; líneas punteadas indican inhibición. Modificado de: (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013)

2.4.6.3. Señalización celular mediada por ROS

Se ha demostrado que la mayoría de las células generan una pequeña cantidad de ROS cuando son estimuladas por: citocinas, angiotensina II (Ang II), endotelina-1 (ET-1) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), lo que lleva a la hipótesis de que las ROS juegan un papel importante en la homeostasis celular y la comunicación (Zhang, Wang, & Vikash, 2016).

El estado redox intracelular dentro de la homeostasis celular se equilibra principalmente por el disulfuro de glutatión / glutatión (GSH). Pareja que funciona como un importante buffer redox, que determina el estado redox de la célula. El GSH provee protección contra las ROS mediante (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013):

- Participación transporte de aminoácidos a través de la membrana plasmática.
- Captación de OH^- , H_2O_2 y peroxidasas lipídicas a través del glutatión peroxidasa (GPx) (reacción catalítica).
- Actuando como un cofactor en numerosas enzimas detoxificantes (por ejemplo, GPx).
- Regeneración de los antioxidantes (AO) más importantes que vuelven a su forma activa.



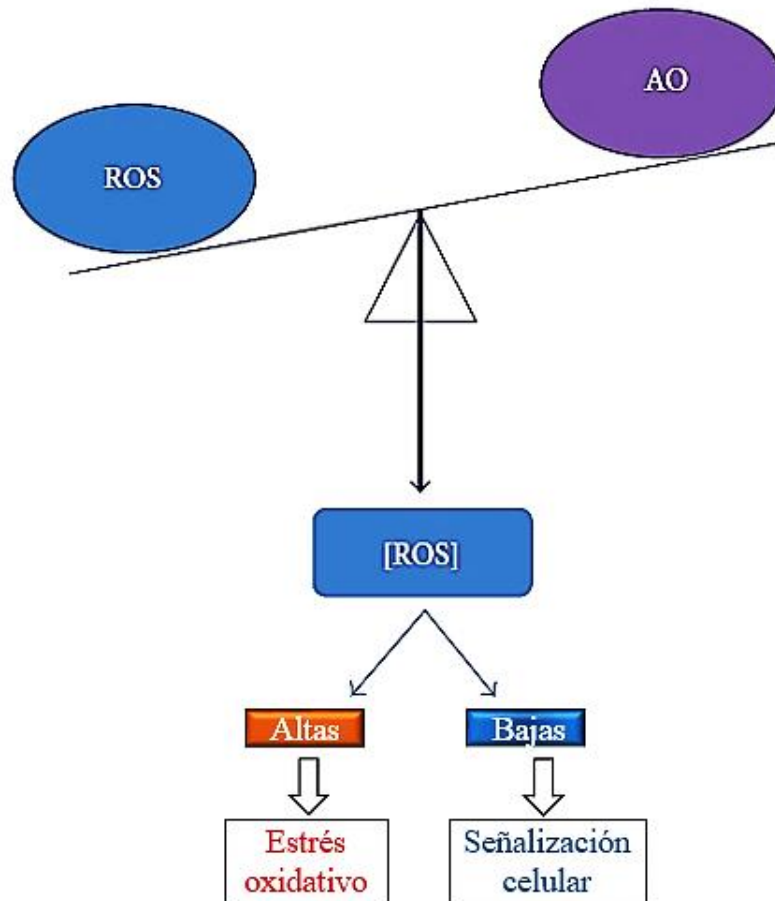


Figura 20. Balance redox. Modificado de (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

La producción de ROS está estrictamente controlada por antioxidantes (AOs), ya que, la baja cantidad de ROS es necesaria para la adecuada función celular. Sin embargo, cuando la producción de ROS es excesiva debido al estímulo constante de moléculas mediadoras de estrés tales como citocinas proinflamatorias o hay depleción de AOs se produce un estado de daño celular, por el contrario, la disminución excesiva puede culminar en defectos de señalización (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

En diferentes procesos celulares es normal encontrar una pequeña cantidad de ROS liberadas como producto de la activación de diferentes receptores celulares especialmente los asociados a citocinas, angiotensina II, endotelina-I, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), entre otros (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

La estimulación excesiva de estos receptores, tal y como ocurre en la HTA u otras patologías cardiovasculares conlleva directamente a la sobreproducción de ROS en el

ambiente celular. Las ROS pueden modificar postraduccionalmente proteínas, mediante oxidación de aminoácidos, hidroxilación o nitración. La modificación de estas proteínas redox sensibles puede alterar su conformación, estabilidad, actividad y/o habilidad para interactuar con otras proteínas resultado en una severa modificación de su función celular (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013; Panth, Paudel, & Parajuli, 2016).

Un grupo de proteínas afectadas por las ROS son las proteínas cinasas y fosfatasas, dado que estas están involucradas en los procesos tempranos de señalización de múltiples procesos moleculares pueden generar anomalías en la función celular, tal es el caso en la regulación del tono muscular liso de los vasos sanguíneos donde tienen un papel fundamental. Los inhibidores de tirosin fosfatasa generalmente inducen contracción del músculo liso, mientras que los inhibidores de tirosin cinasa generan relajación muscular. La modificación oxidativa mediada por ROS resulta en la inhibición de fosfatasas de fosfotirosina (PTP, 1A, PTP1B Y PTEN) y la proteína Src se activa por oxidación, una vez activada Src puede inducir el proceso de activación del receptor tirosin cinasas EGF en el músculo vascular lo que conduce a la producción de mediadores lipídicos (Hsieh & Yang, 2013).

Las proteínas Rho-cinasa son también sensibles a las ROS y estas últimas juegan un papel importante en el desarrollo del músculo liso, hipertrofia y motilidad. Las Rho-cinasas son responsables de la sobrerregulación del grupo de enzimas NADPH oxidasas, contribuyendo a un ciclo vicioso de ROS (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

Por último, las ROS pueden activar la producción de citocinas proinflamatorias mediante la translocación del factor NF-KB que promueve la sobreexpresión de TNF α de nuevo con la

activación de un ciclo vicioso de ROS, puesto que el $\text{TNF}\alpha$ promueve la actividad de la NADPH oxidasa al activar los receptores TNFR (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013).

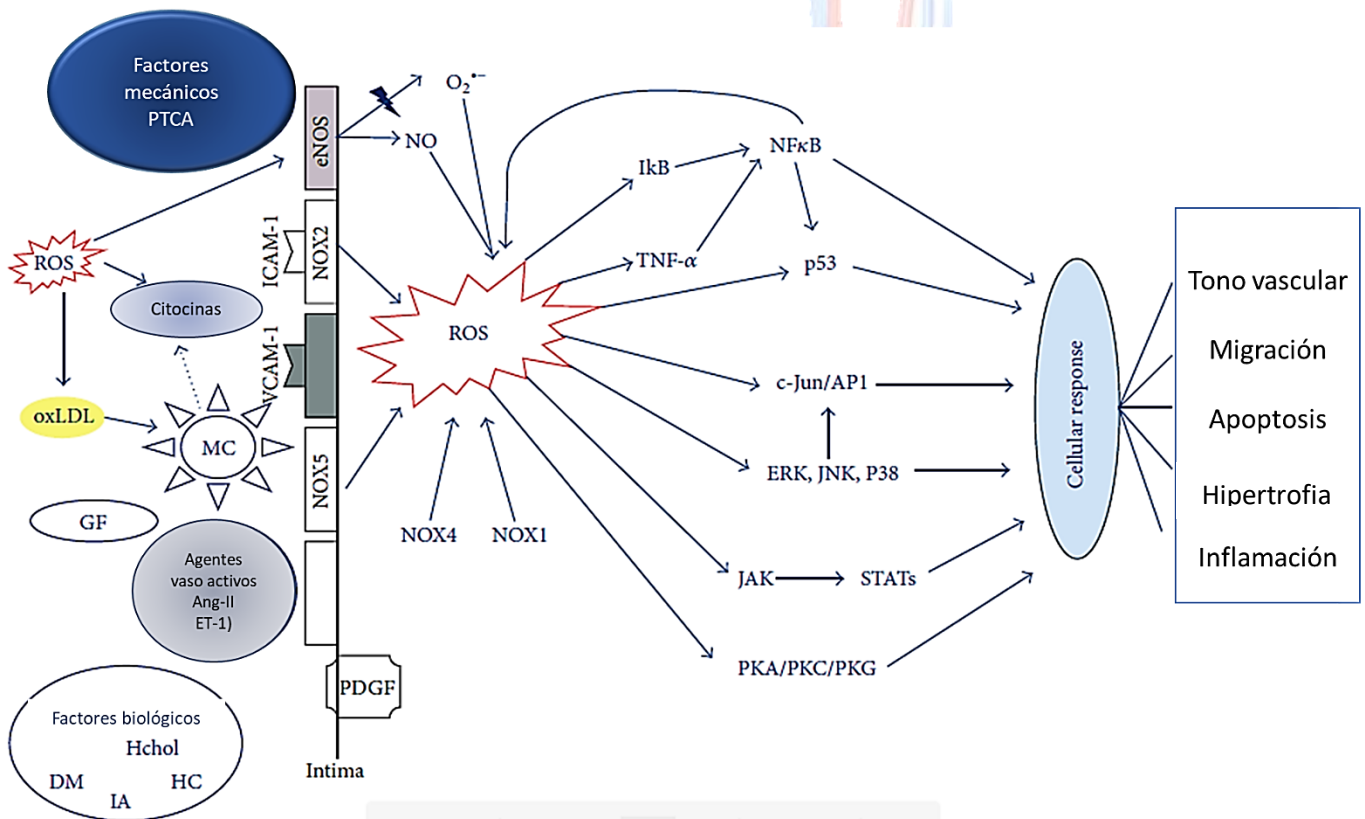


Figura 21. Producción de ROS y señalización vascular. Los factores mecánicos y también los factores circulantes pueden aumentar las concentraciones de ROS al actuar en la capa íntima. Las cantidades incrementadas de ROS activan sistemas específicos de segundo mensajero que finalmente transmiten una respuesta celular. Hchol: hipercolesterolemia; DM: diabetes mellitus; IA: agentes infecciosos; HC: homocisteína; MC: monocito; GF: factores de crecimiento (PDGF, IGF-1, EGF, etc.); Citocinas (IL-1, TNF-, etc.); oxLDL: lipoproteína oxidada de baja densidad; eNOS: sintetasa de óxido nítrico derivado endotelial; PK: proteína quinasa A / C / G. Modificado de (Taverne, Bogers, & Dirk J. Duncker, 2013)

2.4.8. Inmunopatogénesis de la hipertensión arterial

En los últimos años se ha encontrado que la modificación oxidativa de proteínas normales puede generar una respuesta inmunológica contra estas, tal como ocurre en otros trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide o síndrome de Kawazaki, donde la modificación de antígenos celulares conlleva a la ruptura de los mecanismos de tolerancia que permiten al SI discernir entre lo propio y lo extraño. Como se mencionó anteriormente, cuando el SI reconoce antígenos propios como extraños puede desencadenar procesos inflamatorios indeseables contra los tejidos propios y que al no ser controlados se genera una enfermedad autoinmunitaria (Rosenblum, Remedios, & Abbas, 2015).

En general existen varios mecanismos regulatorios por los cuales la respuesta inmune difícilmente desencadena una respuesta contra los propios tejidos, entre ellos está la tolerancia central que evita la generación de linfocitos T autorreactivos durante su desarrollo en el timo, proceso conocido como selección negativa o por el otro lado la tolerancia periférica que evita que células autorreactivas que escapan del control central se activen, sin embargo en ocasiones factores genéticos (mutaciones genéticas) que afectan a los genes HLA (Human Leucocyte Antigen) u otros, ambientales (Dieta, enfermedades inflamatorias, infecciones, fármacos) pueden contribuir fuertemente a la génesis de la autoinmunidad (Rosenblum, Remedios, & Abbas, 2015).

En el caso de la HTA autores como Solak, Y. (2017) la han clasificado como un trastorno autoinmunitario y la razón involucra fuertemente a la generación de ROS en el endotelio, el consumo elevado de sodio, obesidad, entre otros.

2.4.8.1. Generación de neoantígenos vasculares

Diferentes autores han asociado en ratas SHR un aumento en la expresión de ROS en los riñones por aumento de la NADPH oxidasa de fagocitos y endotelial, como se mencionó anteriormente las ROS pueden conducir a cambios postraduccionales en las proteínas, estos cambios no solo generan una pérdida de la función, si no también existe el riesgo de aumentar su potencial inmunogénico y en este caso las proteínas modificadas son reconocidas por el SI como antígenos externos generando un respuesta inmunológica contra ellas (Caillon & Schiffrin, 2016).

Las ROS, en particular el peróxido de hidrógeno y el radical superóxido están asociados a aumentos significativos de las oxidasas NADPH, que está fuertemente inducida por la activación de receptores AT_1 estimulados por Ang II, por los receptores IL-1R y TNFR cuando son activados respectivamente por IL-1 y $TNF\alpha$. Los estudios parecen indicar que en algún momento los estímulos hipertensivos (angiotensina II, aldosterona, endotelina-1, sodio y genes) pueden causar una ligera elevación inicial en la PA (Aproximadamente 135 mm Hg) debido, en parte, al aumento de la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y disminución en la actividad del sistema nervioso parasimpático (SNP) (Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014).

Esta elevación de la PA promueve una modificación oxidativa mediada por ROS con escisión de proteínas y exposición de sitios intramoleculares, o por unión de moléculas externas, generando moléculas inmunogénicas llamadas “neo antígenos” (EL, 2013).

Estos neo antígenos son procesados y presentados por ACP a células T. Durante la HTA, hay evidencias que indican un papel potencial para la proteína de choque térmico 70 (HSP 70), una molécula involucrada en la presentación de antígenos que sufre modificaciones oxidativas, también ocurre peroxidación lipídica en el endotelio, en ambos casos se producen moléculas que son altamente inmunogénicas, por el otro lado la NADPH oxidasa se activa en las DC durante la HTA y esto conduce a la formación de aldehídos de cetona, también conocidos como isoacetales (Caillon & Schiffrin, 2016; Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014). Estos son productos de oxidación de ácidos grasos, que reaccionan rápidamente con la lisina de otras proteínas (Norlander, Madhur, & Harrison, 2017). Esto es particularmente evidente en DCs que presentan la integrina $CD11c^{hi} / CD11b^{+}$, las cuales son estimuladas para expresar altos niveles de CD80 y CD86, cuando forman depósitos isoacetales (Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014). Las DCs afectadas de esta manera producen grandes cantidades de IL-6, IL-23 e IL-1 β , conocidas por polarizar células T a perfiles TH1 y TH17 con producción de IL-17A, TNF α e IFN- γ , que como se señaló anteriormente contribuye a la hipertensión con infiltración de células inflamatorias en riñón y vasos sanguíneos (Ogura S, 2016).

La HTA adquiere un curso crónico debido a que se generan auto anticuerpos así como células B y T de memoria que mantienen la respuesta inflamatoria en los vasos sanguíneos además de verse soportada y aumentada por otros mecanismos vasoconstrictores como es el SRaA Cininas, Endotelina-1, etc (Abul, Lichman, & Pillai, 2018; Caillon & Schiffrin, 2016). Estos cambios vasculares generan un proceso inflamatorio crónico de bajo grado en los vasos sanguíneos con presencia de daño renal (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018). La aparición de autoanticuerpos y el descontrol en los mecanismos inflamatorios en los vasos son los dos factores que permiten clasificar a la HTA como un trastorno de tipo autoinmunitario, además de su evolución a un estado de enfermedad crónica sin cura, al igual que otros trastornos autoinmunes, solo existe la posibilidad de controlar el estado hipertensivo (Nosalski, McGinnigle, & Siedlinski, 2017).

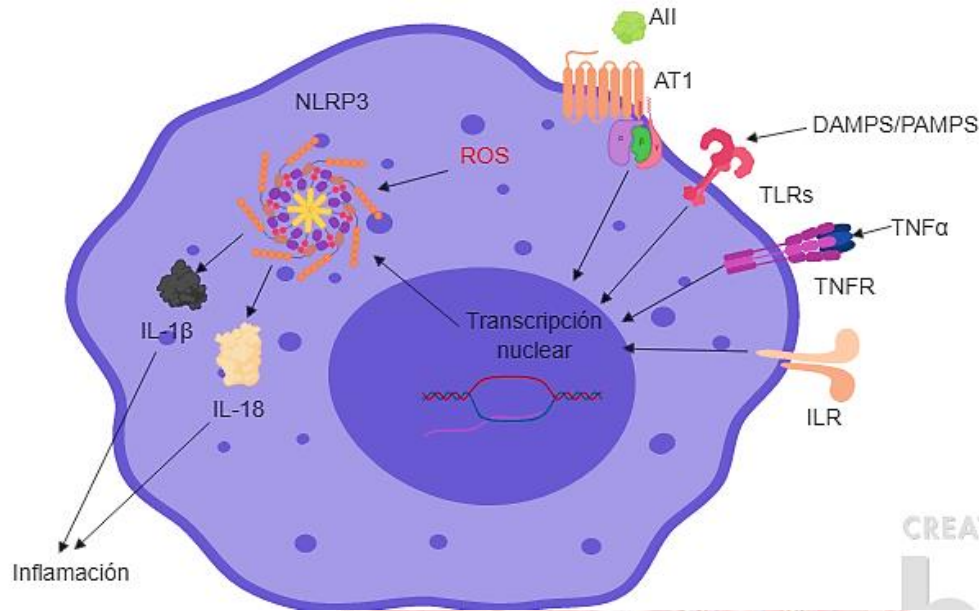


Figura 22. Eventos asociados a la activación del inflamasoma NLRP3 en HTA. Los estímulos como la IL-1 β , TNF α , Ang II, IL-6, IL-17A son responsables de generar estrés oxidativo que daña los vasos y por ende se producen moléculas asociadas a daño que son reconocidas por los sensores NLR celular trayendo como consecuencia la activación del inflamasoma NLRP3. La IL-1 β producida por actividad de la caspasa 1 y la IL-18 potencian los perfiles inflamatorios y promueven la citotoxicidad celular, además modifican la actividad del cotransportador NKCC2 con lo aumentan la volemia por reabsorción de sodio a nivel renal. Las ROS bloquean también los efectos vasodilatantes de la eNOS y aumentan la producción de RNS en fagocitos mononucleares por actividad de la iNOS. Por último, el inflamasoma promueve la actividad del complejo NOX2 y la producción de ecosanoides. NKCC2: Cotransportador 2 de sodio-potasio-cloro, NLR: NOD LIKE RECEPTOR, eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial, iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible, RNS (Especies reactivas de nitrógeno), NOX2: NADPH oxidasa 2 (Norlander, Madhur, & Harrison, 2017). (Esquema de Autoría propia)

En cuanto a la función del inflamasoma en la HTA, los monocitos y células dendríticas infiltrantes en los vasos sanguíneos durante el desarrollo de la inflamación subclínica contienen una elevada expresión de inflamasoma NLRP3. El inflamasoma forma parte los sensores de daño de estas células y que bien puede ser activado por PAMPs o DAMPs como es el caso de la HTA (Norlander, Madhur, & Harrison, 2017). Cuando se produce el estímulo dañino sobre la vasculatura, restos celulares de endotelio y músculo liso comienzan a abundar o moléculas de daño, que aparecen por un proceso de muerte celular no fisiológico que media el estrés oxidativo, la generación de estas moléculas de daño activan los sensores NLR (Nod like receptor) presentes en fagocitos mononucleares locales de perfil inflamatorio, el complejo se ensambla mediante la unión del sensor NLRP3, una proteína adaptadora y la procaspasa-1 (Jo, Kim, Shin, & Sasakawa, 2016). Una vez formado el complejo, la procaspasa-1 libera el péptido inhibidor y se activa como caspasa

1 (también llamada ICE: Interleukin-1 converting enzyme), la caspasa 1 corta la proforma de la IL-1 β , generando IL-1 β activa e IL-18 (Jo, Kim, Shin, & Sasakawa, 2016; Norlander, Madhur, & Harrison, 2017).

Diversos autores han encontrado un papel importante en la generación de la IL-1 β e IL-18 al promover el estrés oxidativo y reducir la dilatación mediada por NO en el riñón, lo que conlleva a la continua activación del cotransportador 2 de sodio-potasio-cloro (NKCC2).

Ambas citocinas son responsables de activar múltiples vías inflamatorias que incluye la estimulación de perfiles inflamatorios de macrófagos y células dendríticas, así como células citotóxicas (Norlander, Madhur, & Harrison, 2017).

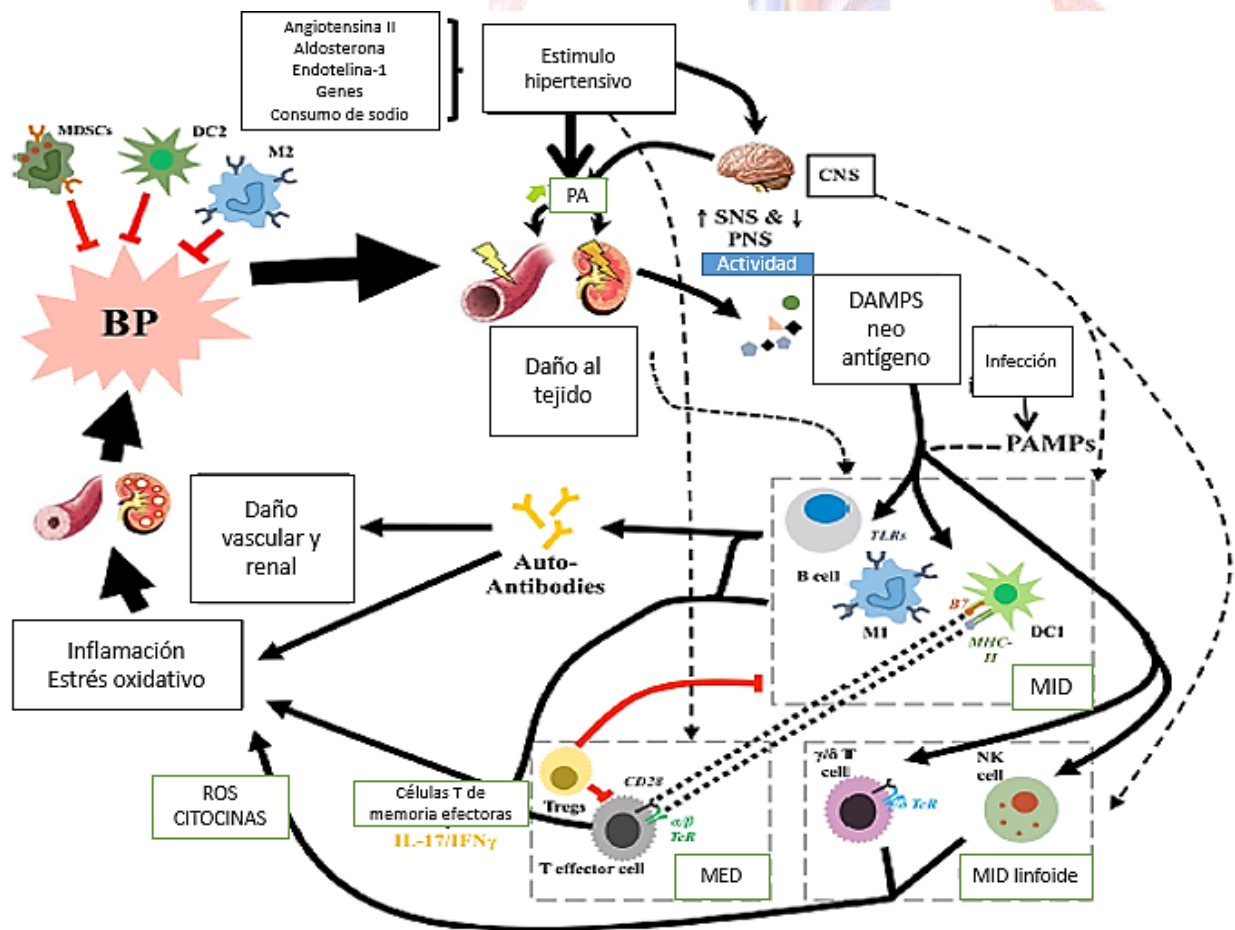


Figura 23. Participación de la inmunidad en la HTA. MDSCs: Mieloid derived suppressor cells, DC2: Dendritic cell 2, M2: macrophage 2, PAMPs: Pathogen associated molecular patterns, DAMPs: Damage associated molecular patterns, MID: Mecanismos innatos de defensa, MED: Mecanismos específicos de defensa, NK: Natural Killer, Treg: Linfocito T regulador. Modificado de (Caillon & Schiffrin, 2016)

La producción de anticuerpos anti vasculares se da mediante un primer estímulo hipertensivo que lleva a un ligero daño del tejido a la par de la generación de moléculas de daño (DAMPs, estos anticuerpos van dirigidos hacia moléculas inmunogénicas llamadas

neoantígenos (Norlander, Madhur, & Harrison, 2017) (Abul, Lichman, & Pillai, 2018). Algunos autores indican que la HTA puede ser subproducto de una previa infección que está generando PAMPS (Pathogen associated molecular patterns) a nivel vascular o renal (Abul, Lichman, & Pillai, 2018). Todas estas moléculas de daño son reconocidas por TLRs en células de la inmunidad innata como DCs y Macrófagos, estas células se activan de forma clásica generando un perfil destructor o inflamatorio con producción de citocinas inflamatorias y mediadores inflamatorios (Prostaglandinas y leucotrienos) que continúan dañando el tejido y promoviendo el estrés oxidativo en la vasculatura (Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014). Los perfiles inflamatorios activan también células linfoides de tipo innatas como las NK y los linfocitos $T\gamma\delta$, que pueden ejercer citotoxicidad sobre las células que presentan DAMPs y Neoantígenos. Durante la generación de neoantígenos, estos son fagocitados por DCs y presentados a TCD4+, son reconocidos por el BCR en linfocitos B y se generan anticuerpos, las citocinas del microambiente de daño permite la generación de perfiles inflamatorios en células TH0 hacia TH1 y TH17 que potencian la inflamación y al haber expansión clonal se producen linfocitos B de memoria y T de memoria lo que mantiene la inflamación (Solak, Asfar, & Vaziri, 2016) (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015). En algunos casos los perfiles antiinflamatorios como células mieloides supresoras (MDSCs), Células Dendríticas antiinflamatorias o $CD8\alpha$, Macrófagos alternativamente activados (M2s) y (Linfocitos T reguladores) Treg pueden bloquear el daño reduciendo la inflamación, sin embargo, el estímulo inflamatorio siempre perdura por los aumentos excesivos de ROS (Caillon & Schiffrin, 2016).

2.4.9. Otros marcadores bioquímicos de inflamación vascular

Adicional a las citocinas propuestas hasta ahora, diversos autores han identificado la existencia de otros componentes moleculares asociados a la inflamación vascular en pacientes con hipertensión arterial (Ogura S, 2016).

- ❖ **Proteína C reactiva (PCR):** Se considera que este marcador es crucial en la inflamación vascular asociada a HTA, ya que diversos estudios demostraron niveles aumentados de PCR en plasma de pacientes hipertensos. Es así el caso que descendientes no hipertensos de padres hipertensos muestran una tendencia a tener mayores niveles plasmáticos de PCR. La PCR actúa estimulando al endotelio para expresar molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) y molécula vascular de adhesión celular

(VCAM-1), lo que claramente promueve la infiltración leucocitaria (Ogura S, 2016).

- **Tetrabiopterina (BH4) y L-arginina:** La tetrabiopterina es cofactor de la función de las enzimas oxido nítrica sintetasa (NOS) que producen óxido nítrico a partir de L-arginina. En ausencia de cualquiera de estos dos las enzimas NOS producirán especies reactivas de oxígeno, por lo que promoverán la inflamación y es precisamente el estrés oxidativo el responsable de desregular los niveles de L-arginina y tetrabiopterina (Ogura S, 2016).
- **El receptor de lipoproteína de baja densidad oxidada similar a lectina (LOX-1):** En ratas normotensas los niveles de LOX-1 son mínimos en aorta, sin embargo, se ha encontrado sobre expresado en aorta de ratas SHR y Dahl-sodio sensibles. El receptor LOX-1 induce la producción de ROS al activarse por la estimulación de LDL oxidada, que inicialmente sufre este cambio a consecuencia de estrés oxidativo (Ogura S, 2016).
- **Receptor mineralocorticoide (MR):** Se ha demostrado que el tratamiento con aldosterona y sodio causaba lesiones inflamatorias a nivel arterial y al bloquear el receptor MR disminuía la inflamación en aorta, fibrosis e hipertrofia en ratas SHR (Ogura S, 2016).
- **Prostaglandinas:** En condiciones normales las prostaglandinas son moléculas vasodilatantes. Sin embargo, PGH_2 (Prostaglandina endoperoxido), Tromboxano A_2 (TxA_2), y los isoprostanos (Iso) son sustancias vasoconstrictoras generadas por la estimulación de las enzimas COX-1 y COX-2, principalmente la segunda al ser expresada en condiciones inflamatorias por influencia de estrés oxidativo (Ogura S, 2016).

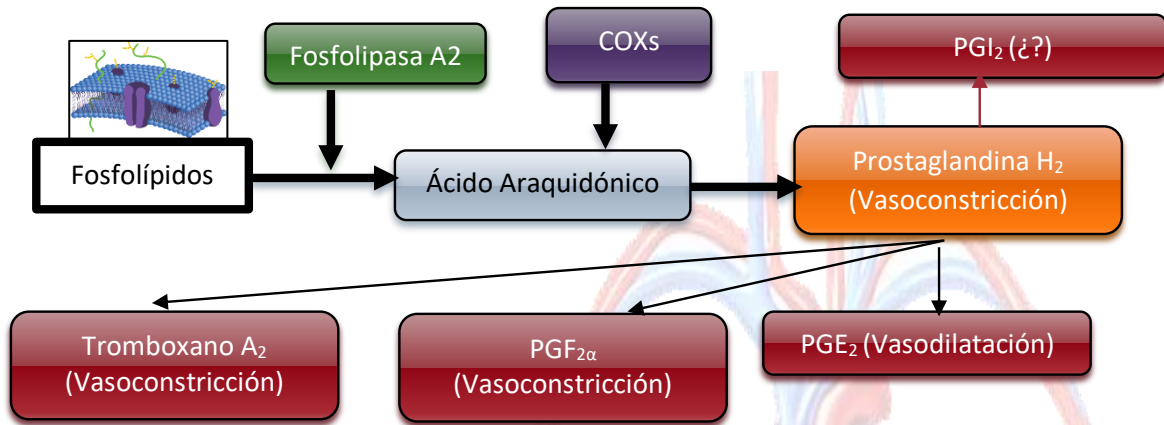


Figura 24. Metabolismo de eicosanoides y sus efectos sobre los vasos sanguíneos.
Modificado de (Ogura S, 2016).

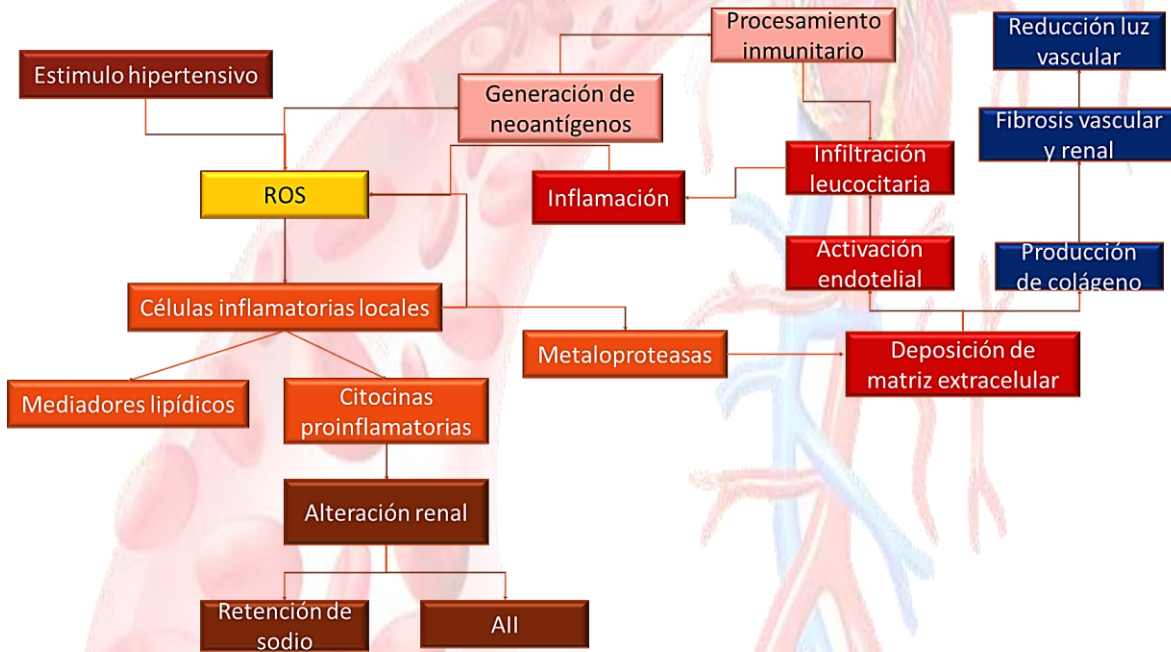


Figura 25. Resumen de los eventos inflamatorios asociados a la HTA. El estímulo antihipertensivo que origina los eventos inflamatorios puede estar asociado a más de un factor, como la retención de sodio, retención de líquidos corporales, aumento en la actividad simpática, entre otros que conllevan a una ligera elevación de la presión arterial que promueve un estado de estrés oxidativo desencadenado todos los mecanismos inflamatorios locales a corto plazo y sistémicos cuando la HTA se convierte en un trastorno crónico (Autoría propia).

2.5. Terapia farmacológica contra la Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una de las patologías que cuentan con uno de los esquemas más amplios de tratamiento farmacológico, existe un esquema establecido por la OMS como ideal para el tratamiento de la HTA, que dependiendo de cada paciente y la gravedad de su hipertensión puede variar (Khatib & El-Guindy, 2005).

El objetivo final en el tratamiento del paciente hipertenso es lograr la máxima reducción del riesgo total a largo plazo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Esta requiere (ESC, 2018):

- ❖ Tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles identificados, incluido el tabaquismo, la dislipidemia y la diabetes mellitus.
- ❖ Manejo adecuado de las condiciones clínicas asociadas, como la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica y ataques isquémicos transitorios.
- ❖ Lograr los niveles ideales de presión arterial por debajo de 130/80 mmHg principalmente en pacientes con riesgo cardíaco y diabetes mellitus.

Los fármacos antihipertensivos han sido clasificados de diferentes formas de acuerdo a su mecanismo de acción (ESC, 2018):

- ❖ Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII): Entre estos se incluyen el Candesartán, Valsartán, Olmesartán, Losartán, entre otros.
- ❖ Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): Incluye a Lisinopril, Captopril, Enalapril, Benazepril, entre otros.
- ❖ Inhibidores de la renina: Aliskirén
- ❖ Diuréticos: Amilorida, Bumetanida, Hidroclorotiazida, Furosemida, Toracemida.
- ❖ Bloqueadores de los receptores (beta) adrenérgicos: Atenolo, Propanolol, Nebivolol, Metoprolol, Propanolol.
- ❖ Bloqueadores de los receptores (alfa) adrenérgicos: Doxazosina, Prazosina, Terazosina.
- ❖ Bloqueadores de los canales de calcio: Amlodipino, Felodipino, Verapamilo, Clevidipino, entre otros.

2.5.1. Lisinopril

Es un fármaco perteneciente a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el bloqueo de esta enzima impide la generación de los productos vasoconstrictores en el sistema SRAA (Katzung & Trevor, 2016; Weber, Jan Basile, & Stapff, 2012).

2.5.1.1. Química

Químicamente, es el éster del enalaprilato unido a lisina. Poseen un grupo carboxilo que le provee la capacidad de unión a los átomos de zinc presentes en el sitio activo de la ECA

2.5.1.2. Mecanismo de acción

El lisinopril compite con la angiotensina I, sustrato de la ECA, bloqueando su conversión a angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y mediador de la actividad de la renina, La reducción de los niveles plasmáticos de angiotensina ocasiona una reducción de la presión arterial y un aumento de la renina plasmática. También se cree que los inhibidores de la ECA bloquean la producción de la cininasa II, con una estructura parecida. Dado que la cininasa II degrada la bradiginina, un potente vasodilatador, su inhibición aumenta los niveles plasmáticos de bradiginina, con la correspondiente reducción de la presión arterial (IQB, Vademecum, 2011; Katzung & Trevor, 2016).

2.5.1.3. Farmacocinética

El lisinopril se absorbe mal después de su administración oral (sólo el 25%). Después de una dosis oral, se observan los primeros efectos al cabo de una hora, siendo estos máximos a las 6 horas. El fármaco se distribuye ampliamente por el organismo y sólo cruza la barrera hematoencefálica en cantidades mínimas. El lisinopril no se metaboliza y la mayor parte de la dosis absorbida se elimina en la orina, por lo tanto, la semivida plasmática depende de la función renal. En los pacientes con la función renal normal, la semi-vida de eliminación es de 12 horas (IQB, Vademecum, 2011).

2.5.1.4. Interacciones farmacológicas

Hipotensión aumentada por: diuréticos, otros antihipertensivos, nitroglicerina, nitratos. Potencia hipotensión de: antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos. Efecto antihipertensivo reducido por: AINE, simpaticomiméticos. Potencia efectos hipoglucemiantes de: insulina, antidiabéticos orales (IQB, Vademecum, 2011)

2.5.1.5. Efectos adversos

Los efectos indeseables más frecuentes fueron: mareos, cefalea, diarrea, fatiga y náuseas. Ha sido reportada tos. La tos inducida por IECAs debe ser considerada parte del diagnóstico

diferencial de la tos. Otros efectos indeseables menos frecuentes fueron: efectos ortostáticos, erupción cutánea y astenia (IQB, Vademecum, 2011) (Katzung & Trevor, 2016).

2.5.1.6. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a lisinopril o a otro IECA, antecedentes de angioedema asociado a tratamiento previo con IECA, angioedema hereditario o idiopático, 2º y 3º trimestre del embarazo. Uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o I.R. de moderada a grave (IQB, Vademecum, 2011)

2.5.1.7. Usos

El lisinopril está indicado en la hipertensión arterial (esencial y renovascular) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva no controlada adecuadamente con digital y/o diuréticos, así como en el tratamiento de pacientes hemodinámicamente estables dentro de las 24 horas siguientes a un infarto agudo de miocardio (IQB, Vademecum, 2011).

2.5.2. Valsartán

El valsartán pertenece a la familia de los antagonistas de los receptores de angiotensina tipo 1 (AT₁) y tiene aproximadamente 20,000 veces más afinidad por el receptor AT₁ que por el receptor de angiotensina II tipo 2 (AT₂) (Siddiqui, Husain, & Chaudhry, 2011).

2.5.2.1. Química

Derivado de triazol no peptídico altamente selectivo de los receptores AT₁ (Siddiqui, Husain, & Chaudhry, 2011).

2.5.2.2. Mecanismo de acción

Se une a los receptores AT₁ antagonizando su acción, impide los efectos inflamatorios, vasoconstrictores y proliferativos desencadenados por la actividad del receptor AT₁ (Benge, 2012; Siddiqui, Husain, & Chaudhry, 2011).

2.5.2.3. Farmacocinética

Cuando su administración es oral sufre un efecto de primer paso, su distribución mínima en tejidos se une a proteínas plasmáticas con una unión de hasta el 99 %. Es mínimamente metabolizado (20 %) y posee actividad farmacológica en su forma no modificada, es decir no es un profármaco. El metabolito primario del valsartán es valerilo-4-hidroxi-valsartán, que es inactivo y supone alrededor de 9% de la dosis. Se desconoce cuál es la enzima responsable del metabolismo del valsartán. Finalmente, el valsartán se excreta

principalmente en las heces, muy probablemente a través de la vía de eliminación biliar (Siddiqui, Husain, & Chaudhry, 2011).

2.5.2.4. Interacciones farmacológicas

No se han detectado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes para el valsartán. No se observaron interacciones farmacocinéticas cuando el valsartán se administró concomitantemente con amlodipino, atenolol, cimetidina, digoxina, furosemida, gliburida, la hidroclorotiazida o indometacina. El valsartán puede potenciar los efectos hipotensores de los agentes antihipertensivos o diuréticos si se administran concomitantemente. Este efecto aditivo puede ser deseable, pero dosis debe ser ajustada en consecuencia (Siddiqui, Husain, & Chaudhry, 2011)

El valsartán tiende a revertir la pérdida de potasio, pero no el aumento de ácido úrico en suero asociada con la monoterapia con hidroclorotiazida. Uso de valsartán concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, o sustitutos de sal que contienen potasio puede conducir a un aumento del potasio sérico (Benge, 2012).

2.5.2.5. Efectos adversos

Mareos, mareo postural; hipotensión, hipotensión ortostática; insuf. y deterioro renal (IQB, Vademecum, 2013).

2.5.2.6. Contraindicaciones

Hipersensibilidad; I.H. grave, cirrosis biliar, colestasis; 2^o y 3^{er} trimestre de embarazo. Uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o I.R. (IQB, Vademecum, 2013).

2.5.2.7. Usos

Hipertensión esencial y Angina pectoris (IQB, Vademecum, 2013).

2.5.3. Nebivolol

El nebivolol es un fármaco de tercera generación de acción prolongada y altamente selectivo del receptor β_1 por lo que pertenece al grupo de los bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos, también muestra vasodilatación mediada por NO por agonismo del receptor β_3 reduciendo el estrés oxidativo. A diferencia de sus similares en este grupo farmacológico el nebivolol no exhibe acción intrínseca simpaticomimética ni de estabilización de membrana (Fongemie, 2015).

2.5.3.1. Química

El nebivolol se administra como una mezcla racémica de proporciones iguales de los isómeros "d" y "l". El nebivolol tiene 4 centros estereogénicos, isómero d se refiere a (S, R, R, R)-nebivolol y el isómero a (R, S, S, S) -nebivolol. Los enantiómeros tienen la misma potencia con respecto a la actividad bloqueadora del receptor β y vasodilatación mediada por ON. La combinación tiene mayor actividad antihipertensiva que cualquier enantiómero solo (Giles, Cockcroft, & Pitt, 2017; Sahana & Sarala, 2011).

2.5.3.2. Mecanismo de acción

El nebivolol se une al receptor β en la membrana celular, lo que lleva a la activación de 1-adenilil ciclasa, produciendo una acumulación de cAMP mensajero secundario. Esta proteína cinasa dependiente de cAMP fosforila proteínas específicas modificando su acción. El nebivolol tiene un efecto vasodilatador dependiente del endotelio, que está mediado a través de la vía L-arginina \ NO (Giles, Cockcroft, & Pitt, 2017; Fongemie, 2015).

El nebivolol induce la producción de óxido nítrico a través de la activación de los receptores adrenérgicos β_3 . Esto activa la fosfolipasa C, que descompone el fosfolípido de membrana PIP (fosfatidil 2 inositol bisfosfato) a IP (inositol trifosfato) y DAG 3 (diacilglicerol) y libera calcio del retículo endoplásmico produciendo un aumento en el calcio citoplasmático libre que se une a la calmodulina, este complejo calcio-calmodulina es responsable de estimular el óxido nítrico sintasa (NOS), que actúa como un catalizador para la reacción (Giles, Cockcroft, & Pitt, 2017):



Figura 26. Reacción catalizada por la enzima NOS.

Los metabolitos de la droga causan un aumento significativo en el contenido de calcio libre en el citoplasma de las células endoteliales, lo que resulta en un aumento posterior en la NO sintasa endotelial (eNOS) (Toblli, DiGennaro, & Giani, 2012).

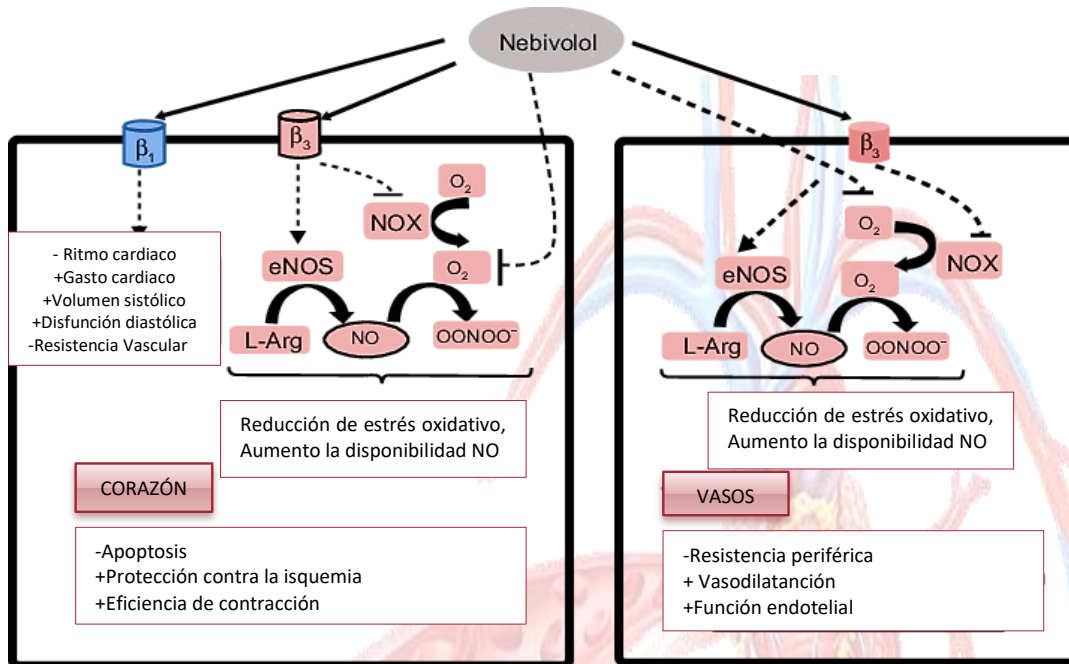


Figura 27. Mecanismo de acción del Nebivolol sobre receptores beta adrenérgicos.
Modificado de Toblli, DiGennaro, & Giani, (2012)

2.5.3.3. Farmacocinética

La biodisponibilidad absoluta del nebivolol es desconocida. Este fármaco se une en un 98% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina y alcanza una concentración máxima entre 1.5-4 horas. Su metabolismo es hepático directamente por glucuronidación y secundariamente por acción de la isoenzima CYP450D6. Los productos responsables del efecto son el glucurónido de nebivolol y el metabolito hidroxilado. Finalmente, su eliminación se da en un 35 % vía renal y 44 % por vía fecal, en el caso de pacientes cuyo polimorfismo sobre el CYP450 altera su función, la eliminación es principalmente renal con 67 % de metabolitos excretados (Sahana & Sarala, 2011)

2.5.3.4. Interacciones farmacológicas

El nebivolol presenta un perfil de interacciones similar al de los demás beta-bloqueantes, por lo que podría interactuar de forma clínicamente significativa con calcioantagonistas (verapamilo), antiarrítmicos, clonidina, digital, insulina y antidiabéticos orales, anestésicos, antidepresivos (IQB, Vademecum, 2010).

2.5.3.5. Efectos adversos

Es un fármaco bien tolerado a dosis terapéutica de 5 mg por día. Los efectos se presentan entre 1-10 % de los casos e incluyen dolor de cabeza, mareo, parestesia, disnea, constipación, náusea, diarrea, edema. Menos probable puede existir visión borrosa, bradicardia, broncoespasmo, prurito, impotencia, falla cardíaca e hipotensión (IQB, Vademecum, 2010) (Sahana & Sarala, 2011).

2.5.3.6. Contraindicaciones

En casos de shock cardiogénico, falla cardíaca no controlada, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, acidosis metabólica, insuficiencia hepática, bradicardia, broncoespasmo, embarazo y lactancia, trastornos circulatorios severos (IQB, Vademecum, 2010).

2.5.3.7. Usos

Hipertensión esencial y Angina pectoris (IQB, Vademecum, 2010).

2.5.4. Terapia Farmacológica combinada

Es sabido que la monoterapia para la HTA muchas veces no es suficiente para alcanzar los objetivos de presión arterial considerados como óptimos. Lo que lleva a plantear si los fármacos antihipertensivos disponibles tienen la potencia suficiente para lograr valores de presión por debajo de 130/ 90 mmHg (Kalra, Kalra, & Agrawal, 2010).

La medicación antihipertensiva es bastante amplia y no parece que en los próximos años vayan a aparecer nuevas familias farmacológicas, las opciones más inmediatas han sido pasar a la optimización del tratamiento empleando combinación de fármacos, puesto que la monoterapia se basaba en el hecho que dar un fármaco antihipertensivo y aumentar la dosis si la PA no disminuía o en su defecto cambiar la medicación por el fármaco de otra familia, suponiendo que el mecanismo presor es diferente en cada paciente (Galvañ, Giner, & Giner, 2004) (Kalra, Kalra, & Agrawal, 2010). Sin embargo, las investigaciones más recientes han demostrado que la HTA es generada por un conjunto de alteraciones moleculares en diferentes mecanismos regulatorios de la PA, por lo que el uso de politerapia ha resultado la mejor opción para tratar HTA en pacientes cuya PA no disminuya aun recibiendo tratamiento con monoterapia o en casos de HTA grado II y III.

El empleo de politerapia ha permitido también reducir al máximo la aparición de efectos adversos, ya que el empleo de politerapia supone usar dosis muy inferiores a las empleadas en el caso de monoterapia para controlar HTA persistente (Galvañ, Giner, & Giner, 2004).

Desde el punto de vista fisiopatológico la politerapia ofrece mayores ventajas, ya que como se mencionó con anterioridad más de un sistema interviene en la génesis de la HTA y al bloquear un solo sistema presor se ha observado que otros mecanismos presores aumenten su actividad en un intento de compensar el sistema que ha sido bloqueado farmacológicamente (Guerrero G, 2018).

Se consideran como adecuadas aquellas combinaciones capaces de obtener un mayor efecto antihipertensivo que los fármacos constituyentes a dosis altas en monoterapia. Esta complementariedad se consigue por la inhibición de alguna parte de los mecanismos compensatorios desencadenados por el otro fármaco de la combinación o por hiperactivación de los mecanismos sobre el cual actúa el segundo fármaco. Las combinaciones más abundantes son entre Diuréticos e IECAS, seguidas de Diurético y ARAll, Diuréticos entre sí, Diurético con BBA, IECA con CaAntg, Diurético con agentes de acción central y en último lugar BBA y CaAntg (Galvañ, Giner, & Giner, 2004).

Principios básicos de la politerapia (Galvañ, Giner, & Giner, 2004):

1. Cada componente debe ser bien tolerado y ambos deben contribuir al efecto antihipertensivo
2. El efecto antihipertensivo de la combinación debe ser superior al obtenido de la simple adición de sus componentes a la misma dosis por separado
3. Debe incrementarse al máximo la biodisponibilidad de las distintas dosificaciones
4. Deben seleccionarse aquellas dosis que mantengan valores deseados de PA durante el mayor tiempo posible dentro de las 24 h.
5. Las dosis no deben provocar hipotensión excesiva
6. Se debe obtener una respuesta adecuada en una proporción amplia de la población a tratar

3. Planteamiento del problema

Actualmente no se conoce con exactitud la participación de la terapia farmacológica individual o combinada sobre la regulación de la respuesta inmunológica en los vasos sanguíneos y a nivel sérico asociados a la enfermedad.

4. Pregunta de investigación

¿Cómo se verá modificada la respuesta inmunológica en la hipertensión arterial con o sin terapia farmacológica individual o combinada?

5. Justificación

Actualmente la hipertensión arterial es un problema serio de salud en México y el mundo que tiene como consecuencia el desarrollo de complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales cuando no se recibe un tratamiento oportuno. Se estima que anualmente son diagnosticados alrededor de 450 000 casos nuevos en México y que esta cifra podría duplicarse si se considera que hasta 47.3% de las personas con hipertensión desconocen que padecen esta enfermedad.

El pobre control de la presión arterial en pacientes que reciben tratamiento farmacológico se debe en gran parte a que el médico desconoce con precisión el esquema adecuado para cada paciente, pues existe más de un componente bioquímico implicado en la regulación arterial. Hoy es sabido el papel fundamental que juega el sistema inmunológico en el desarrollo de la hipertensión arterial crónica, sin embargo, a la fecha los profesionales de la salud no poseen conocimiento de qué efectos tiene la terapia farmacológica sobre las células inmunológicas involucradas en la patogénesis de la enfermedad, ni mucho menos el efecto de la medicación antihipertensiva sobre el ambiente inflamatorio en los vasos sanguíneos y órganos blanco de esta enfermedad. Esto ha generado un control deficiente de la presión arterial en pacientes hipertensos, puesto que no se ha identificado si el tratamiento farmacológico juega algún rol sobre los principales marcadores bioquímicos asociados a inflamación.

Por el otro lado, la ya conocida monoterapia farmacológica para el tratamiento de la HTA ha demostrado en muchos casos ser poco eficiente para mantener los valores de presión arterial en niveles óptimos. Por esta razón en los últimos años se ha planteado el uso de terapia combinada o politerapia, que ha demostrado controlar mejor los niveles de presión arterial al actuar sobre más de un sistema bioquímico implicado en la HTA con efecto de

suma y no de sinergia, también reduciendo los efectos adversos al mínimo al usar menores dosis que en la monoterapia. Las combinaciones con Nebivolol (Bloqueador beta), Valsartán (ARAI) y Lisinopril (IECA) han sido poco estudiadas, por tal razón este trabajo se centra en el uso de monoterapia y politerapia con estos 3 fármacos con el fin de entender qué terapia resulta más conveniente al controlar la PA y qué papel juega cada terapia en el control de la respuesta inmunológica y el ambiente inflamatorio en vasos sanguíneos y órganos blanco de la HTA.

El conocimiento de los efectos de la terapia farmacológica sobre la respuesta inflamatoria en la HTA podría ser de utilidad para el médico, al momento de seleccionar el esquema adecuado de tratamiento para mantener los niveles de presión arteriales controlados.

6. Hipótesis

El sistema inmunológico participa en el desarrollo hipertensión arterial por lo que la terapia farmacológica individual o combinada modificaran a los marcadores inflamatorios en los vasos sanguíneos y a nivel sérico asociados a la enfermedad.

7. Objetivos

7.1. Objetivo General

Determinar los niveles de las citocinas IL-6, TNF α en suero e IL-10 en aorta de rata SHR bajo terapias individuales con Lisinopril, Nebivolol y Valsartán o terapias combinadas con nebivolol-lisinopril y nebivolol-valsartán, mediante las técnicas de ELISA y qRT-PCR, para evaluar qué papel juega la terapia farmacológica sobre los efectos proinflamatorios y oxidativos de IL-6, TNF α y sobre la expresión de la citocina antiinflamatoria IL-10.

7.2. Objetivos específicos

- ❖ Determinar la presión arterial sistólica, diastólica y FC de las ratas SHR con el método de Tail cuff, antes, durante y después de la terapia farmacológica.
- ❖ Evaluar los niveles de IL-6 y TNF α mediante técnica de ELISA en suero de ratas SHR bajo tratamiento con terapia individual con Lisinopril, Nebivolol o Valsartán y terapias combinadas con nebivolol-lisinopril y nebivolol-valsartán.

- Determinar la expresión de RNAm de la citocina antiinflamatoria IL-10, mediante qRT-PCR en aorta de ratas SHR bajo tratamiento farmacológico con terapia individual con Lisinopril, Nebivolol o Valsartán y terapias combinadas con nebivolol-lisinopril y nebivolol-valsartán.

8. Metodología

8.1. Animales

Para la fase experimental se emplearon 30 ratas espontáneamente hipertensas (SHR), 6 ratas Wistar Kyoto de aproximadamente 6 meses de edad. Las ratas fueron proporcionadas por el bioterio del CINVESTAV-IPN sur. Fueron alimentadas con una dieta balanceada con alimento de la marca *Lab Diet 5001 Rodent diet* y agua *ad libitum*. Los animales se alojaron en cajas de acrílico para 6 ratas en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán bajo condiciones adecuadas de acuerdo a la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio y a la NOM-062-ZOO-1999.

Para los grupos, los animales fueron organizados en 6 grupos de 6 ratas cada uno, como se muestra a continuación:

Lote	Tratamiento (mg/kg)
Lisinopril	1
Valsartán	1
Nebivolol	0.072
Nebivolol-Lisinopril	0.036 + 0.9
Nebivolol-Valsartán	0.036 + 1.14
Control (Wistar-Kyoto)	-
Testigo (SHR)	-

Los tratamientos se administraron diariamente durante 15 días, de manera i.m. en un volumen de 0.1 mL de vehículo. El tratamiento se administró alrededor de las 12-1 pm. Al finalizar el tratamiento, se procedió a la eutanasia de los animales para poder obtener la aorta torácica y la sangre necesaria directamente por punción a corazón abierto y continuar con la evaluación de los biomarcadores.

En el caso de las muestras al no ser procesadas de forma inmediata, la aorta se colocó en tubos eppendorf con el reactivo RNAlater de Sigma Aldrich y se congeló a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su utilización. Se obtuvieron aproximadamente 3 mL de sangre de la cual se obtuvo suero por centrifugación a 2,500 rpm durante 10 minutos, posteriormente el suero se colocó en tubos eppendorf y se congeló a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

8.2. Medición de la presión arterial

Los valores de la presión arterial (Sistólica y diastólica) y la FC de las ratas WK y SHR se determinaron de manera no invasiva mediante el método de Tail-Cuff por triplicado en 3 fases diferentes: Pre-administración de los tratamientos, durante la administración de los tratamientos y al finalizar el tratamiento.

En este método también se obtiene el ritmo cardíaco, mediante el uso de un manguito equipado con látex que se llena a presión, este se coloca en la primera mitad de la cola para detectar los cambios de presión conforme disminuye el aire insertado. Una vez que la presión arterial de la rata y la presión del globo de látex se iguala, se determina la presión sanguínea mediante un segundo dispositivo colocado adyacente al mango, este segundo dispositivo es un sensor que permite reconocer el flujo sanguíneo una vez que las presiones se han igualado. El sensor reconoce el flujo sanguíneo mediante la detección del ión Fe^{2+} en la hemoglobina.

Para iniciar la técnica se debe colocar al animal dentro de una cámara metálica acoplada a una plancha de calefacción, que mantiene la temperatura óptima (37°C) para la medición, posteriormente se cierra la cámara; se colocan el manguito y sensor.

La lectura se realiza usando el programa informático SIEVART1, que muestra un panel de lectura con 4 canales disponibles y comandos (Tabla 1).

Tabla 1. Comandos de uso del programa para toma de presión arterial SIEVART1.

Comando/canal	Función
F1	Iniciar Lectura
P	Pausar Lectura
ESC	Salir de Lectura
Canal 0	Sin función
Canal 1 (Verde)	Lectura de Pulso
Canal 2(Azul)	Sin función

Canal 3 (Rojo)	Presión en mmHg
Canal 4 (Morado)	Presión arterial diastólica
Canal 5 (Amarillo)	Sin función
F2	Revisar Lectura
F9	Medidas
F4	Selección manual de medidas
F3	Salvar lectura
F5	Amplificar

Una vez colocado el animal en la cámara, se debe iniciar la lectura con F1 y esperar a que el canal de pulso (Verde) se amplifique al menos 3 veces su tamaño estándar, cuando se consiga esta amplitud, se pausa la lectura con P y se inserta el aire con la jeringa adaptada al manguito, se inserta aire hasta 250-300 mm Hg y se abre la válvula para dejar escapar el aire lentamente.

Cuando la presión de aire llegue a 80 mmHg se presiona ESC para terminar la lectura. Oprimiendo F2 se revisa la lectura y se amplifica con F5 hasta 6 veces para observar los cambios en el pulso. Para revisar la PAS se debe colocar el cursor en el canal 3 desplazando a la derecha y observar en el canal 1 cuando el pulso se mantiene constante en intervalos (Elevaciones).

Para la PAD se intercala el canal 4 con el canal 1 y se mueve el cursor sobre el canal 3, la lectura está donde se igualen los picos de los canales 1 y 4. El pulso se determina oprimiendo F9 y seguido de F4, con las flechas del teclado se selecciona manualmente dos picos de magnitud similar y al oprimir ENTER aparecerá la lectura de pulso.

8.3. Expresión del ARNm de IL-10 en aorta

Para la determinación de ARNm en tejido de aorta, primero fue necesario extraer el ARNm del tejido.

- a. Extracción de ARN: Se empleó el kit de *TRIZOL® Reagent de Life Technologies, Carlsbad, California, Estados Unidos*.
 1. La aorta fue homogenizada vigorosamente con 1 mL de TRI-Reagent por 5 minutos a temperatura ambiente en un tubo Eppendorf. Se

resuspendió el lisado utilizando una punta de pipeta. (No utilizar Vortex en este paso) *

2. Se añadieron 200 μL de cloroformo al tubo con homogenizado y se mezcló utilizando Vortex por 15 segundos, se permitió la separación de las fases durante 15 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se centrifugó a 14 000 rpm por 15 minutos a 4 °C.
3. Se transfirió la fase acuosa (superior) a un tubo estéril con tapa de rosca y se añadieron 3 μL de glicógeno. Se mezcló por Vortex durante pocos segundos.
4. Se añadieron 500 μL de isopropanol, se mezcló y dejó precipitar por 10 minutos a temperatura ambiente para posteriormente centrifugarlo a 14 000 rpm durante 10 minutos a 4 °C.*
5. Se eliminó el sobrenadante y se lavó la pastilla restante con etanol 70 %/Agua tratada con DEPC y se centrifugó a 14 000 rpm por 10 minutos a 4 °C.*
6. Se eliminó el sobrenadante, se dejó secar la pastilla a temperatura ambiente de 5-10 minutos y se disolvió en 10 μL de solución ARN Secure por incubación a 60 °C por 10 minutos. *
7. La cuantificación se realizó por medición de la densidad óptica de 2 μL de la muestra a 260 nm, mediante el uso del espectrofotómetro Nanodrop, y se logró calcular la concentración de ARN y se estableció la relación 260/280 nm para determinar la pureza.

*Al terminar el paso se puede detener el proceso congelando la muestra a - 80 °C.& Guardar pastilla e interfase a -80°C para extracción de proteínas.

Para asegurarse que las concentraciones obtenidas en la determinación del ARNm de las citocinas de interés estuviesen en función real de la expresión del ARNm y no de la cantidad de muestra, se estandarizaron todas las muestras diluyéndolas para obtener una concentración en cada una de 20 ng/ μL .

- b. Análisis *in sillico* de primer para IL-10: Los primers para IL-10 fueron obtenidos de O'Bryan, M (2005), fueron mandados a sintetizar por SIGMA ALDRICH® San Luis, Misuri, Estados Unidos. El análisis bioinformático se lleva a cabo en primer BLAST donde se obtuvieron los siguientes resultados.

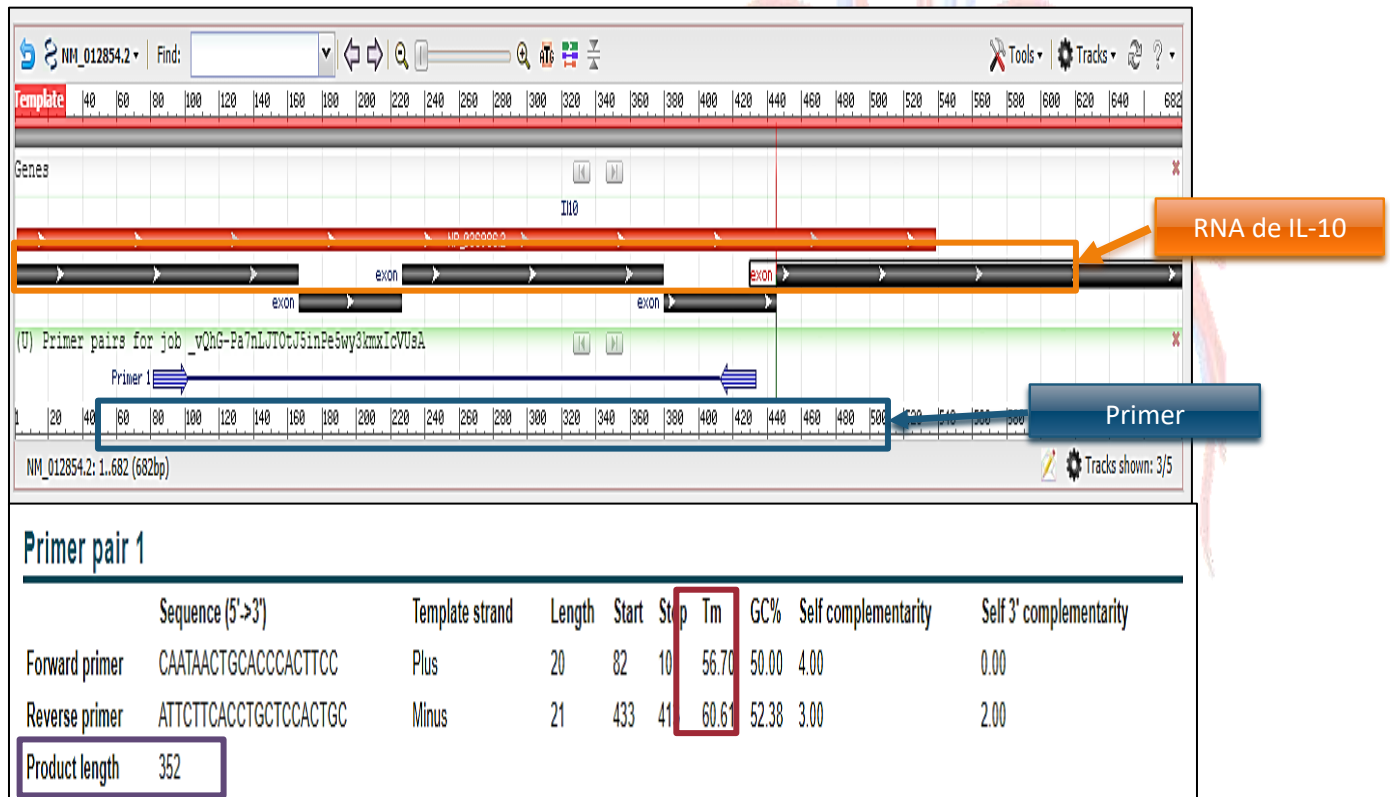


Figura 28. Resultados obtenidos del análisis in-sillico en primer BLAST®. Se encuentra marcado en rojo el RNA completo del gen de IL-10, debajo en color negro los exones correspondientes a preforma del gen completo de IL-10 y por último en azul el primer para IL-10. También se muestra el tamaño total del producto que corresponde a 352 pares de bases, remarcado en color morado, la temperatura de fusión de los oligonucleótidos se marca en color rojo.

- c. Determinación de la concentración de ARN de IL-10 por qRT-PCR.

Una vez obtenidas las muestras de ARN se usó el equipo *Stratagene MxPro 3000 de Agilent Technologies, California, Estados Unidos*. Se realizaron 3 análisis de PCR con diferentes temperaturas de alineamiento (T_a) comprendidas entre 56 y 60 grados de acuerdo a los resultados *in sillico*. La primera temperatura fue de 58 grados, seguido de 57 y 56 grados. Los mejores resultados fueron observados a 57 grados por lo que la PCR de todas las muestras se corrieron a esta temperatura.

La preparación de los tubos de reacción se realizó de la siguiente forma:

Reactivo	Cantidad
SYBR green®	5 µL
Primer Forward	1 µL
Primer Reverse	1 µL
H ₂ O	1 µL
Muestra de ARN	2 µL

Se empleó el kit *QuantiTect Reverse Transcription* de QIAGEN®, Hilden, Alemania.

Los primeros 4 reactivos marcados en azul corresponden al master mix, del cual se preparó el volumen necesario para correr todas las muestras (312 µL), de tal manera que por cada tubo se colocara una cantidad de 8 µL seguido de la muestra (39 muestras).

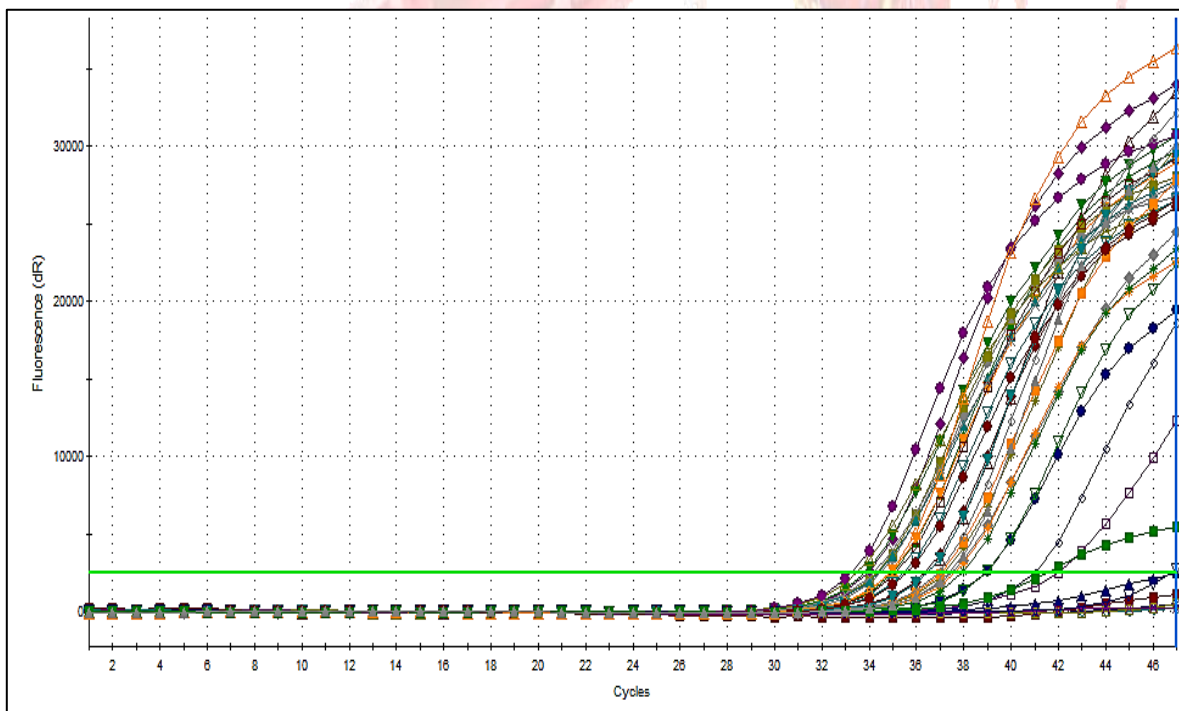


Figura 29. Curva de amplificación de IL-10.

Se observa que la amplificación comienza a partir de los 31 ciclos en la mayoría de las muestras, es decir la fase inicial. A partir de los 38 ciclos comienza a existir un aumento en los niveles de fluorescencia emitida, correspondiente a la fase geométrica o logarítmica donde se sitúa la amplificación del DNA de IL-10, a partir de los 42 ciclos inicia la fase lineal,

en este punto la eficiencia de amplificación no es constante. Finalmente, la fase estacionaria se observa a partir de los 44 ciclos, aquí el producto permanece constante. Algunas muestras no alcanzaron amplificación aún después de 31 ciclos.

Finalmente, para realizar la cuantificación relativa de IL-10 se usó el gen GAPDH como gen *housekeeping*, cuya expresión se determinó previamente en ratas SHR y ratas WKY, obteniendo los valores que se muestran a continuación:

- 📌 GAPDH en SRH= 28.655
- 📌 GAPDH en WKY=28.89833

Con estos valores se corrió en análisis matemático necesario para obtener la expresión relativa de IL-10 (ver apartado 8.5.3).

Se comparando al control, testigo sin tratar y normalizando con un control endógeno o gen de referencia cuya expresión no cambia en respuesta a los tratamientos, para ello se usó el gen housekeeping GAPDH (Cuantificación relativa), el gen GAPDH (Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa), es un gen constitutivo expresado en todas las células del cuerpo humano, pues está implicado en el metabolismo energético, por lo cual su expresión no cambia y puede ser usado como referencia para cuantificar los niveles de expresión de IL-10 (Barber, Harmer, Coleman, & Clark, 2005).

Algunos autores como Ito, Pagano, & Tornheim (1996) indican que el estrés oxidativo puede aumentar la expresión del gen GAPDH, sin embargo, en este estudio no se vio diferencia entre el valor de CT promedio obtenido para el gen GAPDH en ratas SHR (hipertensas) y WKY (normotensas).

Los valores de CT o el valor de cuantificación del ciclo es el número del ciclo de PCR en el que la curva de reacción de la muestra de aorta se cruza con la línea del umbral este valor indica cuántos ciclos se tardó en detectar la señal real de las muestras. La línea umbral es el nivel de detección o el punto en el que la reacción alcanzó la intensidad fluorescente por encima de los niveles de fondo (Oswald, 2017). Los niveles de fluorescencia asociados a la expresión de IL-10 medidos gracias al uso del colorante SYBR Green que se asocia al ADN por unión a la estructura secundaria de la doble hélice del ADN y se acopla a los ácidos nucleicos, de forma que su tasa de fluorescencia aumenta conforme aumenta el número de copias de ADN (Ibarra & Velasquillo, 2013).

8.4. Determinación sanguínea de citocinas proinflamatorias por ELISA

Para la determinación de IL-6 y TNF α se emplearon los kits: Rat Tumor Necrosis Factor Alpha ELISA kit y el kit Rat Interleukin-6 ELISA kit ambas de SIGMA ALDRICH® San Luis, Misuri, Estados Unidos.

Para ambas se utilizó el protocolo de trabajo de ELISA sándwich establecido también por SIGMA ALDRICH®:

1. Colocar todos los reactivos y muestras a temperatura ambiente (18-25 °C) antes de usar. Se recomienda que todas las muestras y estándares se corran al menos por duplicado.
2. Colocar 100 μ L de cada estándar y las muestras en cada pozo. Cubrir los pozos e incubar por 2.5 horas a temperatura ambiente o durante la noche a 4 °C con agitación ligera.
3. Descartar la solución y lavar 4 veces con la solución de lavado (1X wash solution). Lavar bien mediante llenado cada pozo con buffer de limpieza (300 μ L) usando una pipeta de canal múltiple aspirando suavemente y dejando caer. Invertir la placa y ponerla sobre toallas de papel limpias.
4. Agregar 100 μ L de solución de preparada de paro de anticuerpos 1X a cada pozo. Cubrir los pozos e incubar por 1 hora a temperatura ambiente con ligera agitación.
5. Desechar la solución. Repetir el procedimiento de lavado como en el paso 3.
6. Agregar 100 μ L de solución preparada de estreptavidina a cada pozo. Cubrir los pozos e incubar por 45 minutos a temperatura ambiente con agitación ligera.
7. Descartar la solución. Repetir el lavado como se indica en paso 3.
8. Agregar 100 μ L de TMB One-Step Substrate Reagent (Item H) a cada pozo. Cubrir e incubar por 45 minutos con agitación ligera.
9. Agregar 50 μ L de la solución de paro (Item I) a cada pozo. Leer inmediatamente absorbancia a 450 nm.

Para determinar la concentración de las muestras se corrió una curva estándar de acuerdo a las instrucciones del proveedor en ambos kits.

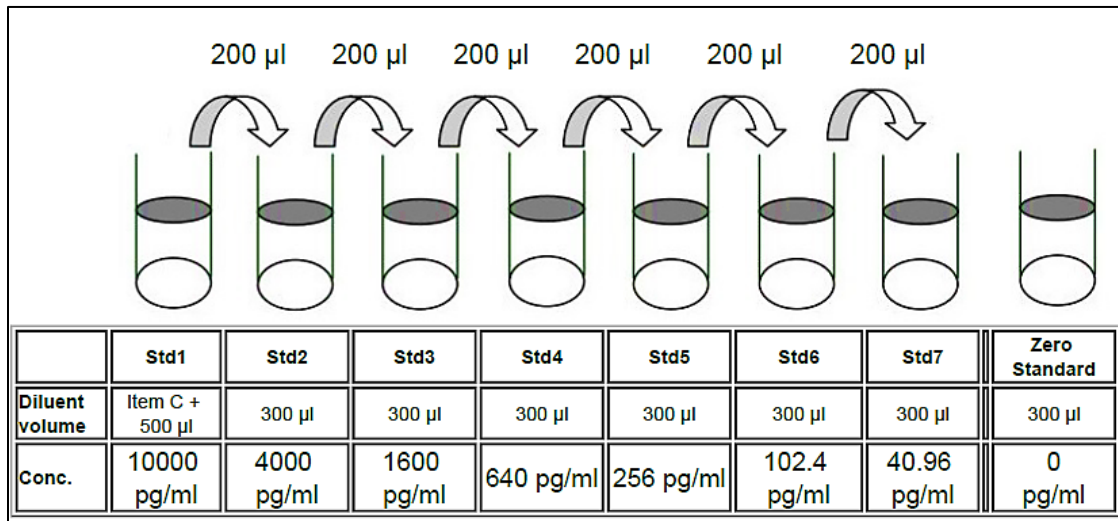


Figura 30. Curva estándar para IL-6.

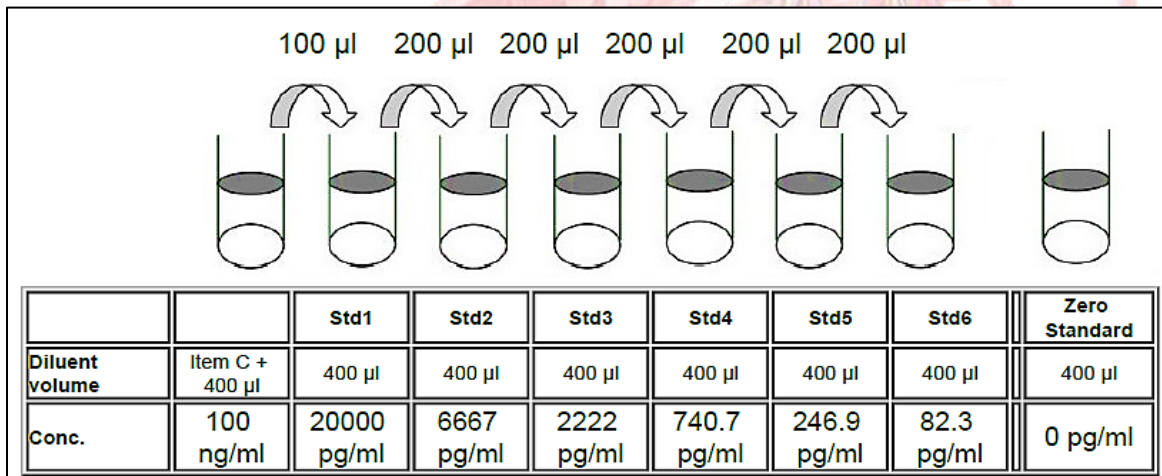


Figura 31. Curva estándar para TNFα.

Los estándares se prepararon como se muestra en la figura y se colocaron en la placa de 96 pozos junto con el resto de las muestras para correr la lectura a 450 nm.

Una vez obtenidas las lecturas, se calcularon las concentraciones mediante interpolación lineal usando el método de regresión lineal, con el cual se obtuvieron las siguientes ecuaciones:

$$(1) [IL - 6]pg/mL = \frac{(ABS_{TNF\alpha}) - 0.5886}{3.07515 \times 10^{-4}}$$

(1) Ecuación para obtener la concentración de IL-6. Donde Y= ABS, b=0.5886, m=3.07515E-4

$$(2) [TNF\alpha]pg/mL = \frac{(ABS_{IL-6}) - 0.3087}{1.07812 \times 10^{-5}}$$

(2) Ecuación para obtener la concentración de TNF α Donde $Y = ABS$, $b = 0.3087$,
 $m = 1.97812E-5$

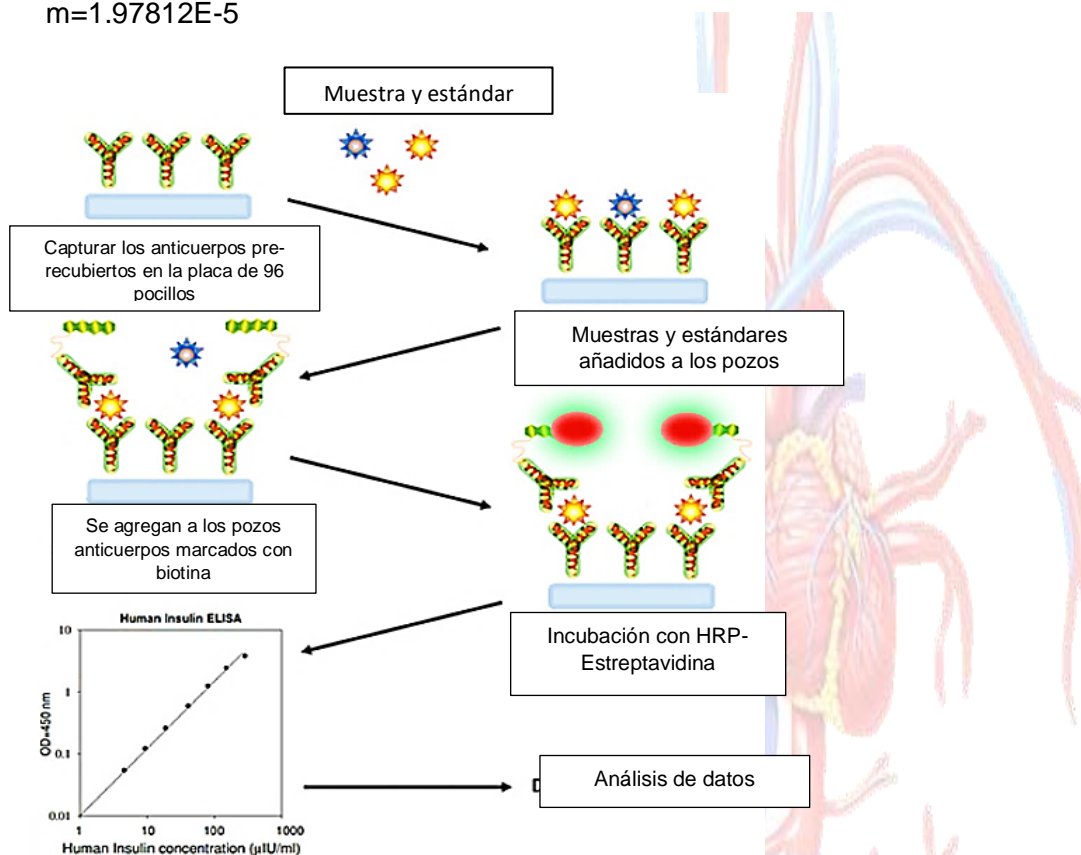


Figura 32. Fundamento de la determinación por ELISA sándwich

La placa está previamente sensibilizada con los anticuerpos correspondientes anti IL-6 o anti TNF α , posteriormente los antígenos libres en la muestra se unen a los anticuerpos en la placa y se agrega un segundo anticuerpo marcado con biotina. Último, se agrega estreptavidina que rompe la biotina y genera el color que es detectado por el equipo y es directamente proporcional a la concentración del antígeno de interés.

8.5. Análisis estadístico

8.5.1. Análisis para presiones arteriales y frecuencia cardíaca postratamiento

Se determinaron los valores promedio de las presiones arteriales PAS y PAD, así como FC de todos los datos obtenidos por grupo en cada uno de los 7 grupos a cada grupo se le obtuvo también la desviación estándar (DE) y el error estándar (EE) usando Microsoft Office Excel 2019, Washington, EE.UU.

Seguido se obtuvo el promedio de los promedios de la PAD, PAS y FC los cuales fueron usados para el tratamiento estadístico de Análisis de varianza simple (ANOVA de 1 vía),

mediante el programa informático de análisis estadístico GraphPad PRISM 8 con el cual se corrió el análisis de comparaciones múltiples de Tukey's y se graficaron los resultados. Se considero que existía significancia cuando los valores de $p < 0.05$.

8.5.2. Análisis matemático y estadístico de las citocinas en suero mediante ELISA

Se realizó la curva estándar de acuerdo al procedimiento establecido por SIGMA ALDRICH® para IL-6 y TNF α respectivamente y se obtuvieron las ecuaciones para encontrar las concentraciones a partir de las absorbancias obtenidas. Se calculo el promedio, desviación estándar y error estándar de cada par de datos obtenidos de acuerdo a las concentraciones determinadas por interpolación.

Tras obtener los promedios, DE y EE de cada par de datos, se obtuvieron promedios globales de concentración, DE y EE por cada grupo, por último, estos datos se usaron para obtener el análisis de ANOVA simple en GraphPad PRISM 8 con lo que se obtuvieron los análisis de comparación múltiple entre grupos.

8.5.3. Análisis matemático y estadístico para IL-10 en aorta mediante qRT-PCR.

Para determinar la expresión de ARNm de IL-10 se usó la técnica de ΔCT (Delta-cete) para obtener la cuantificación relativa. Primero, se calculó el ΔCT de IL-10 mediante la resta del promedio de los CT de ratas SHR en función de la expresión del gen GAPDH o respectivamente el CT de ratas WKY en función del gen GAPDH al promedio de los CT del grupo control positivo SHR o grupo control WKY correspondiente a la expresión de IL-10:

$$\Delta CT_{SHR_{IL-10}} = CT_{pSHR_{IL-10}} - CT_{pSHR_{GAPDH}}$$

Donde CTp: Promedio de CT por grupo

Segundo, se calculó el valor de $\Delta\Delta CT$ por cada muestra, mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta\Delta CT = (CT_{muestra} - CT_{pSHR_{GAPDH}}) - \Delta CT_{SHR_{IL-10}}$$

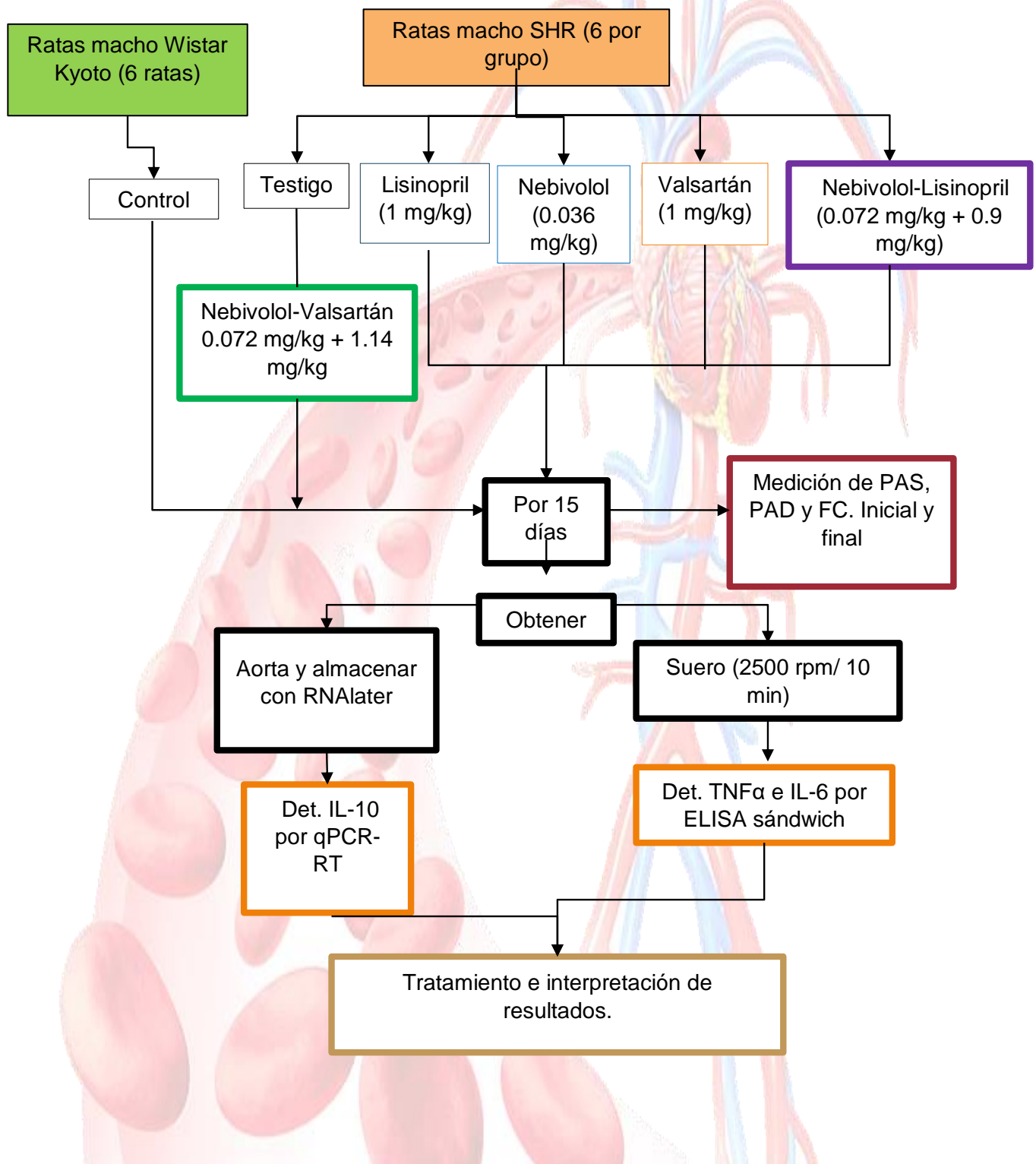
Por último, para la cuantificación relativa se empleó la siguiente ecuación:

$$2^{-\Delta\Delta CT} = \text{Cuantificación relativa de RNA de IL} - 10$$

Para el análisis estadístico se sacaron los promedios, DE y EE de cada grupo usando los valores de $2^{-\Delta\Delta CT}$, posteriormente se metieron a *GraphPad PRISM 8* para correr el análisis

de ANOVA simple, también se corrió en análisis de comparación múltiple entre grupos y se obtuvo la gráfica.

8.6. Diseño experimental



9.0. Resultados

9.1. Determinación de presiones arteriales

Tabla 2. Valores promedio \pm error estándar de PAS, PAD y FC en los grupos con tratamiento farmacológico.

Tratamiento	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (Lat/m)
WKY	114.03 \pm 2.9	84.70 \pm 2.57	317.21 \pm 11.16
SHR	170.02 \pm 5.41*	113.14 \pm 17.27	364.11 \pm 28.67
Lisinopril	127.21 \pm 3.72*	97.87 \pm 2.57*°	316.07 \pm 51.68
Valsartán	128.17 \pm 2.36*	87.01 \pm 1.09*	342.11 \pm 13.04
Nebivolol	136.48 \pm 3.96*°	89.50 \pm 2.64*	333.47 \pm 27.21
Nebivolol-valsartán	125.71 \pm 2.05*	89.77 \pm 1.72*	386.01 \pm 18.04
Nebivolol-lisinopril	132.85 \pm 2.90*°	92.81 \pm 2.07*	416.92 \pm 11.38

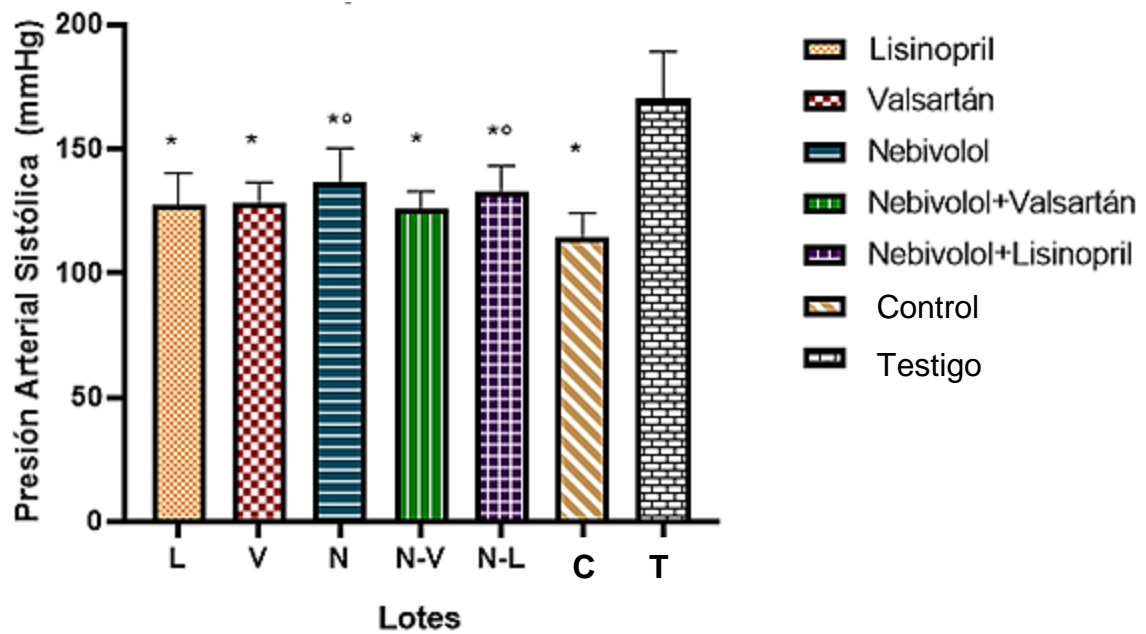
Se observan en la tabla los valores de presión arterial promedio y de FC obtenidos después de 15 días de tratamiento y se indica con * las diferencias significativas encontradas de acuerdo al análisis de ANOVA y comparación de Tukey's con respecto al grupo testigo (SHR) y en el caso de SHR * indica diferencia con el grupo control (WKY). El ° indica diferencia significativa entre los grupos con respecto al control, por último, se expresa el error estándar. **n=36, *P<0.05, °P<0.05.**

Tabla 3. Disminución de la presión arterial por el tratamiento farmacológico.

Grupo	Δ PAS (mmHg)	Δ PAD (mmHg)
Lisinopril	33.4	16.1
Valsartán	28.6	27.4
Nebivolol	21.4	17.25
N-V	32.02	6.5
N-L	27.1	14.5

En la tabla 3 se muestran los valores obtenidos de restar la PA final de la PA inicial para obtener el delta de PA en mmHg, por lo que se indica en cada tratamiento cuantas unidades disminuyo la PAS y PAD.

9.1. Gráficas de los valores promedios de presión arterial

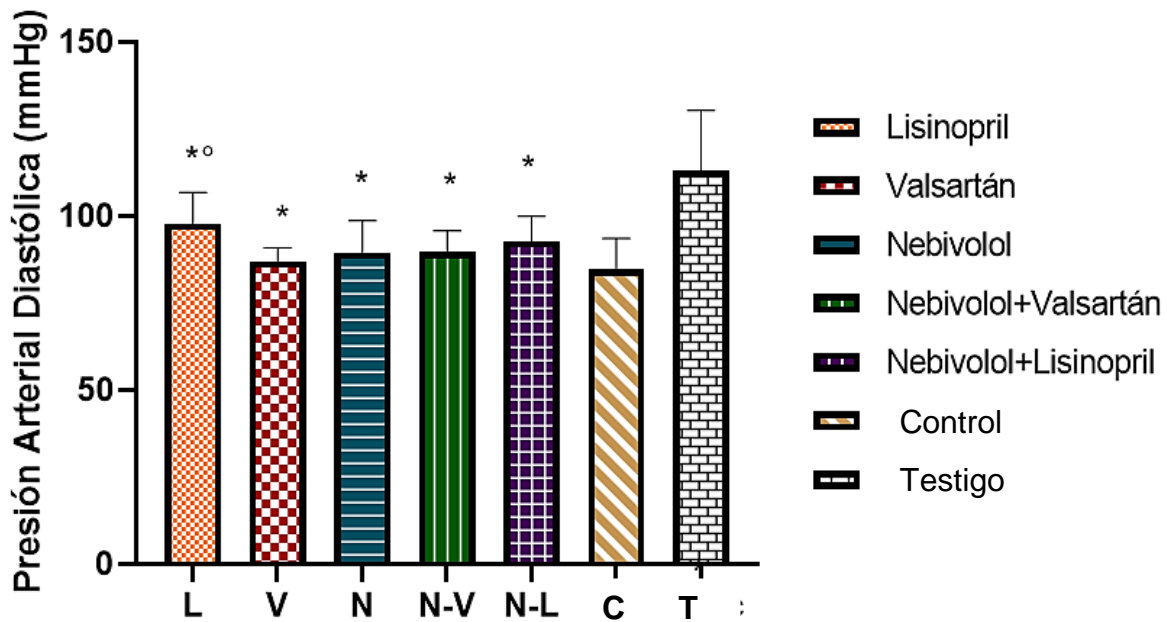


Gráfica 1. Valores promedio de presión arterial sistólica después 15 días de tratamiento farmacológico (* $P < 0.05$ vs T, ° $P < 0,05$ vs C).

En la gráfica 1 y tabla 1 se observan sobre el eje de las ordenadas los valores de PAS en milímetros de mercurio contra los diferentes grupos experimentales en el eje de las abscisas: 1) C (WKY); 2) T(SHR); 3) L; 4) V; 5) N; 6) N-V y 7) N-L.

El análisis de ANOVA indica que existe diferencia significativa entre los valores de PAS obtenidos tras 15 días de tratamiento farmacológico en cada uno de los grupos comparado con el testigo ($p < 0.0001$). Los resultados muestran una diferencia significativa entre el tratamiento de Lisinopril-Nebivolol (N-L) vs C ($p = 0.05$) y el tratamiento en monoterapia con Nebivolol (N) vs C ($p = 0.0004$). Indicando que los valores de PAS obtenidos tras el tratamiento con estos fármacos son menos acercados a los valores normales de PAS que el resto de los tratamientos, aun así, existe diferencia significativa entre los tratamientos N-L y N contra el grupo control positivo (SHR).

Se muestran los valores de PAS promedio expresado en mm Hg: L (127.21 ± 3.72), V (128.17 ± 2.36), N (136.48 ± 3.96), N-V (125.71 ± 2.05), N-L (132.85 ± 2.90), C (114.03 ± 2.89), T (170.01 ± 5.42).



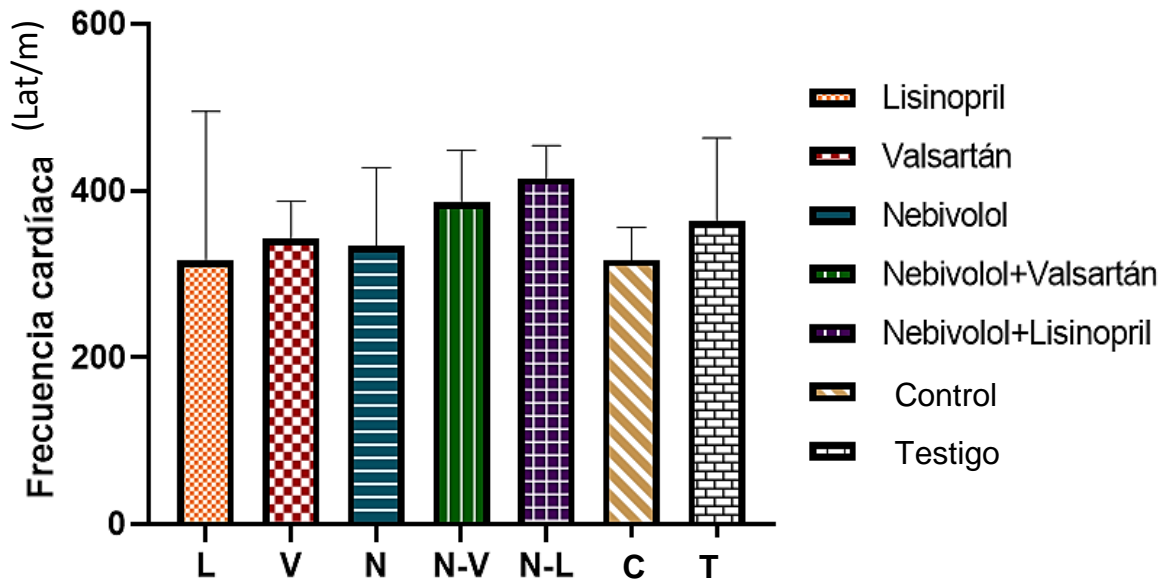
Gráfica 2. Valores promedio de presión arterial diastólica después 15 días de tratamiento farmacológico (* $P < 0,05$ vs T, ° $P < 0.05$ vs C).

En la gráfica 2 se observan sobre el eje de las ordenadas los valores de presión arterial diastólica en milímetros de mercurio contra los diferentes grupos experimentales en el eje de las abscisas; 1) C; 2) T; 3) L; 4) V; 5) N; 6) N-V y 7) N-L.

Existe diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los tratamientos farmacológicos al comparar con el T, los valores de PAD son muy acercados a los niveles de presión arterial normales en el C. El análisis de Tukey entre grupos no muestra diferencia significativa entre tratamientos farmacológicos tras 15 días de tratamiento ($p > 0.05$), es decir que todos los tratamientos disminuyeron la PAD acercándose a los valores normales.

Existe una diferencia significativa entre los valores de PAD en el tratamiento con Lisinopril vs C ($p = 0.0192$), los valores de PAD alcanzados con este tratamiento son más alejados a los valores normales que el resto de los tratamientos. Aun así, los valores de PAD obtenidos en cada tratamiento incluyendo lisinopril son significativos en comparación al testigo ($p < 0.05$).

Se muestran los valores de PAD promedio expresado en mm Hg: L (97.875 ± 2.571673344), V (87.07 ± 1.09), N (89.50 ± 2.64), N-V (89.76 ± 1.72), N-L (92.81 ± 2.07), C (84.68 ± 2.57), T (113.14 ± 4.98).



Gráfica 3. Valores promedio de frecuencia cardíaca después 15 días de tratamiento farmacológico (ANOVA= ns).

En la gráfica 3 se observan sobre el eje de las ordenadas los valores FC en Lat/m contra los diferentes grupos experimentales en el eje de las abscisas; 1) C; 2) T; 3) L; 4) V; 5) N; 6) N-V y 7) N-L.

No existe diferencia significativa entre ninguno de los tratamientos con respecto a T ($P > 0.05$) y C ($P > 0.05$), los tratamientos no alteran la frecuencia cardíaca y los niveles basales de FC no muestran diferencia significativa con respecto a los niveles de FC en ratas control positivo SHR.

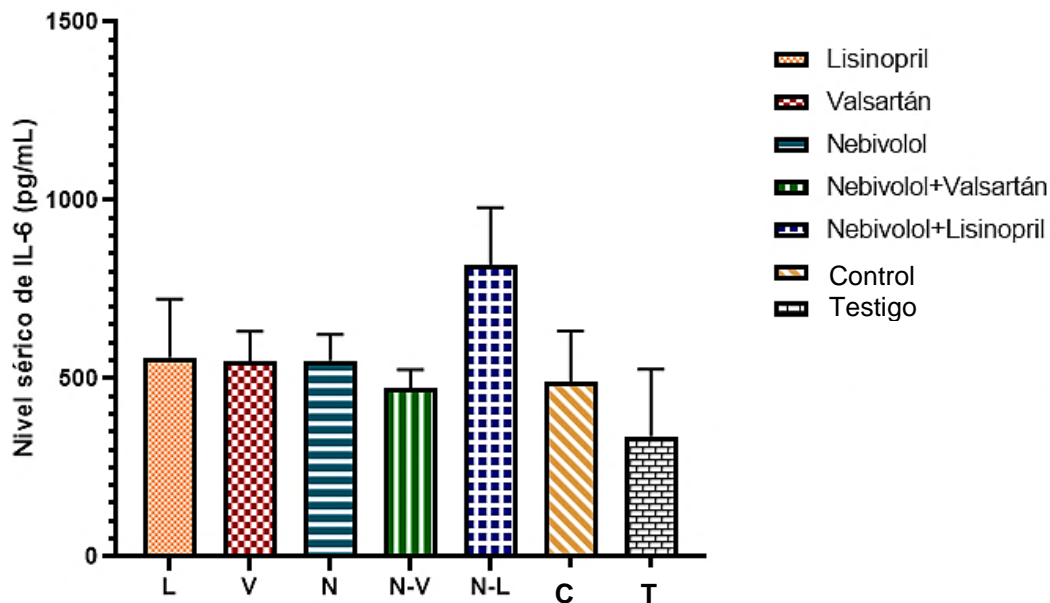
El lisinopril muestra valores de FC menores al resto de los tratamientos, pero no es significativo debido a que el error es mayor.

Se muestran los valores de FC promedio expresado en Lat/m: L (316.06 ± 51.68), V (342.11 ± 13.04), N (333.47 ± 27.20), N-V (386.09 ± 18.03), N-L (414.92 ± 11.37), C (317.20 ± 11.15), T (364.11 ± 28.67).

9.2. Determinación de IL-6 en suero por ELISA

Tabla 4. Concentración promedio de IL-6 (pg/mL) \pm EE, al final del tratamiento.

Tratamiento	Concentración (pg/mL)
WKY	490.97 \pm 141.45
SHR	337.86 \pm 186.98
Lisinopril	558.99 \pm 163.75
Valsartán	546.53 \pm 85.36
Nebivolol	549.99 \pm 72.64
Nebivolol-valsartán	473.36 \pm 51.10
Nebivolol-lisinopril	816.68 \pm 162.13



Gráfica 4. Niveles séricos de IL-6 tras 15 días de tratamiento farmacológico (ANOVA= ns).

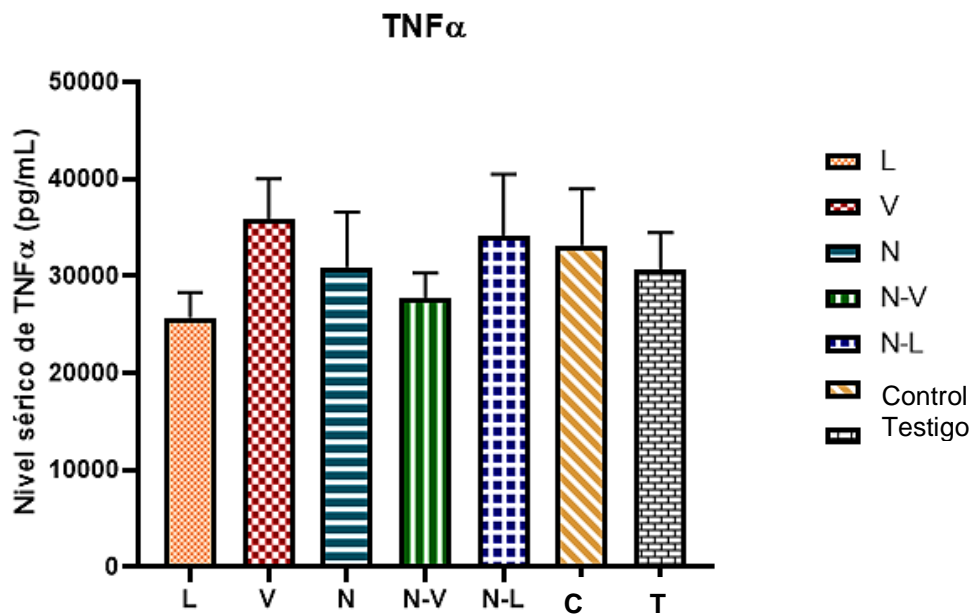
En la gráfica se observan los niveles de IL-6 expresados en picogramos por mililitro (pg/mL) cuantificados en suero tras 15 días de tratamiento farmacológico. Sobre el eje de las ordenadas la concentración de IL-6 contra los diferentes grupos experimentales en el eje de las abscisas; 1) C; 2) T; 3) L; 4) V; 5) N; 6) N-V y 7) N-L.

Los resultados obtenidos de IL-6 sérica no mostraron significancia entre tratamientos ni entre tratamientos, el testigo y control ($p > 0.05$). En la tabla se muestran los valores séricos promedio de IL-6 \pm error estándar.

9.3. Determinación de TNF α en suero por ELISA

Tabla 5. Concentración promedio de TNF α (pg/mL) \pm EE, al final del tratamiento.

Tratamiento	Concentración (pg/mL)
WKY	33133.29 \pm 5831.91
SHR	30683.04 \pm 3756.53
Lisinopril	25665.04 \pm 2615.66
Valsartán	35861.80 \pm 4155.38
Nebivolol	30884.01 \pm 5704.37
Nebivolol-valsartán	27637.61 \pm 2634.21
Nebivolol-lisinopril	34084.02 \pm 6384.57



Gráfica 5. Niveles séricos de TNF α tras 15 días de tratamiento farmacológico (ANOVA=ns).

En la gráfica se observan los niveles de TNF α expresados en pg/ mL cuantificados en suero tras 15 días de tratamiento farmacológico. Sobre el eje de las ordenadas la concentración de TNF α contra los diferentes grupos experimentales en el eje de las abscisas; 1) C; 2) T; 3) L; 4) V; 5) N; 6) N-V y 7) N-L.

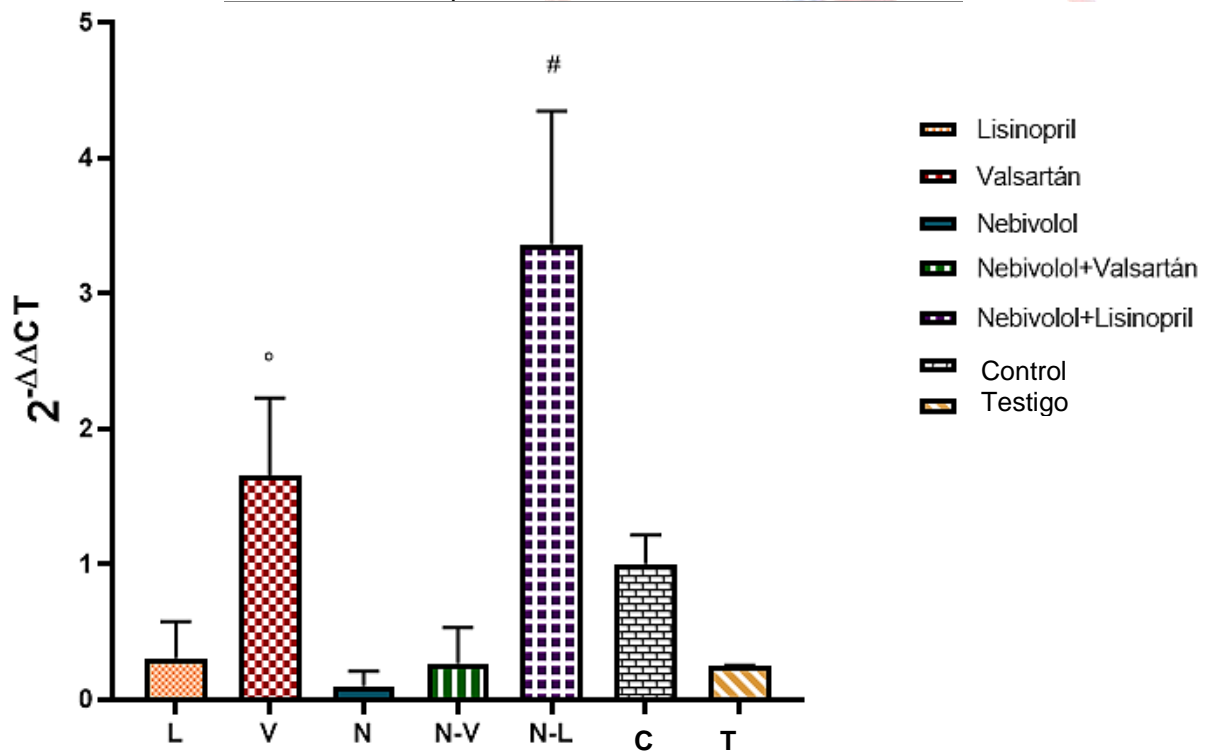
De acuerdo al análisis de ANOVA, no existe diferencia significativa entre los tratamientos y los controles ($p > 0.05$), de la misma forma no se hallaron diferencias entre tratamientos mediante el análisis de Tukey ($p > 0.05$).

En la tabla se muestran las concentraciones séricas promedio de TNF α por grupo expresadas en pg/mL \pm EE.

9.4. Expresión de IL-10 en aorta por qRT-PC

Tabla 6. Expresión relativa de IL-10 \pm EE, al final del tratamiento.

Tratamiento	Expresión relativa ($2^{-\Delta\Delta CT}$)
WKY	0.24 ± 0.004
SHR	0.67 ± 0.08
Lisinopril	0.30 ± 0.15
Valsartán ^o	1.65 ± 0.28
Nebivolol	0.09 ± 0.06
Nebivolol-valsartán	0.26 ± 0.15
Nebivolol-lisinopril [#]	3.36 ± 0.40



Gráfica 6. Expresión relativa de IL-10 en aorta de rata SHR durante tratamiento farmacológico por 15 días ($^{\circ}P < 0.05$ vs N, N-V, C., $\#P < 0.05$ vs todos los grupos).

En la gráfica se observa la cuantificación relativa de IL-10 en aorta de rata SHR bajo tratamiento farmacológico por 15 días expresados de forma adimensional en función de $2^{-\Delta\Delta CT}$. Sobre el eje de las ordenadas los valores de $2^{-\Delta\Delta CT}$ de IL-10 contra los 2 controles en el eje de las abscisas; 1) Testigo que muestra los valores de IL-10 en ratas hipertensas (SHR) y un control que muestra los valores de IL-10 en ratas normotensas, o niveles fisiológicos de IL-10 correspondiente al grupo de ratas WKY. En el eje de las abscisas también se muestran la cuantificación relativa de IL-10 obtenida tras 15 días de tratamiento farmacológico en cada uno de los grupos iniciando con Lisinopril (L), Valsartán (V), Nebivolol (N), Nebivolol-Valsartán (N-V) y Nebivolol-Lisinopril (N-L).

De acuerdo al análisis de Turkey indica que el tratamiento con Valsartán en monoterapia muestra un aumento significativo en la expresión de IL-10 después de 15 días de terapia farmacológica, en comparación con los tratamientos N, N-V y C ($p > 0.05$). El tratamiento en poli terapia N-V no muestra cambios significativos en la expresión de IL-10 ($p > 0.05$), mientras que el tratamiento en monoterapia aumenta de forma significativa la expresión de IL-10 comparada con el control negativo (normotenso) ($p = 0.0148$) y no con el control negativo (hipertenso) ($p > 0.05$).

El tratamiento de politerapia N-L muestra una expresión elevada de IL-10 tras 15 días de tratamiento, siendo una diferencia significativa al comparar con el resto de los tratamientos ($p < 0,05$). Existe diferencia significativa entre la terapia N-L y el tratamiento en monoterapia con V ($p = 0.0013$), así como en C y T ($p < 0.001$), siendo este el tratamiento que más aumenta la expresión de IL-10 en aorta. En la tabla se muestran los valores promedios de expresión de IL-10 \pm EE.

10. Discusión

En este estudio se determinaron los niveles de la IL-6, $TNF\alpha$ en suero e IL-10 en aorta de rata SHR bajo terapias individuales con Lisinopril, Nebivolol y Valsartán o terapias combinadas con nebivolol-lisinopril y nebivolol-valsartán, para evaluar la terapia farmacológica sobre los efectos proinflamatorios.

Adicional al papel que juega la inmunidad en la génesis de la HTA, se debe destacar el papel de otros mecanismos cuyo desbalance es crítico en el desarrollo de la enfermedad, entre ellos: el SRAA, aumento de la actividad simpática y alteraciones en la función renal (Oparil, Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris, 2018). Algunos autores sugieren que un proceso autoinmune durante la HTA que consta de 3 pasos: 1) La aparición de un estímulo hipertensivo que eleva la presión ligeramente entre 135-140 mm Hg; 2) La activación de mecanismos proinflamatorios y 3) El desarrollo de autoantígenos en la pared vascular (Ciuceis, Rossini, & Boria, 2014). Otros autores mencionan que la HTA puede estar dada inicialmente por la inmunidad, debido a que se ha relacionado la HTA con la presencia de un polimorfismo de nucleótido único (SNP) en el gen SH2B3, lo que resulta en la substitución en la proteína adaptadora 3 de SH2B, proteína estrechamente relacionada con la señalización del TCR en linfocitos T, proteína que está también asociada con múltiples enfermedades autoinmunes y desórdenes cardiovasculares, incluida la HTA (Solak, Asfar, & Vaziri, 2016; Devalliére & Charreau, 2011).

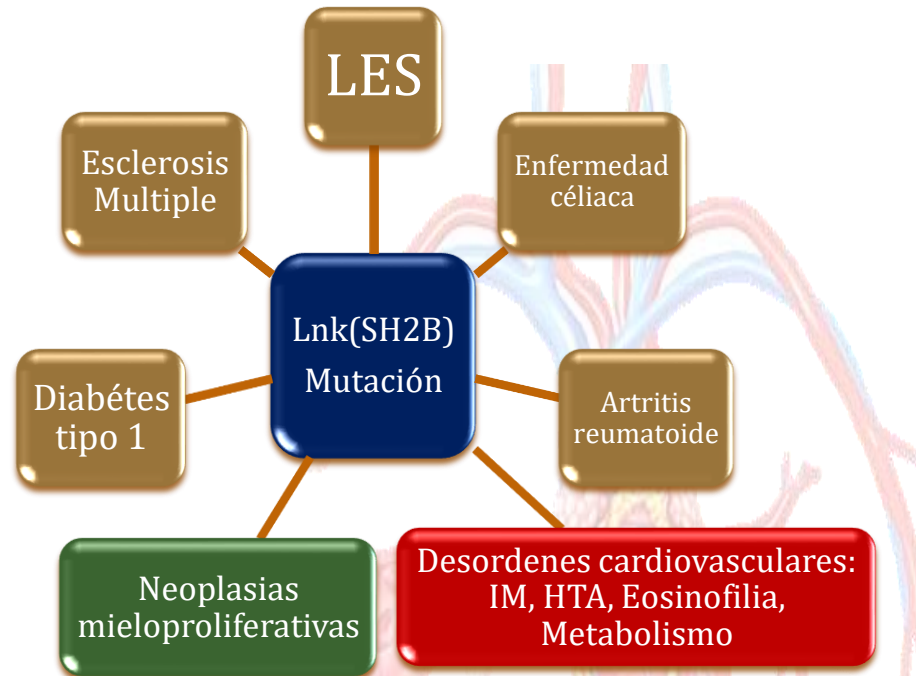


Figura 33. Asociación de proteína adaptadora Lnk (SH2B) en las enfermedades autoinmunes
(Devalliére & Charreau, 2011).

Como se observa en la tabla 2 todos los valores de PA obtenidos cumplen establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) la cual recomienda que la terapia farmacológica sea capaz de alcanzar valores de PAS por debajo de los 130 mm Hg y una PAD por debajo de 90 mm Hg o hasta un máximo de PAS de 140 mm Hg en pacientes mayores de 60 años.

El uso de las terapias farmacológicas combinadas tiene como meta demostrar mejores efectos al reducir la PA, dejando de un lado los efectos adversos ocasionados por altas dosis usadas de los fármacos en monoterapia. El nuestro estudio encontró que los grupos tratados con lisinopril, valsartán y la terapia de combinación N-V (Gráfica 1), alcanzaron valores por debajo de 130 mm Hg después de 15 días de tratamiento, no siendo así los grupos tratados con nebivolol en monoterapia y combinada con lisinopril, aun así, manteniéndose por debajo de 140 mm Hg (Gráfica 1) (Kalra, Kalra, & Agrawal, 2010).

De acuerdo a la OMS la terapia farmacológica debe reducir entre 10-25 mm Hg para PAS y de 5-10 mm Hg para la PAD. Como se observa en la tabla 3, en este estudio el lisinopril (IECA) redujo la PAS 33.4 mm Hg y la PAD 16.1 mm Hg superando las expectativas a una dosis de 1 mg/kg en monoterapia y 0.9 mg/kg en politerapia con nebivolol, es decir, 10 veces menor a la dosis inicial recomendada por la ESC (10 mg/kg).

Los datos estadísticos sugieren que no existe diferencia significativa entre los promedios de presión obtenidos (Gráfica 1) en el tratamiento con lisinopril en monoterapia y la combinación Lisinopril- Nebivolol, aun cuando la combinación N-L se emplearon menores dosis presentando el mismo efecto sobre la PA. Puesto que el nebivolol en monoterapia actúa antagonizando los receptores adrenérgicos β_1 impidiendo la vasoconstricción al unirse la adrenalina y por el otro lado estimula la producción de NO por unión a los receptores β_3 (Giles, Cockcroft, & Pitt, 2017). La combinación farmacológica actúa como efecto de suma al agregar un IECA que bloquea la actividad de la ECA y la generación del péptido vasoconstrictor angiotensina II (Gagea, Fonarow, & Hamilton, 2004) , sin embargo, estos efectos fueron encontrados en nuestro estudio al emplear menores dosis.

En cuanto al valsartán en monoterapia los resultados muestran una reducción de la PAS de acuerdo con lo recomendado por la ESC, ambos tratamientos en monoterapia o combinado fueron eficientes en reducir la PA (Ver gráfica 1 y gráfica 2). El Valsartán al ser un ARAll antagoniza los receptores AT_1 impidiendo los efectos inflamatorios y vasoconstrictores ligados a la unión de Ang II (Giles, Cockcroft, & Pitt, 2017), se observó el efecto de suma esperado al estar en combinación con nebivolol. Además, ambas terapias redujeron la PA de acuerdo con lo indicado por la OMS (ver Tabla 3).

De los 3 fármacos empleados el nebivolol en monoterapia y la combinación N-L tuvieron menor reducción de PA, estado aun así dentro de lo recomendado por la OMS (Tabla 3). Los valores óptimos de PA recomendados por la ESC no se alcanzaron con estas terapias, sin embargo, no muestra diferencia con el resto de los tratamientos empleados, es probable que se requiera elevar la dosis de nebivolol con el fin de obtener valores dentro de lo recomendado por la ESC, ya que en combinación con valsartán si se logran estos valores.

Estos resultados parecen indicar que el nebivolol no muestra diferencia en la reducción de PA estando en monoterapia o combinado con lisinopril, pero si al combinarse con valsartán. Por el otro lado no parece haber diferencia entre el uso en monoterapia de valsartán y en combinación con nebivolol, ya que no hay diferencia significativa entre las PA finales obtenidas en ambos grupos (Gráfico 1).

En cuanto a la frecuencia cardiaca, la literatura reporta que el nebivolol provoca alteraciones en la FC, cambios que no fueron encontrados en este estudio, ni en el resto de las terapias farmacológicas (ver Gráfico 3) (Weiss, 2006). El nebivolol al ser un BB puede alterar la función cardiaca, ya que actúa como antagonista de los receptores adrenérgicos β_1 en

corazón y vasos sanguíneos, a diferencia de los IECA y ARAII que no presentan este efecto. Weiss (2006) indicó en su estudio que el nebivolol es capaz de reducir el ritmo cardiaco con dosis de 2.5, 5 y 10 mg/kg. Por otro lado, en este estudio se empleó una dosis de 0.072 kg/mg en monoterapia y 0.036 mg/kg en combinación y no se encontró efecto sobre el ritmo cardiaco.

Por otro lado, diversos estudios han señalado que los IECA al igual que los ARAII y BB poseen potenciales efectos moduladores en el endotelio, citocinas, moléculas de adhesión y quimiocinas (Górska, Dudarewicz, & Czarnecka, 2010; Cardoso, Matias, & Dantas, 2018). En otras palabras, son capaces de regular el estado inflamatorio que acompaña la HTA. Por ello en este estudio se empleó Lisinopril (IECA), Valsartán (ARAI) y Nebivolol (BB), bajo la consideración de que los efectos moduladores de cada fármaco varían aun cuando se ubiquen en el mismo grupo y posean el mismo mecanismo de acción molecular principal, tal como indica Feldman, Hussain, & Kuyper (2015).

En algunos estudios inmunofarmacológicos similares al nuestro se indica que el Atenolol perteneciente también al grupo de beta bloqueadores no posee efecto sobre los niveles séricos de TNF α , pero si aumenta la concentración sérica de IL-6 (Andrzejczak, Górska, & Czarnecka, 2007).

En nuestro estudio los niveles séricos de IL-6 no se vieron modificados después de 15 días de tratamiento en los grupos tratados con nebivolol en monoterapia tampoco en politerapia con valsartán y lisinopril. Mientras que el tratamiento con nebivolol en monoterapia y politerapia no afecta la concentración de IL-6 (Gráfica 4). Con respecto a la concentración de IL-6 en el grupo SHR, se indica que existe una tendencia de incremento en particular el grupo de N-L. La falta de efecto podría explicarse por la corta duración del tratamiento (15 días) o por la dosis si se compara con el estudio de Andrzejczak, Górska, & Czarnecka (2006), dado que las dosis empleadas en nuestro estudio en monoterapia (0.072 mg/kg) y en politerapia (0.036 mg/kg) se encuentran por debajo de las terapias comúnmente indicadas (ESC, 2018) (OMS, 2005), aun así, ambas dosis mostraron ser efectivas en reducir los niveles de PAS y PAD hasta niveles normales, pero podría no ser suficiente para modular la actividad de la IL-6. Sin embargo, Górska, Dudarewicz, & Czarnecka (2010) indican que después de 21 días de tratamiento con nebivolol en monoterapia a dosis de 5 y 10 mg/kg (138 y 277 veces mayor) no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la concentración sérica de IL-6, TNF α , ni IL-1.

La literatura indica que los efectos moduladores que posee nebivolol sobre la respuesta inflamatoria están asociados con su capacidad de inducir la producción de NO mediante la activación del receptor β_3 adrenérgico o mediante la capacidad del fármaco de reducir la liberación de ROS en el endotelio (Hussain, Saeed, & Zafar, 2017; Coats A & S, 2017). Wolf, Sauter, & Jobst, (2008) sugirieron que el nebivolol puede controlar la expresión de genes de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y proteínas de fase aguda asociadas a la actividad del NF κ B, mientras que en nuestro estudio no existió diferencia significativa en las citocinas proinflamatorias lo que está de acuerdo con lo reportado por Górska, Dudarewicz, & Czarnecka (2010) utilizando concentraciones de 5 y 10 mg/ kg durante 21 días de tratamiento.

Otros estudios indican que otros fármacos BB poseen efectos distintos sobre la modulación de citocinas proinflamatorias tal como el atenolol y metoprolol que no poseen actividad antioxidante y se asocian con aumento en los niveles de IL-6 y disminución en la concentración de TNF α después de 21 días de tratamiento (Andrzejczak, Górska, & Czarnecka, 2006). Hussain, Saeed, & Zafar (2017) reportan en pacientes que el nebivolol puede reducir la infiltración de neutrófilos en el estadio temprano de la HTA, pero no otros BB como el metoprolol. Es posible que el nebivolol bloquee mecanismos inflamatorios y active otros como es el aumento en la concentración de IL-6 observada en otros BB.

Como hemos mencionado la IL-6 está implicada en la fase aguda del proceso inflamatorio y en la generación de autoinmunidad, mediante la activación del perfil inflamatorio TH17 en linfocitos TCD4+ cooperadores, por lo que el uso de algunos BB podría promover el desarrollo de autoanticuerpos contra la pared vascular (Amatya, Garg, & Gaffen, 2013). La IL-17 promueve la síntesis de quimiocinas, citocinas como IL-6, TNF α , COX-2, GM-CSF, péptidos antimicrobianos y metaloproteasas de matriz (MMPs) que participan en la deposición de la pared vascular y la fibrosis asociada a la reducción de luz y elasticidad vascular (Schiffrin, 2014) (Das & Khader, 2018). Adicional a esto la IL-17 producida por este perfil modifica la disponibilidad de la eNOS por lo que reduce la capacidad del endotelio de producir NO y bloquear la actividad antiinflamatoria (McMaster, Kirabo, & Madhur, 2015).

Con respecto a lisinopril y valsartán no se modificó la concentración sérica de TNF α ni IL-6 después de 15 días de tratamiento, ambas terapias solas o en combinación (Grafica 3 y Grafica 4). En el estudio realizado por Andrzejczak, Górska, & Czarnecka (2007) el quinapril produjo un efecto significativo al reducir IL-6 sérica en ratas SHR, pero no con enalapril y losartán; además los 3 fármacos redujeron de manera significativa las concentraciones

séricas de IL-1 y TNF α . Los de estudios de Niimi, Nakamura, & Yanagawa (2002) observaron la disminución en la concentración de TNF α e IL-6 en el riñón de ratas Wistar administradas con enalapril.

Se debe considerar que aun cuando quinapril o enalapril son IECAS al igual que Lisinopril pueden existir diferencias en la activación de mecanismos alternos que cada fármaco de un mismo grupo presenta por diferencias en su estructura química. Schindler, Dinarello, & Koch (1995) reportaron también carente actividad del lisinopril sobre TNF α , lo que está de acuerdo con nuestro estudio.

Andrzejczak, Górska, & Czarnecka (2007) muestra que el losartán ni el valsartán modifican las concentraciones séricas de IL-6. Se ha observado que la activación de los receptores AT₁ se asocia con la traslocación del factor NF- κ B y la NADPH oxidasa con la consecuente síntesis de novo IL-6 y de TNF α tanto en células endoteliales como en fagocitos mononucleares de perfil inflamatorio, esta evidencia puede señalar que los efectos moduladores de los ARAll sobre la IL-6 y TNF α residen en el tiempo de tratamiento (Hicuchi, Ohtsu, & Suzuki, 2007). Al igual que valsartán y el resto de las terapias, N-L carece de efecto modulador sobre las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF α (Gráfica 4 y 5) durante los primeros 15 días de tratamiento, aunque muestran cierta tendencia a aumentar sus niveles en sangre, es probable que, a mayor tiempo de tratamiento, se observen concentraciones importantes en sangre.

Las terapias en combinación no mostraron cambios significativos sobre la relación entre IL-6 y TNF α en contraste con la monoterapia, lo que podría guardar una relación con los mecanismos presores sobre los que actúan los fármacos incluidos en este estudio.

Para poder establecer los efectos inmunológicos de la terapia antihipertensiva además del eje inflamatorio se requiere estudiar al eje antiinflamatorio, para este último se llevó a cabo la cuantificación relativa del ARNm de la IL-10 en aorta. Para esto se estudiaron cambios en la expresión del gen de IL-10 en respuesta a los tratamientos. Actualmente se carece de estudios sobre la expresión de IL-10 bajo tratamiento antihipertensivo.

En este estudio la expresión del ARNm de la IL-10 mostró cambios significativos en el perfil antiinflamatorio después del tratamiento farmacológico (Gráfica 6), específicamente en los grupos tratados con valsartán y lisinopril-nebivolol, estos datos sugieren que estos fármacos no poseen acción moduladora sobre las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF α , pero si posible actividad directa sobre el eje antiinflamatorio al favorecer la expresión de ARNm de

la IL-10. Esta información parece mostrar que los mecanismos por los cuales ambas terapias aumentan la disponibilidad de la IL-10 están relacionados con el sistema inmunológico.

El mecanismo por el cual el valsartán aumenta la disponibilidad del ARNm de la IL-10 queda por ser dilucidado, sin embargo, se podría sugerir una relación con el receptor AT_2 presente en endotelio y células inmunitarias. Altara & Didion (2016) encontraron que la polarización del perfil inflamatorio TH17 puede estar mediado por la actividad del receptor AT_2 , lo que resultaría en un papel proinflamatorio en ese caso. Sin embargo, de acuerdo con los resultados encontrados en nuestro estudio el receptor AT_2 podría asociarse con un efecto antiinflamatorio al ser activado por Ang II. Ya que se ha observado que pacientes hipertensos tienden a expresar en mayor cantidad del receptor AT_2 como mecanismo compensatorio a la sobreactividad del receptor AT_1 (Romero-Nava, J. E. Rodríguez, & Reséndiz, 2015). Se podría sugerir que al bloquear al receptor AT_1 se podría desplazar la unión de Ang II hacia el receptor AT_2 y desencadenar efectos antiinflamatorios dependientes de IL-10. La unión de Ang II al receptor AT_2 y el bloqueo del receptor AT_1 podría desencadenar cambios en el microambiente inflamatorio de la aorta y el resto de los vasos sanguíneos, reduciendo el estrés oxidativo y mejorando la dilatación dependiente de NO, por lo que permitiría la polarización de linfocitos T, macrófagos, mastocitos y otras células inflamatorias locales en aorta y de aquellas células infiltrantes hacia perfiles antiinflamatorios productores de IL-10 (Kaschina & Namsolleck P & Unger, 2017).

Cambios similares a lo que ocurren en sistema nervioso central (SNC) durante la neuroinflamación, donde la microglía presenta plasticidad similar (Nakagawa, 2014).

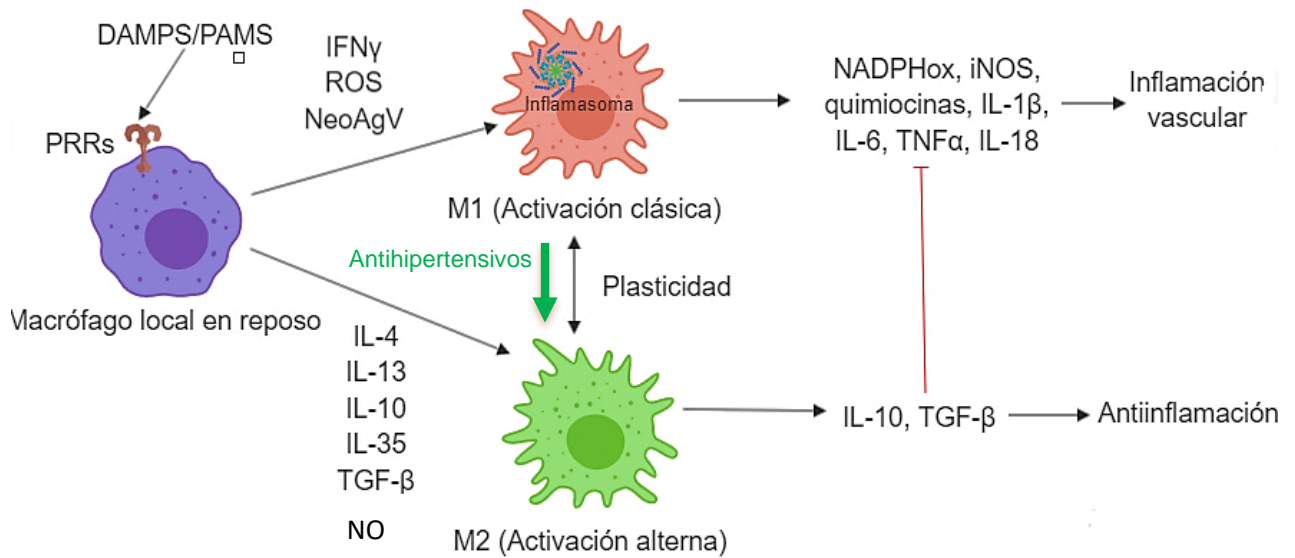


Figura 34. Polarización de células inflamatorias locales en vasos sanguíneos.

Contrariamente, estos efectos no fueron observados en la combinación con nebivolol, la suma de esta información indica que el nebivolol por si solo y en combinación con Valsartán carece de actividad moduladora sobre el eje de IL-10. La combinación N-V no modificó la expresión del ARNm de la IL-10 que si fue observada con valsartán. Albuquerque, Nihei, & Cardillo, (2010) indican que la terapia prolongada y a corto plazo con enalapril favorece un aumento en los niveles de IL-10 en bazo, por lo que posee una importante actividad antiinflamatoria y que además reduce de forma significativa los niveles de IL-6.

En los hallazgos de Albuquerque, Saxena, Adams, & Boivin, (2008) se encontró una relación con captopril y la disminución la expresión de citocinas de perfil TH2, incluyendo las dos isoformas del factor de crecimiento transformante beta; TGF- β 1 y TGF- β 2 e IL-10, disminuyendo el riesgo de fibrosis, pero sin alterar la producción de autoanticuerpos.

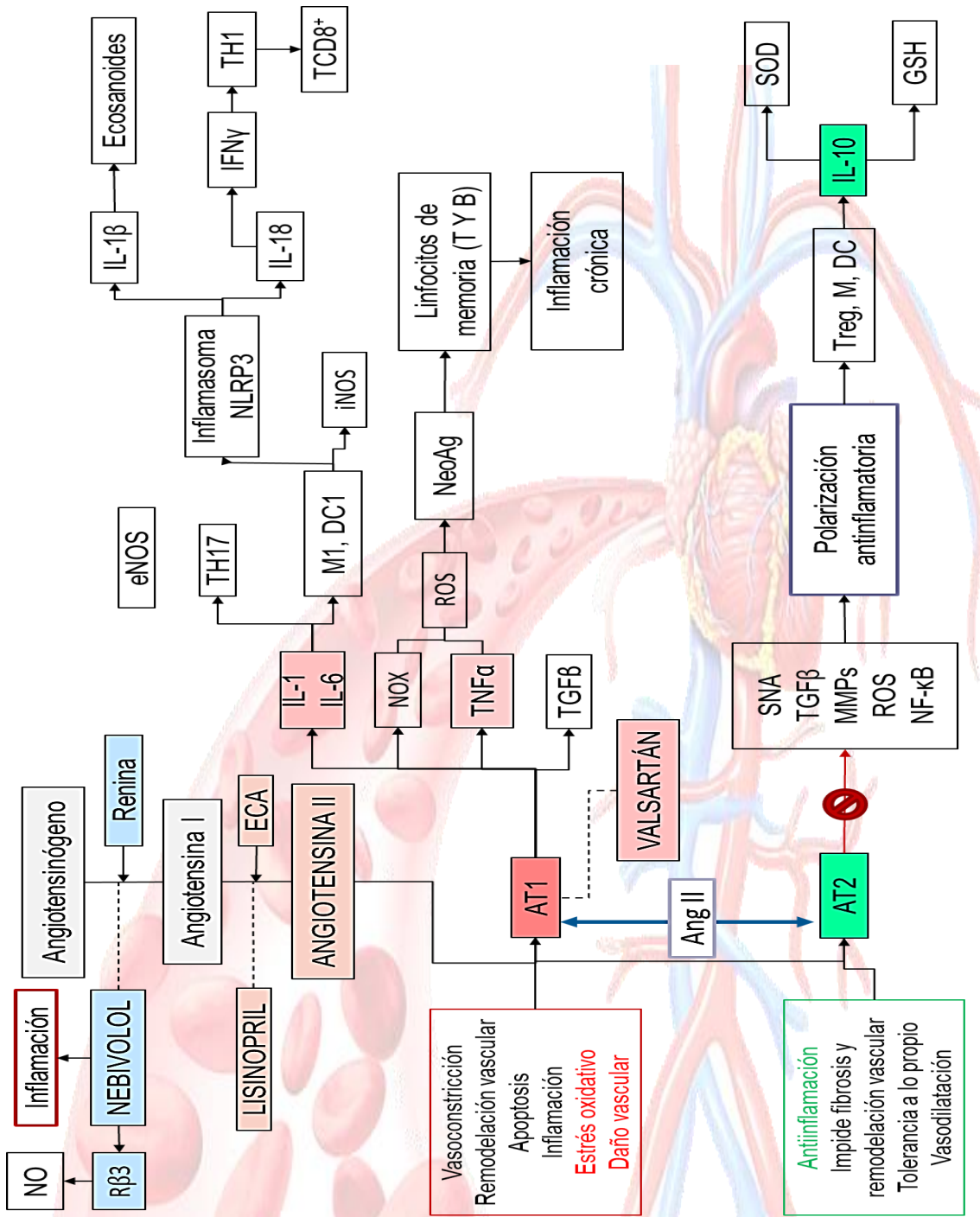
Nuestros resultados muestran que el lisinopril en combinación con nebivolol, pero no en monoterapia, aumenta la expresión de IL-10 en aorta. El mecanismo queda por ser dilucidado.

Los resultados obtenidos por Gage, Fonarow, Hamilton, & Widawski, (2004) indican que los β B podrían modular un balance hacia el perfil TH2, es decir que promueven la producción de IL-10, entre otras citocinas de este perfil. En este estudio no se observó que existieran cambios en la expresión de ARNm de la IL-10 por nebivolol en monoterapia, pero si en combinación con lisinopril. En el sistema inmune solo se han identificado receptores β -adrenérgicos en linfocitos T inmaduros y posteriormente en el perfil TH1, y se ha identificado

que la estimulación por noradrenalina induce la diferenciación del perfil TH1, por lo que los βB parecen disminuir la diferenciación a TH1 y polarizar al perfil TH2 (Gage, Fonarow, Hamilton, & Widawski, 2004). El lisinopril por su lado al ser un inhibidor directo de la ECA, tal como el captopril y enalapril, podría poseer efectos similares a estos y estimular la expresión de IL-10.

El efecto de suma entre nebivolol y lisinopril va más allá de los niveles de PA y se asocia a un efecto directo sobre el SI, donde la combinación promueve la expresión de mayores cantidades de IL-10 con respecto a valsartán en monoterapia, también es posible que los mecanismos alternos activados con la combinación estén asociados con el aumento de esta citocina antiinflamatoria, puesto que estos efectos no se observaron con nebivolol ni lisinopril en monoterapias. Como se indicó anteriormente algunos estudios señalan a otros βB como el nebivolol podría asociarse también con efectos proinflamatorios, aun así por su actividad sobre el receptor β_3 aumenta la disponibilidad de IL-10, por otro lado su uso en monoterapia podría no inducir suficiente IL-10 para contrarrestar el eje inflamatorio IL-6-TNF α , de la misma forma el lisinopril no podría mostrar el efecto suficiente para aumentar la IL-10, pero en suma estimulan mutuamente la producción de esta citocina (Andrzejczak, Górska, & Czarnecka, 2006). El aumento de IL-10 por acción del nebivolol al estar en combinación podría aminorar los efectos perjudiciales asociados a otros βB en uso crónico.

A continuación, se muestra una propuesta de cómo se relacionan los principales biomarcadores asociados al proceso inflamatorio durante la HTA con el SRAA. Se muestran las vías de señalización donde participan los biomarcadores de la HTA y las vías de acción de los fármacos empleados durante la fase de inducción.



Ramírez M, DA (2019)

Biomarcadores de la hipertensión arterial.

Se muestra la relación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona estrechamente relacionado con el sistema inmune y los eventos que dan lugar al desbalance inflamatorio en la vasculatura.

Inhibición/bloqueo -----

Desplazamiento ↔

11. Conclusiones

Se logró determinar los valores de PAS, PAD y FC pretratamiento y después del tratamiento con lo que se demostró la efectividad de las terapias farmacológicas aunque contrariamente a la hipótesis la determinación de los niveles séricos de IL-6 y TNF α mediante la técnica de ELISA en suero mostro que durante los primeros 15 días de tratamiento las terapias farmacológicas individuales o en combinación con Lisinopril, valsartán, nebivolol, nebivolol-valsartán y nebivolol-lisinopril carecen de un efecto regulatorio sobre IL-6 y TNF α , por lo que estudios a mayor tiempo de tratamiento son requeridos.

Se logró obtener la aorta torácica y cuantificar la expresión relativa del ARNm de la IL-10 en aorta como reflejo del eje antiinflamatorio, solo la terapia con valsartán y la combinación N-L mostraron aumento importante en la expresión de IL-10, demostrando que a 15 días solo estos fármacos poseen efectos regulatorios sobre esta citocina.

Los hallazgos encontrados y la literatura recabada permiten concluir que no todas las terapias farmacológicas poseen un efecto benéfico o sencillamente no actúan sobre la regulación inflamatoria en la HTA, aun cuando todos logren los valores de presión arterial recomendados por la OMS o la ESC, también se encontró que, aunque las terapias como V y N-L parecen tener efectos benéficos es posible que aumenten la expresión de otros mecanismos inflamatorios y profibróticos. Estos efectos parecen estar relacionados con el tiempo de tratamiento y la combinación de mecanismos alternos que cada fármaco posee, que pueden verse alteradas o reprimidas en combinación o en tratamiento individual. Se concluye que la terapia de combinación BB-IECA muestra el mayor efecto sobre las citocinas evaluadas y probablemente reduzca los efectos proinflamatorios asociados a los BB.

Por último, el efecto de suma entre terapias fue visible solo en N-L, por lo que no se recomiendan realizar combinaciones que ejerzan efectos sobre el mismo mecanismo presor o estrechamente relacionados.

Perspectivas

- Estudios con mayor tiempo de tratamiento requieren ser realizados para confirmar la falta de actividad moduladora del Nebivolol sobre IL-6 y TNF α .
- Se requiere estudiar si la reactividad vascular incrementa más allá de los valores encontrados en SHR en tratamientos prolongados con Nebivolol y de ser así se podría asociar con la reducción en los niveles de NO y la estimulación del eje proinflamatorio IL-6 / IL-17 por parte de esta terapia y otros $\beta\beta$.
- Se requiere estudiar los mecanismos detrás de la actividad antiinflamatoria y la función del receptor AT₂ en la regulación antiinflamatoria durante la HTA.
- Este estudio es solo indicativo y requiere de evaluar una población mayor, mayores tiempos de tratamiento y asociar los niveles de expresión génica de las citocinas con su respectiva proteína en suero.
- Se debe comprobar si el antagonismo del receptor AT₁ genera una actividad antiinflamatoria dependiente de IL-10.

12. Referencias

1. Abul, A. K., Lichman, A. H., & Pillai, S. (2018). *Inmunología Celular y Molecular*. México, D.F: ELSEVIER.
2. Akdis, M., Burgler, S., & Cramer, R. (2010). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 701-721.
3. Albuquerque, D., Nihei, J., & Cardillo, F. &. (2010). The ACE inhibitors enalapril and captopril modulate cytokine responses in Balb/c and C57Bl/6 normal mice and increase CD4+CD103+CD25negative splenic T cell numbers. *Cellular Immunology*, 92–97.
4. Albuquerque, D., Saxena, V., Adams, D., & Boivin, G. (2008). An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF- β 1 and TGF- β 2 isoforms in murine lupus nephritis. *Author manuscript*, 846–859.

5. Altara, R., & Didion, S. &. (2016). Conflicting mechanisms of AT2 cardioprotection revealed. *Cardiovascular Research*, 426-428.
6. Amatya, N., Garg, A. V., & Gaffen, S. L. (2013). IL-17 Signaling: The Yin and the Yang. *Trends in Immunology*, 477-485.
7. Andreadis, E. A. (2016). *Hypertension and Cardiovascular Disease*. Athens: Springer International Publishing.
8. Andrzejczak, D., Górska, D., & Czarnecka, E. (2006). Influence of amlodipine and atenolol on lipopolysaccharide (LPS)-induced serum concentrations of TNF- α , IL-1b, IL-6 in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Pharmacological Reports*, 711-719.
9. Andrzejczak, D., Górska, D., & Czarnecka, E. (2007). Influence of enalapril, quinapril, and losartan on lipopolysaccharide (LPS)-induced serum concentrations of TNF- α , IL-1b, IL-6 in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Pharmacological Reports*, 437-446.
10. Attaf, M., Legut, M., & Sewell, A. K. (2015). The T cell antigen receptor: the Swiss army knife of the immune. *The Journal of Translational Immunology*, 1-18.
11. Barber, R. D., Harmer, D. W., Coleman, R. A., & Clark, B. J. (2005). GAPDH as a housekeeping gene: analysis of GAPDH mRNA expression in a panel of 72 human tissues. *Physiological Genomics*, 389–395.
12. Becerra, A., & Rojas, M. (2017). Endothelial fibrosis induced by suppressed STAT3 expression mediated by signaling involving the TGF- β 1/ALK5/Smad pathway. *Laboratory Investigation*, 1033-1046.
13. Bendich, A., & Belisle, E. &. (1981). Immune system modulation and its effect on the blood pressure of the spontaneously hypertensive male and female rat. *Biochem Biophys Res Commun*, R459–R467.
14. Benge, C. &. (2012). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of valsartan in the post-myocardial infarction population. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 1469-1482.
15. Bescós, E. C. (s.a). *Hipertensión Arterial*. Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

16. Butler, M. G. (2010). PEDIATRIC HYPERTENSION: GENETICS OF HYPERTENSION. *J Med Liban*, 175-178.
17. Caillon, A., & Schiffrin, E. L. (2016). Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Springer Science*.
18. Cardoso, P. R.-G., Matias, K. A., & Dantas, A. T. (2018). Losartan, but not Enalapril and Valsartan, Inhibits the Expression of IFN- γ , IL-6, IL-17F and IL-22 in PBMCs from Rheumatoid Arthritis Patients. *The Open Rheumatology Journal*, 160-170.
19. Chopra, S., & Chris Baby. (2011). Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 281-288.
20. Circulation, T. C. (s.f). *opentextbc*. Obtenido de <http://normasapa.com/como-citar-referenciar-formato-apa-sin-tener-toda-la-informacion-disponible/>
21. Ciuceis, C. D., Rossini, C., & Boria, E. L. (2014). Immune Mechanisms in Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 227-234.
22. Coats A, & S, J. (2017). Protective effects of nebivolol from oxidative stress to prevent hypertension-related target organ damage. *Journal of Human Hypertension*, 376-381.
23. Das, S., & Khader, S. (2018). Yin and yang of interleukin-17 in host immunity to infection. *F1000Research*.
24. Devalliére, J., & Charreau, B. (2011). The adaptor Lnk (SH2B3): An emerging regulator in vascular cells and a link between immune and inflammatory signaling. *Biochemical Pharmacology*, 1391–1402.
25. DuPage, M. &. (2016). Harnessing the plasticity of CD4+ T cells to treat immune-mediated disease. *Nature Immunology*, 149-163.
26. Dzielak, D. (1991). Immune mechanisms in experimental and essential hypertension. *Am J Physiol*, R459–R467.
27. EL, S. (2013). The immune system: role in hypertension. *Can J Cardiol*, 543-548.
28. ESC. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 3021–3104.

29. Feldman, R. D., Hussain, Y., & Kuyper, L. (2015). Intraclass Differences Among Antihypertensive Drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 333-352.
30. Fongemie, J. &.-G. (2015). A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Springer International*, 1349–1371.
31. Gage, J., Fonarow, G., Hamilton, M., & Widawski, M. (2004). Beta Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Is Associated with Decreased Th1/Th2 Cytokine Ratios and Inflammatory Cytokine Production in Patients with Chronic Heart Failure. *Neuroimmunomodulation*, 173–180.
32. Gagea, J. R., Fonarow, G., & Hamilton, M. (2004). Beta Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Is Associated with Decreased Th1/Th2 Cytokine Ratios and Inflammatory Cytokine Production in Patients with Chronic Heart Failure. *Neuroimmunomodulation*, 173-180.
33. Galvañ, V. G., Giner, M. J., & Giner, M. J. (2004). Tratamiento farmacológico combinado en el manejo de la hipertensión arterial crónica esencial. *SHR revisiones*, 139-157.
34. Gasser, T. C. (2017). Aorta. En Y. Payan, & J. Ohayon, *Biomechanics of Living Organs* (págs. 169-191). Academic Press.
35. Ghazi, L., & Drawz, P. (2017). Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy. *F1000Research*.
36. Ghazi, L., & Drawz, P. (2017). Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy [version 1; referees: 3 approved]. *F1000Research*.
37. Giles, T. D., Cockcroft, J. R., & Pitt, B. (2017). Rationale for nebivolol/valsartan combination for hypertension: review of preclinical and clinical data. *Journal of Hypertension*, 1758-1767.
38. Ginhoux, F., & Jung, S. (2014). Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 392-404.

39. Górska, D., Dudarewicz, M., & Czarnecka, E. (2010). Does nebivolol influence serum concentrations of proinflammatory cytokines in hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats? *Pharmacological Reports*, 86-94.
40. Guerrero G, C. &. (2018). Combination therapy in the treatment of hypertension. *DRUGS IN CONTEXT*.
41. Harrison, D. G., & Bernstein, K. E. (2018). Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. *Elsevier*, 60-69.
42. Hicuchi, S., Ohtsu, H., & Suzuki, H. (2007). Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clinical Science*, 417-428.
43. Hsieh, H. L., & Yang, C.-M. (2013). Role of Redox Signaling in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases. *Hindawi Publishing Corporation*.
44. Hussain, M., Saeed, M., & Majeed B, M. (2017). Nebivolol Attenuates Neutrophil Lymphocyte Ratio: A Marker of Subclinical Inflammation in Hypertensive Patients. *International Journal of Hypertension*.
45. Hussain, M., Saeed, M., & Zafar, M. (2017). Nebivolol Attenuates Neutrophil Lymphocyte Ratio: A Marker of Subclinical Inflammation in Hypertensive Patients. *International Journal of Hypertension*.
46. Ibarra, C., & Velasquillo, C. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Medigraphic*, 70-78.
47. IQB. (14 de Enero de 2010). *Vademecum*. Obtenido de Instituto de Química Biológica: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/n009.htm>
48. IQB. (20 de Abril de 2011). *Vademecum*. Obtenido de Instituto de Química Biológica: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/l023.htm>
49. IQB. (15 de Septiembre de 2013). *Vademecum*. Obtenido de Instituto de Química Biológica: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/v003.htm>
50. Ito, Y., Pagano, P. J., & Tornheim, K. (1996). Oxidative stress increases glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mRNA levels in isolated rabbit aorta. *American Physiology Society*, H81-H87.

51. Jo, E. K., Kim, J. K., Shin, D.-M., & Sasakawa, C. (2016). Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & Molecular Immunology*, 148-159.
52. Kalra, S., Kalra, B., & Agrawal, N. (2010). Combination therapy in hypertension: An update. *Diabetology & Metabolic Syndrome*.
53. Kaschina, E., & Namsolleck P & Unger, T. (2017). AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases. *Pharmacological Research*.
54. Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2016). *Farmacología básica y clínica*. México D.F: McGraw-Hill.
55. Khatib, O. M., & El-Guindy, M. (2005). Clinical guidelines for the management of hypertension. *World Health Organization*.
56. Kim, B. E. (2016). *Ganong: Fisiología Médica*. México, D.F.: McGraw-Hill.
57. Lima, V., Zemse, S., & Chiaoc, C. (2016). Interleukin-10 limits increased blood pressure and vascular RhoA/Rho-kinase signaling in angiotensin II-infused mice. *Life Sciences*, 137-143.
58. Marieb, E. N. (2008). *Anatomía y Fisiología Humana*. Madrid: PEARSON EDUCACIÓN.
59. McMaster, W. G., Kirabo, A., & Madhur, M. S. (2015). Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circulation Research*.
60. Mérida, A. C., & Francisco Javier León Hernández. (2004). Regulación normal de la presión arterial sistémica. *Revista Mexicana de Cardiología*, 30-41.
61. Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2009). *Inmunología de Janeway*. México, D.F.: McGraw-Hill.
62. Nakagawa, Y. &. (2014). Role of Microglial M1/M2 Polarization in Relapse and Remission of Psychiatric Disorders and Diseases. *Pharmaceuticals*, 1028-1048.
63. Niimi, R., Nakamura, A., & Yanagawa, Y. (2002). Suppression of Endotoxin-Induced Renal Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-6 mRNA by Renin-Angiotensin System Inhibitors. *Japanese Journal of Pharmacology*, 139-145.

64. Nishikimi T, K. K. (2011). Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of Cardiology*, 131-140.
65. Nonato, I. C., Barrera, L. H., & Tobías, A. P. (2016). Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo Ensanut MC 2016. *Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública*.
66. Norlander, A. E., Madhur, M. S., & Harrison, D. G. (2017). The immunology of hypertension. *The Journal of Experimental Medicine*, 21-33.
67. Nosalski, R., McGinnigle, E., & Siedlinski, M. (2017). Novel Immune Mechanisms in Hypertension and Cardiovascular Risk. *Hypertension*.
68. O'Bryan, M. K., Gerdprasert, O., & J, D. (2005). Cytokine profiles in the testes of rats treated with lipopolysaccharide reveal localized suppression of inflammatory responses. *American Journal of Physiology*, R1744–R1755,.
69. Ogura S, L. R. (2016). Vascular Inflammation and Hypertension. *Austin Journal of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis*.
70. OMS. (2005). *Clinical guidelines for the management of hypertension*. Cairo: Metropol.
71. Oparil, S., Maria Czarina Acelajado, & George L. Bakris. (2018). Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*.
72. Oswald, N. (Mayo de 2017). Obtenido de BiteSizeBio: <https://bitesizebio.com/24581/what-is-a-ct-value/>
73. Owen A, J. (2014). *Kuby Inmunología*. México D.F: McGraw-Hill.
74. Pandit, K., & Mukhopadhyay, P. (2011). Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use . *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 345-353.
75. Panth, N., Paudel, K. R., & Parajuli, K. (2016). Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. *Hindawi Publishing Corporation*.
76. Rodak, B. F., & George A. Fritsma . (2014). *Hematología: Fundamentos y Aplicaciones Clínicas*. México.D.F.: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA.
77. Rojas, M.-W. (2015). *Inmunología de Rojas*. Medellín: Fondo Editorial.

78. Romero-Nava, R., J. E. Rodriguez, A. A., & Reséndiz, A. (2015). Changes in protein and gene expression of angiotensin II receptors (AT1 and AT2) in aorta of diabetic and hypertensive rats. *Clinical and Experimental Hypertension*.
79. Rosas Peralta, M., Piñón, S. P., & Sánchez, G. B. (2016). Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México. *Instituto Mexicano del Seguro Social*.
80. Rosenblum, M. D., Remedios, K. A., & Abbas, A. K. (2015). Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of Clinical Investigation*, 2228-2233.
81. Sahana, G. N., & Sarala, N. &. (2011). Nebivolol - pharmacological aspects. *International Journal of Biological & Medical Research*, 577-580.
82. Saraiva, M. &. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature Immunology*, 170-181.
83. Schiffrin, E. L. (2014). Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clinical Science*, 267-274.
84. Schindler, R., Dinarello, C. A., & Koch, K.-M. (1995). Angiotensin-converting-enzyme inhibitors suppress synthesis of tumour necrosis factor and interleukin 1 by human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine*, 526-533.
85. Siddiqui, N., Husain, A., & Chaudhry, L. (2011). Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12-19.
86. Silver, R., & Curley, J. P. (2013). Mast cells on the mind: new insights and opportunities. *Trends in Neurosciences*.
87. Solak, Y., Asfar, B., & Vaziri, N. D. (2016). Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Nature Hypertension Research*, 567-573.
88. Sullivan, D. (10 de Enero de 2018). *MedicalNewsToday*. Obtenido de <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320565.php>
89. T, N., & Kuwahara K. (2011). Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of Cardiology*, 131-140.
90. Taverne, Y. J., Bogers, J. J., & Dirk J. Duncker. (2013). Reactive Oxygen Species and the Cardiovascular System. *Hindawi Publishing Corporation*.

91. Toblli, J., DiGennaro, F., & Giani, J. &. (2012). Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vascular Health and Risk Management*, 151-160.
92. Tortora, G. J., & Bryan Derrickson. (2013). *Principios de Anatomía y Fisiología*. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana.
93. Tresguerres, J. A. (2010). *Fisiología Humana*. Madrid: McGRAW-HILL INTERAMERICANA DE ESPAÑA,.
94. Tuñón, J., & Ruiz-Ortega, M. (2007). Efectos pleiotrópicos de telmisartán en el paciente diabético. *Revista Española de Cardiología*, 23-30.
95. Wadei, H. M., & Textor, S. C. (2012). The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nature Reviews Nephrology*, 602–609.
96. Weber, M. A., Jan Basile, & Stapff, M. (2012). Blood Pressure Effects of Combined b-Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Compared With the Individual Agents: A Placebo-Controlled Study With Nebivolol and Lisinopril. *Journal of the American Society of Hypertension*.
97. Weiss, R. (2006). Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. *Vascular Health and Risk Management*, 303-308.
98. Wolf, S. C., Sauter, G., & Jobst, J. (2008). Major differences in gene expression in human coronary smooth muscle cells after nebivolol or metoprolol treatment. *International Journal of Cardiology*, 4-10.
99. Zhang, J., Wang, X., & Vikash, V. (2016). ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Hindawi Publishing Corporation*.

Índice de figuras

Figura 1. Anatomía de los vasos sanguíneos.....	12
Figura 2.Ubicación anatómica de la aorta y sus partes.....	13
Figura 3.Mecanismos que regulan la presión arterial.....	16
Figura 4.Ubicación de la arteria carótida, cuerpo y seno carotídeo.....	19
Figura 5. Componentes del sistema barorreceptor.....	20

Figura 6. Papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la presión sanguínea.	23
Figura 7. Efectos de la angiotensina II sobre sus receptores AT1 y AT2.	24
Figura 8. Efectos de los péptidos natriuréticos en la regulación de la presión arterial.	26
Figura 9. Efectos del óxido nítrico sobre el músculo liso en los vasos sanguíneos, bajo la influencia de sustancias vasoconstrictoras.	27
Figura 10. Valores de referencia para la presión arterial sistémica en el humano.	29
Figura 11. Estadios de la presión arterial sistémica.	30
Figura 12. Prevalencia de hipertensión arterial por grupos etarios.	31
Figura 13. Células que conforman el sistema inmunitario.	34
Figura 14. Inmunidad innata y adaptativa.	35
Figura 15. Tipos de inmunidad adaptativa.	36
Figura 16. Perfiles de citocinas producidas por las subclases de linfocitos T cooperadores (TH).	41
Figura 17. Células inmunológicas que tienen un papel crítico en la HTA.	42
Figura 18. Reacciones de formación del anión superóxido.	48
Figura 19. Metabolismo de las ROS.	49
Figura 21. Producción de ROS y señalización vascular.	53
Figura 22. Eventos asociados a la activación del inflammasoma NLRP3 en HTA.	56
Figura 23. Participación de la inmunidad en la HTA.	57
Figura 24. Metabolismo de eicosanoides y sus efectos sobre los vasos sanguíneos.	60
Figura 25. Resumen de los eventos inflamatorios asociados a la HTA.	60
Figura 26. Reacción catalizada por la enzima NOS.	65
Figura 27. Mecanismo de acción del Nebivolol sobre receptores beta adrenérgicos.	66
Figura 28. Resultados obtenidos del análisis in-silico en primer BLAST®.	75
Figura 29. Curva de amplificación de IL-10.	76
Figura 30. Curva estándar para IL-6.	79
Figura 31. Curva estándar para TNFα.	79
Figura 32. Fundamento de la determinación por ELISA sándwich.	80
Figura 33. Asociación de proteína adaptadora Lnk (SH2B) en las enfermedades autoinmunes.	91
Figura 34. Polarización de células inflamatorias locales en vasos sanguíneos.	97
Índice de gráficas	
Gráfica 1. Valores promedio de presión arterial sistólica después 15 días de tratamiento farmacológico (*P<0.05 vs T, °P<0,05 vs C).	84

Gráfica 2. Valores promedio de presión arterial diastólica después 15 días de tratamiento farmacológico (*P<0,05 vs T, °P<0.05 vs C).	85
Gráfica 3. Valores promedio de frecuencia cardiaca después 15 días de tratamiento farmacológico (ANOVA= ns).	86
Gráfica 4. Niveles séricos de IL-6 tras 15 días de tratamiento farmacológico (ANOVA= ns). .	87
Gráfica 5. Niveles séricos de TNFα tras 15 días de tratamiento farmacológico (ANOVA=ns).	88
Gráfica 6. Expresión relativa de IL-10 en aorta de rata SHR durante tratamiento farmacológico por 15 días (°P<0.05 vs N, N-V, C., #P<0.05 vs todos los grupos).	89

Índice de tablas

Tabla 1. Comandos de uso del programa para toma de presión arterial SIEVART1.	72
Tabla 2. Valores promedio \pm error estándar de PAS, PAD y FC en los grupos con tratamiento farmacológico.	83
Tabla 3. Disminución de la presión arterial por el tratamiento farmacológico.	83
Tabla 4. Concentración promedio de IL-6 (pg/mL) \pm EE, al final del tratamiento.	87
Tabla 5. Concentración promedio de TNFα (pg/mL) \pm EE, al final del tratamiento.	88
Tabla 6. Expresión relativa de IL-10 \pm EE, al final del tratamiento.	89