



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“Determinación del efecto antihipertensivo y la reactividad vascular a Angiotensina II y Bradicinina en rata SHR tratada con propranolol-captopril y propranolol-losartán.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN:

CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA

PRESENTA:

DIEGO LEZAMA MARTÍNEZ

DIRECTORES DE TESIS

**DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR
DR. IGNACIO VALENCIA HERNÁNDEZ**



MÉXICO, D.F.

2015

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo en mis estudios, por darme un ambiente adecuado para mi desarrollo, por el consejo y apoyo en mis decisiones.

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar por brindarme su apoyo y el de la FES-Cuautitlán, por todas sus enseñanzas, pláticas, amabilidad y tiempo, que me permitieron valorar este proyecto y darlo a conocer, además de ayudarme a mejorar mi comunicación y forma de expresión.

Al Dr. Ignacio Valencia Hernández por su constante apoyo como tutor y profesor a lo largo de la maestría mejorando mi rendimiento como alumno y tesista, además de las correcciones y evaluaciones que mejoraron este trabajo.

A la Dra. Jazmín Flores Monroy por la orientación sobre técnicas, formatos y reactivos, además de las pláticas que me ofrecían nuevos puntos de vista y me divertían mucho.

A la Dra. María del Carmen Castillo Hernández y al Dr. Santiago Villafaña Rauda por sus puntos de vista y cuestiones que permitieron integrar y enfocar este proyecto.

Al ESM-IPN por abrirme las puertas para estudiar un posgrado y hacer de mi estancia algo interesante y enriquecedor.

Al CONACYT por su apoyo durante mis estudios de maestría que permitieron la realización de este proyecto.

A Nayeli y Verenice por su amistad y compañía a lo largo de la maestría, la cual fue más entretenida a su lado. Por todos los momentos divertidos y las muchas experiencias que pasamos les agradezco.

A Luis por ayudarme a repasar muchos temas y por todas las conversaciones en el laboratorio, a Cynthia por siempre estar ahí para reír un rato, a Raúl por los consejos y las charlas tan amenas, a Fany por contarme tantas historias interesantes, a Rafa por hacer más divertida la estancia en el laboratorio.

ÍNDICE GENERAL

PÁGINA

Abreviaturas	I
1.0 INTRODUCCIÓN	1
2.0 MARCO TEÓRICO	3
2.1 Sistema Renina Angiotensina.....	3
2.1.1 SRA y la presión arterial.....	3
2.1.2 Péptidos.....	5
2.1.3 Enzimas convertidoras de angiotensina.....	8
2.1.4 Receptores de Angiotensina II.....	11
2.2 Sistema Cinina Calicreína.....	14
2.2.1 Cininógeno y calicreína.....	14
2.2.3 Bradicinina.....	15
2.2.4 Receptores de Bradicinina.....	16
2.3 Hipertensión Arterial.....	17
2.3.1 Clasificación.....	17
2.3.2 Etiología.....	19
2.3.3 Epidemiología.....	25
2.3.4 Síntomas y diagnóstico.....	27
2.3.5 Tratamiento no farmacológico.....	28
2.4 Antihipertensivos.....	29
2.4.1 Inhibidores de la renina.....	29
2.4.2 Beta bloqueadores.....	29
2.4.3 Diuréticos.....	31
2.4.4 Bloqueadores del canal de calcio.....	31
2.4.5 Vasodilatadores.....	32.
2.4.6 Antagonistas del receptor AT1.....	32
2.4.7 Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina.....	33
2.4.8 Recomendaciones según la NOM-030-SSA2.....	36
2.4.9 Politerapias y combinación de fármacos.....	37

3.0 JUSTIFICACIÓN	39
4.0 HIPÓTESIS	40
5.0 OBJETIVOS	40
5.1 Objetivo general.....	40
5.2 Objetivos específicos.....	40
6.0 METODOLOGÍA	41
6.1 Animales.....	41
6.2 Medición de la presión arterial.....	42
6.3 Determinación de la reactividad vascular.....	42
6.4 Evaluación de la expresión del RNAm.....	
6.5 Valoración de citocinas por técnica de ELISA.....	
6.4 Análisis estadístico.....	43
6.5 Diseño experimental.....	43
Índice de Figuras	68
Índice de Tablas	68
Índice de Gráficas	69

Abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADRB	Receptor beta adrenérgico
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
ARAII	Antagonistas del receptor de Angiotensina II
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero
AT₁	Receptor tipo 1 de la Angiotensina II
AT₂	Receptor tipo 2 de la Angiotensina II
BK	Bradicinina
B₁	Receptor de Bradicinina 1
B₂	Receptor de Bradicinina 2
Ca²⁺	Ion Calcio
CO₂	Dióxido de Carbono
dNTP's	Dinucleótidos Trifosfatados
DEPC	Dietil Pirocarbonato
ECA	Enzima convertidora de la Angiotensina
ECA2	Enzima convertidora de la Angiotensina II
ERK1/2	Cinasas reguladas por señales ½
FC	Frecuencia cardiaca
GAPDH	Gliceraldehído-6-fosfato deshidrogenasa
GPI	Glucosil Fosfatidil Inositol
HTA	Hipertensión Arterial

IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IM	Infarto al miocardio
JNK	Cinasas c-Jun N-Terminal
K⁺	Ion Potasio
MAPKs	Proteín-Cinasas activadas por mitógenos
MgSO₄	Sulfato de Magnesio
Na⁺	Ion Sodio
NF- κB	Factor Nuclear κB
NO	Óxido Nítrico
PA	Presión arterial
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
PCR	Reacción en cadena de la Polimerasa
PKC	Proteína Cinasa C
RPR	Receptor para Prorenina
SHR	Rata espontáneamente hipertensa
SMC	Células de músculo liso
SRA	Sistema Renina Angiotensina

RESUMEN

En la hipertensión, el tratamiento combinado se utiliza con frecuencia para obtener un mejor efecto terapéutico y reducir los efectos adversos. Una combinación eficaz es la de los inhibidores del sistema renina-angiotensina y los β -bloqueantes. Aunque ya se conocen los mecanismos de acción de cada fármaco, el mecanismo antihipertensivo es más complejo y, por tanto, el mecanismo de tratamiento combinado no está claro. En concreto, no se ha estudiado el efecto de los tratamientos de IECA o ARA con β -bloqueantes sobre la reactividad de la angiotensina II y la bradicinina. Por esta razón, se evaluó la interacción entre propranolol y captopril o losartán sobre la reactividad vascular a la bradiquinina y la angiotensina II en la rata SHR. Se realizaron curvas de concentración-respuesta a la angiotensina II y a la bradicinina tras el tratamiento de las ratas SHR con propranolol-captopril o propranolol-losartán utilizando anillos aórticos de rata. Mientras que el losartán o el captopril con el propranolol potenciaron el efecto de vasodilatación inducido por la bradicinina, la interacción propranolol-losartán disminuyó la vasoconstricción inducida por la angiotensina II. Además, las combinaciones no redujeron significativamente la frecuencia cardíaca. Estos resultados sugieren que el tratamiento combinado disminuyó la presión arterial hasta valores normotensivos y mostró un menor efecto de la angiotensina II y un mayor efecto de la bradicinina que la monoterapia, lo que podría contribuir al efecto antihipertensivo.

Abstract

In hypertension, the combination therapy is frequently used to obtain a better therapeutic effect and reduce adverse effects. One effective combination is with renin-angiotensin system inhibitors and β -blockers. Although the mechanisms of action of each drug are already known, the antihypertensive mechanism is more complex and therefore the combined treatment mechanism is unclear. Specifically, the effect of the treatments of ACEi or ARA with β -blocker on the angiotensin II and bradykinin reactivity have not been studied. For this reason, we evaluated the interaction between propranolol and captopril or losartan on vascular reactivity to bradykinin and angiotensin II in SHR rat. We performed concentration-response curves to angiotensin II and bradykinin after treatment of SHR with propranolol-captopril or propranolol-losartan by using rat aortic rings. While losartan or captopril with propranolol potentiated bradykinin-induced vasodilation effect, the propranolol-losartan interaction decreased the angiotensin II-induced vasoconstriction. In addition, the combinations did not reduce the heart rate significantly. These results suggest that the combined therapy decreased blood pressure to normotensive values and showed less effect to angiotensin II and greater effect to bradykinin than monotherapy which could contribute in the antihypertensive effect.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad en México la hipertensión arterial (HTA) representa un problema de salud nacional y es considerada como una de las principales causas de morbimortalidad ya sea porque surgen casos nuevos, por desconocimiento de la enfermedad, por falta de apego al tratamiento entre otros aspectos. Por esta razón, surgen distintas investigaciones que se enfocan en su estudio y los factores a los que se asocia (INSP, 2012).

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRA) es uno de esos factores estrechamente relacionados ya que es una de las vías que se encarga de la regulación de la presión arterial y que se encuentra alterada en la HTA (Santeliz et al, 2008). Por lo tanto es importante conocer el funcionamiento de cada uno de los componentes del sistema, con la finalidad de determinar con precisión su papel en la enfermedad e identificar posibles biomarcadores que permitan su diagnóstico y evolución, así como para encontrar nuevos tratamientos o aumentar la eficacia de los ya existentes.

El sistema de las cininas-caliceína, cuyo principal péptido vasodilatador es la bradicinina, es otro de los que se encuentra involucrado en la HTA ya que participa en la modulación del SRA y en los efectos de las prostaglandinas y el óxido nítrico sobre la regulación de la hemodinamia renal y cardíaca y la presión sanguínea. La reducida actividad del sistema cinina-caliceína ha sido observada en varios casos de hipertensión tanto clínicos como experimentales (Sharma, 2009). Por ello es de interés el conocer a los receptores de bradicinina que son de tipo membranal, el B₁ que se expresa principalmente bajo condiciones patológicas y se encuentra relacionado con la inflamación, y el B₂, el cual se expresa en sistema cardiovascular y se asocia con el efecto antihipertensivo (Marketo et al, 2012).

Son muchos los tratamientos utilizados para la HTA algunos de ellos son de tipo farmacológico e involucran el uso inicial de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina seguido por antagonistas del canal calcio, diuréticos y beta bloqueadores. El uso de estos grupos de fármacos varían de acuerdo a la edad del individuo pero normalmente se administran de forma individual, aunque en los últimos años se han observado que el uso combinado presenta varios beneficios que no se observan con monoterapia. Es por eso que surge el interés de estudiar la interacción que se pudiera presentar con el tratamiento de fármacos relacionados con el sistema renina angiotensina, como el captopril o el losartán con un bloqueador β -adrenérgico sobre la reactividad vascular y la presión arterial asociados al SRA y el sistema cinina-calícrcina.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Sistema Renina Angiotensina

El Sistema Renina Angiotensina (SRA) es considerado un sistema endocrino cuyos metabolitos activos tienen una gran variedad de funciones en diferentes órganos y tejidos.

El papel fisiológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) fue originalmente esbozado por Tigerstedt y Bergman, en 1898 (Tigerstedt y Bergman, 1898), al aislar un extracto de la corteza renal del conejo que provocaba hipertensión arterial sostenida al ser administrado en forma endovenosa. De esta forma concretaron así uno de los avances más importantes de la fisiología médica. El compuesto presor, en un inicio no identificado, fue llamado renina, pero la gran cantidad de implicancias fisiopatológicas que el mismo tenía no fue vislumbrada hasta las descripciones de Goldblatt, en 1937 (Goldblatt, 1937), al estudiar la hipertensión experimental inducida por isquemia renal.

El SRA clásicamente se ha descrito como un sistema circulante con un solo punto de terminación, la generación de Angiotensina II que posee el papel más importante en la regulación de la presión sanguínea y de los fluidos, además del balance de electrolitos por unión a sus receptores (Lima et al, 2010).

2.1.1 SRAA y la Presión Arterial

Una forma de control de la presión sanguínea a más largo plazo se ejerce a través de un mecanismo renal: primero, al descender el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular por efecto de una presión arterial baja, se retiene agua y electrolitos, y por consiguiente, el volumen sanguíneo aumenta y la presión sanguínea se eleva. En segundo lugar, la disminución de la presión sanguínea en la arteriola aferente del glomérulo provoca, en las células yuxtglomerulares, la formación de renina, que a su vez desencadena la formación de angiotensina II. Esta última sustancia tiene efecto vasoconstrictor en el músculo liso arteriolar de todo el organismo, por lo que aumenta considerablemente la resistencia periférica total debido a los mecanismos representados en la figura 1.

Por otro lado, la angiotensina II provoca la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal. La aldosterona hace que los riñones retengan el ion sodio y agua, por lo que provocan que el volumen de líquido extracelular y sanguíneo aumente, y con ello la presión arterial. En el caso contrario, una presión arteriolar excesiva determina la pérdida de líquido extracelular a través del riñón, generando una disminución del volumen sanguíneo y, por tanto, de la presión arterial (Fuentes et al, 1998).

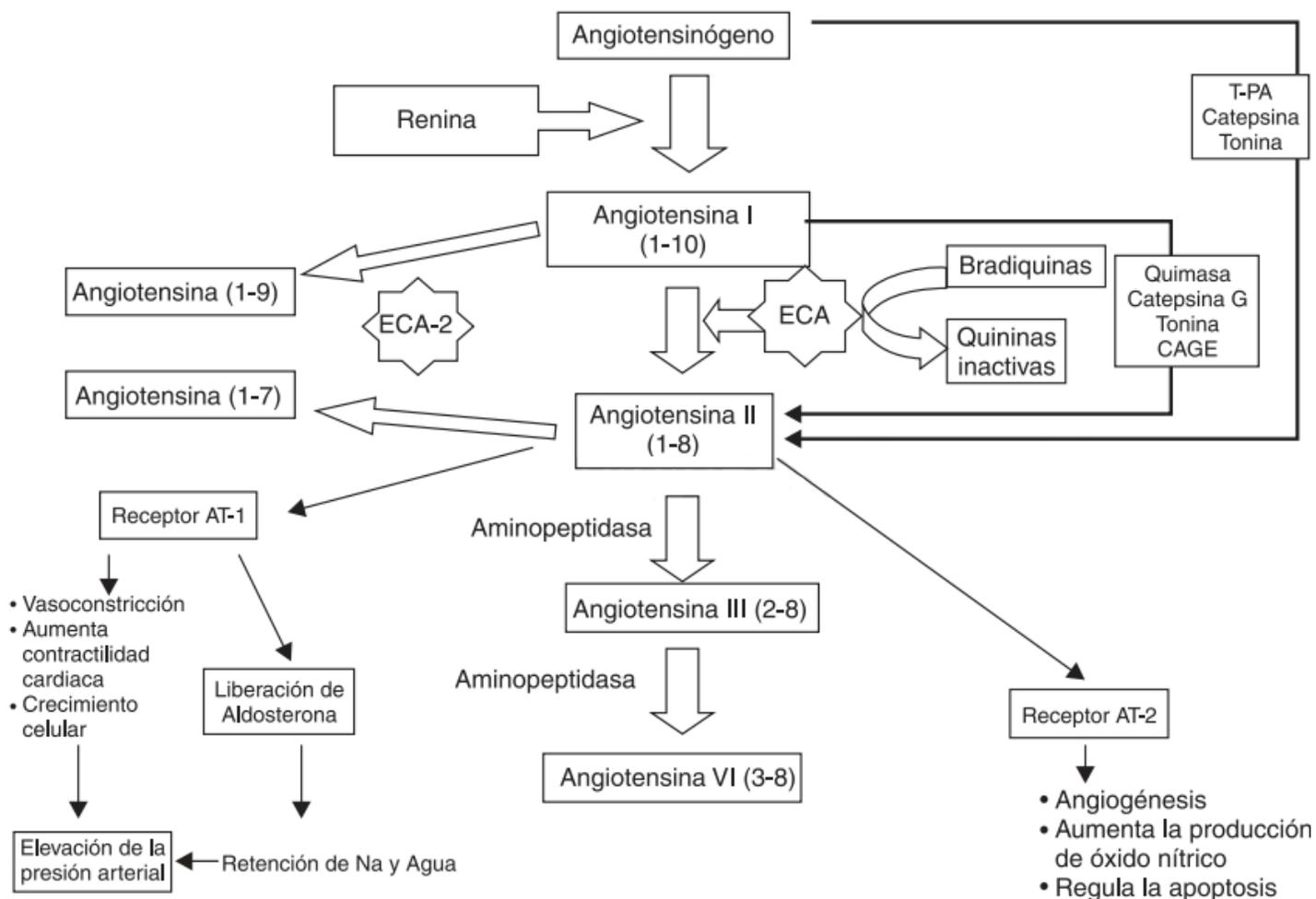


Figura 1.- Esquema General de Sistema Renina Angiotensina. (Santeliz et al, 2008).

De esta manera, el SRA puede ser visto como un sistema endocrino dual en el que las acciones vasoconstrictoras/proliferativas y las acciones vasodilatadoras/antiproliferativas son reguladas en parte por un balance entre los componentes, lo cual hace fácilmente entendible el efecto benéfico que tienen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el perfil cardiometabólico de los pacientes.

2.1.2 Péptidos

2.1.2.1 Angiotensinógeno

Es una proteína expresada en el hígado y secretada en el plasma, también conocida como Antitripsina α -1 Antiproteasa, pertenece a la familia de las Serpinas, es un miembro no inhibidor de serin-proteasas, posee un tamaño de 485 aa y un peso de 53154 Da y participa como un componente esencial del SRA (Kageyama et al, 1984).

Dentro de los genes del RAS ha sido el del angiotensinógeno (AGT) el primero y el más ampliamente estudiado, dado que existen varias observaciones compatibles con una relación directa entre el AGT y la presión arterial (Brasier y Li, 1996). Los esteroides, algunas citocinas circulantes (interleucinas, factor de necrosis tumoral-* [TNF-*]), el NF- κ B y la propia Angiotensina II, aumentan la síntesis hepática de AGT (Takase et al, 2005).

2.1.2.2 Renina

La renina es una proteasa de 40 KDa de peso molecular, sintetizada, almacenada y secretada por las células de la arteriola aferente próximas al polo vascular del glomérulo renal en íntimo contacto con la mácula densa sensible a la sal (Schnermann y Briggs, 1999). El primer producto derivado del *ARNm* de la renina es la preprorenina, la cual es procesada en el retículo endoplásmico a prorenina. La prorenina constituye el 80-90% de la renina en el plasma humano y, para convertirse en renina activa, requiere captación tisular (Hsueh y Baxter, 1991).

La prorenina es un zimógeno catalíticamente inactivo que se une al RPR e induce un incremento en la conversión catalítica de Angiotensinógeno a Ang I (Jan et al, 2007). Además, la unión de la pro-renina a su receptor genera una cascada de señales intracelulares asociadas con la activación de la proteincinasa asociada a mitógenos (MAPK), la cinasa reguladora de señales extracelulares tipo 1 y 2 (ERK 1/2) y la fosforilación de la proteína de choque térmico²⁷ (HSP27), con llevando a un aumento en la síntesis de ADN, colágeno tipo 1,

fibronectina y factor de crecimiento transformador β -1 (TGF- β 1), los cuales son conocidos como mediadores en procesos de fibrosis y remodelado en varias enfermedades. Estos descubrimientos han abierto las puertas a un nuevo grupo de medicamentos inhibidores directos de la renina (Batenburg y Jan, 2008).

La renina no tiene un efecto fisiológico directo, sino que actúa sólo sobre el angiotensinógeno, que es una 2-glicoproteína circulante producida por el hígado, para generar el decapeptido angiotensina I. La renina tiene una vida media en plasma de 10-15 min y es aclarada por el hígado (Brasier y Li, 1996).

2.1.2.3 Angiotensina II

La angiotensina I es transformada en angiotensina II (1-8), la cual es un octapéptido, por medio de la ECA. La angiotensina II fue aislada por primera vez en 1940 por Braun-Menendez y cols., en un principio fue caracterizada como un potente vasoconstrictor que incrementa la resistencia vascular periférica y en consecuencia eleva la presión arterial (Braun et al, 1940).

En situaciones de depleción del volumen extracelular la Ang II reduce la excreción renal de sodio y agua alterando la hemodinámica renal y además estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal la cual provoca mayor reabsorción hidrosalina a nivel del túbulo contorneado distal y del túbulo colector. De esta manera la Ang II regula la presión arterial de forma directa al aumentar la resistencia vascular periférica y de forma indirecta al aumentar el volumen sistólico y por ende el gasto cardíaco (Hunyady y Catt, 2006).

Secuencia de la AngII: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

La Ang II es la principal hormona efectora del sistema renina-angiotensina con una vida media de sólo 1-2 min y es inactivada por las aminopeptidasas presentes en muchos tejidos y en altas concentraciones en los hematíes. No obstante ésta no es la única vía de síntesis de angiotensina-II (Takai et al, 2004). Sistemas enzimáticos no dependientes de la renina sintetizan angiotensina-II a partir del angiotensinógeno, o a partir de la angiotensina-I en el

caso de la quimasa, abundante en el miocardio y en las arterias (Richard et al, 2001), de tal forma que, tras la administración crónica de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los valores de angiotensina II tienden a la normalidad debido a estos sistemas alternativos (Langsang et al, 2005).

Una serie de aminopeptidasas convierten la angiotensina-II en péptidos con menor número de aminoácidos, algunos biológicamente activos. Así, la angiotensina-III (Ang-[2-8]), heptapéptido, estimula la aldosterona y el sistema nervioso central (SNC) (sed, vasopresina y catecolaminas), la Angiotensina-IV, hexapéptido, aumenta el flujo plasmático renal (Ardailou y Chansel, 1997), y la Ang-(1-7) tiene un efecto vasodilatador, natriurético e inhibidor del crecimiento del músculo liso vascular (Ferrario et al, 1997).

La Ang II es un péptido excitador del simpático con efectos en diferentes focos que incluyen el hipotálamo y el bulbo, la médula espinal, los ganglios simpáticos, y las terminaciones nerviosas. A nivel central genera efectos sobre el volumen minuto (VM) y la presión arterial. En animales de experimentación con IC la expresión de uno de sus receptores, el AT1, está marcadamente aumentada en el bulbo (zona rostro-ventro-lateral). Aparentemente los altos niveles de Ang II provocan regulación hacia arriba de sus receptores; son efectos importantes la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno) y la facilitación de la transmisión simpática (Liu et al, 2008).

También es un potente factor de crecimiento y un importante mediador endógeno de hipertrofia cardiovascular, también es capaz de inducir una respuesta inflamatoria en los tejidos cardiacos a través de la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B); los niveles de este péptido se encuentran elevados en las SHR (Unger y Li, 2004).

2.1.3 Enzimas convertidoras de Angiotensina

2.1.3.1 ECA

Es una metaloproteasa de Zinc de dos dominios perteneciente a la familia de la peptidasas M2, también se le denomina cininasa II, posee 1306 aa y un peso de 149 715 Da, su localización cromosomal en humanos es 17q.23.3, su *ARNm* en humanos es de 4020 bp- Como su nombre lo dice, se encarga de catalizar la liberación del dipéptido C-terminal de Ang I (1-10) para formar Ang II (1-8), (Uniprot KB, s.f.).

El papel de la ECA dentro del SRA está bien establecido desde los trabajos pioneros de Skeggs y cols. en el año 1956, los cuales demostraron que la ECA constituía la enzima clave en la generación de Ang II (Wein et al, 2008). Se une a dos iones zinc (Zn) y tres iones cloruro (Cl) por subunidad, a excepción de la isoforma testicular solo se une a un ion Zn por subunidad. Se encuentra en la mayoría de los tejidos y es expresada principalmente por células epiteliales, endoteliales y neuroepiteliales, pero sus niveles son mayores en riñón, pulmón, corazón, sistema gastrointestinal, próstata y útero. Posee una isoforma específica en testículos, se expresa en espermatoцитos y testículos adultos. En las glándulas suprarrenales se encuentra en la medula, donde se cree que estimula la secreción de catecolaminas (Oliveri y Thierer, 1999).

La ECA sufre de una modificación post-transcripcional al ser fosforilada por CK2 en Ser-1299, lo cual permite su retención en la membrana, por ello la ECA existe en el organismo en dos formas: como complejo soluble circulante en el plasma y como ECA tisular, localizada tanto en el endotelio como en la pared vascular o en el miocardio. La mayor parte de la ECA circulante se origina en células endoteliales y macrófagos (Ehlers et al, 1991).

Otras de las actividades de esta enzima resultan en: la participación en el sistema de la Caliceína-cinina por la degradación de la bradicinina y también posee actividad como glucosidasa mediante la cual libera proteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (GPI) de la membrana por la ruptura del enlace manosa en GPI (Wein et al, 2008). Asimismo, tanto la

ECA como la Ang II han demostrado estar involucradas en el desarrollo de lesiones arteriales (Lindpaintner et al, 1995).

Existen 3 isoformas de la ECA en el organismo:

1) ECA somática (fig. 2): es una glucoproteína de 170KDa que se encuentra en varios tejidos (vasos sanguíneos, riñones, corazón y cerebro principalmente). Es una ectoenzima bilobulada unida a la membrana celular y que tiene una región hemodimérica extracelular, la cual a su vez tiene 2 dominios homólogos con un sitio catalítico activo cada uno (Sitio activo N-terminal y sitio activo C terminal), un dominio de anclaje transmembrana y una cola corta de carboxilo intracelular. El sitio C terminal es el responsable del 75% de la actividad de la ECA y el principal responsable de la conversión de la Ang I a Ang II (Perich et al, 1992).

B) ECA testicular o germinal (fig. 3): es una glucoproteína de 90 KDa que se encuentra exclusivamente en las células germinales de los testículos, surge por *splicing* alternativo del gen de la ECA, y se diferencia a la ECA somática en que sólo tiene un amino terminal en la región extracelular y por lo tanto tiene un sitio catalíticamente activo (Kumar et al, 1989).

C) ECA plasmática o soluble (fig. 4): deriva de la segmentación proteolítica de la región C-terminal de la ECA somática desde la membrana celular y carece del dominio transmembrana en la porción intracelular; por lo tanto, la ECA soluble corresponde a la región extracelular de la ECA somática y contiene 2 sitios activos (Beldent et al, 1993).

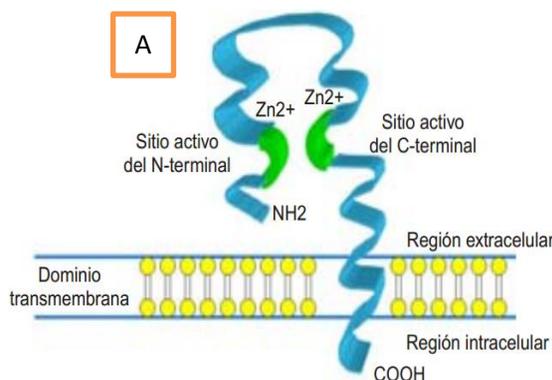


Figura 2.- Isoforma 1 tipo somática.

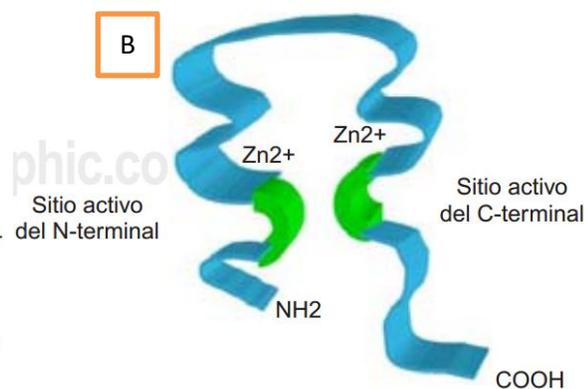


Figura 3.- Isoforma 1 tipo plasmática.

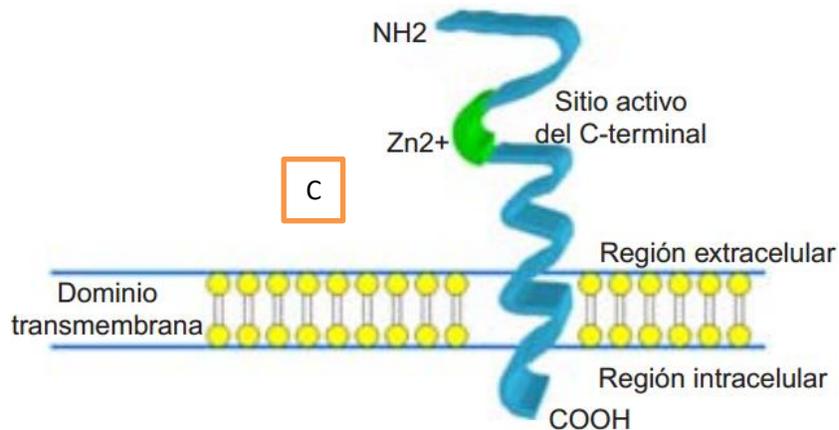


Figura 4.- Isoforma 2 tipo testicular (Santeliz et al, 2008).

2.1.3.2 ECA2

En el año 2000, dos grupos independientes identificaron una nueva enzima homóloga de la ECA, a la cual denominaron enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Entre las características más resaltantes de esta enzima, es que es una zinc-metaloproteasa (Ferrario et al, 1997), que tiene una secuencia 42% idéntica a la ECA, pero ambas realizan actividades bioquímicas diferentes; por otra parte, la ECA-2 tiene un dominio de unión al zinc HEXXH, el cual es homólogo al sitio activo de la ECA, pero que no es afectado por sus inhibidores (IECA) (Santos et al, 2000).

Es una carboxipeptidasa que al igual que la ECA pertenece a la familia de las peptidasas M2, su estructura está conformada por 805 aa y pesa 92 463 Da. Se une a un ion Zn y Cl por subunidad; la enzima es activada por cloruros y fluoruros pero no bromuros. Su pH óptimo es de 6.5 en presencia de 1M de NaCl y se encuentra activa dentro del rango de pH de 6-9 (Uniprot, s.f.).

La ECA 2 al hidrolizar a la Ang I genera Angiotensina (1-9), la cual sirve como una vía indirecta para generar Ang II; sin embargo, la actividad catalítica de la ECA2 es 400 veces

mayor sobre la Ang II que sobre la Ang I, y conlleva a la formación de Ang (1-7) a partir de la Ang II con propiedades vasodilatadoras (Ingelfinger, 2009).

Se expresa en células endoteliales de pequeñas y grandes arterias, en células de músculo liso arterial, células epiteliales del pulmón, enterocitos de intestino delgado, células de Leydig y células de Sertoli, además de que se expresa en riñón y corazón (Soler et al, 2007).

Otras de sus funciones son su capacidad de hidrolizar apelina-13 y dinorfina-13 con alta eficiencia. Se considera como un importante regulador de la función cardíaca. En el caso de las infecciones por coronavirus humanos SARS y HCoV-NL63, la ECA2 sirve como receptor funcional para las glicoproteínas de ambos virus (Donoghue et al, 2000).

La expresión de ECA2 está significativamente reducida en ratas sensibles a la sal y en SHR. La administración de bloqueadores del receptor de Ang II provoca regulación positiva del *ARNm* de ECA2 asociado con aumento de los niveles plasmáticos de Ang-(1-7). Se encontró que la ablación del gen de ECA2 en el ratón produce adelgazamiento de la pared muscular y marcada reducción de la contractilidad, similar a la observable en el atontamiento cardíaco. La ECA2 no hidroliza a la bradicinina (Harmen, 2002).

Tanto la inhibición farmacológica de la ECA2, como la supresión genética de esta enzima, conlleva a efectos deletéreos a nivel renal, favoreciendo la albuminuria, la expansión mesangial, cambios en la filtración glomerular y en ocasiones a un incremento de la presión arterial; indicando la importancia que tiene la ECA2 como una enzima renoprotectora, debido a la formación de la Ang 1-7 (Soler et al, 2007).

2.1.4 Receptores de Angiotensina II

2.1.4.1 Receptor AT₁

El AT₁ es un receptor con 7 dominios transmembranales, del tipo acoplado a la proteína G (GPR), que interviene en múltiples caminos de señalamiento intracelulares que comprenden al calcio, fosfolípidos, cinasas y radicales libres derivados del oxígeno, fue identificado en 1974 como un receptor de membrana con alta afinidad por la Ang II (Barlucchi et al, 2001).

Los AT₁ se encuentran en las glándulas suprarrenales, en el cerebro, en el riñón, en el músculo liso vascular y en el corazón. En la vasculatura esta presente en gran número en las células musculares lisas, y en baja cantidad en la adventicia. (Touyz y Schiffrin, 2000).

Los receptores AT₁ se expresan en todos aquellos órganos que participan en la regulación de la presión arterial. En el sistema vascular su estimulación produce intensa vasoconstricción. En el riñón la activación del receptor provoca vasoconstricción y aumento de la reabsorción tubular de sodio, mientras que en la suprarrenal induce liberación de aldosterona, quien también promueve retención de sodio. Los receptores AT₁ en el cerebro intervienen en las respuestas vasopresoras, pero también en la regulación de la sed, apetito para la sal y liberación de arginina vasopresina (De Gasparo et al, 2000).

La estimulación del receptor AT₁ activa múltiples cascadas de señalamiento, principalmente a través de las MAPK, inositol-trifosfato (IP3) y fosfolipasa C e inhibe la adenilciclase, mediando vasoconstricción, reabsorción de sodio, hipertrofia y proliferación celular, fibrosis tisular y reacción inflamatoria (Siragy, 2009).

En años recientes se ha descrito que los receptores AT₁ están conectados a vías de señalización usualmente asociadas con factores de crecimiento y receptores de citoquinas. Esto ocurre principalmente a través del acoplamiento del receptor AT₁ a la transactivación del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) el cual interviene en eventos celulares tales como crecimiento, proliferación y migración celular (Hunyady y Catt, 2006).

Varios estudios han demostrado que la Ang II, al actuar sobre su receptor AT₁, produce activación de metaloproteasas de matriz (MMP) las cuales liberan factor de crecimiento epidérmico (EGF) que activa a su vez a su receptor (EGFR) (Olivares, 2015), lo cual lleva a la activación de la ERK 1/2, activando la mTOR/S6K-1 que producen fosforilación de los

residuos de serina del IRS con la posterior desensibilización de la señal PI3K de la insulina, induciendo así a través de este complejo mecanismo resistencia a la insulina (Arellano, 2010).

2.1.4.2 Receptor AT₂

El AT₂ es una proteína integral de la membrana que pertenece a la familia de los receptores asociados a proteína G, están presentes principalmente en tejidos fetales, disminuyendo rápidamente después del nacimiento, encontrándose en baja cantidad en los tejidos de los adultos (Dostal y Baker, 1999).

Los efectos vasodilatadores del AT₂ son mediados a través de la cascada bradicinina-NO-GMPc; y el de formación de ácido araquidónico por medio de la activación de las protein-fosfatasa que desfosforilan proteínas y estimulan a la fosfolipasa A2. Cuando hay disminución del Na⁺ plasmático o estenosis de arteria renal, así como cuando hay un bloqueo del receptor AT₁ en diabéticos hipertensos, se incrementa la expresión del AT₂ generando vasodilatación. Se han señalado cuatro caminos de señalamiento a partir del AT₂, estos son: 1) activación de fosfatasa proteínicas y desfosforilación proteica; 2) regulación del sistema bradicinina-NO-GMPc; 3) activación de la fosfolipasa A2 y liberación de ácido araquidónico; y 4) formación de ceramida (Schneider y Lorell, 2001).

La unión de Ang II a su receptor AT₂ produce la inhibición el crecimiento celular e induce apoptosis, además de que participa en la inhibición de la proliferación de células endoteliales coronarias, inhibición de neointima y diferenciación celular. También podrían estar vinculados al remodelado vascular y cardiaco. En este sentido la estimulación de AT₂ inhibe el crecimiento y proliferación del músculo liso vascular y cardiaco, estimula apoptosis, y promueve síntesis de la matriz extracelular. Por otro lado, Henrion y col. han comunicado que la estimulación del receptor AT₂ (*in vitro*) induce la producción de NO provocando un efecto vasodilatador (Henrion et al, 2001).

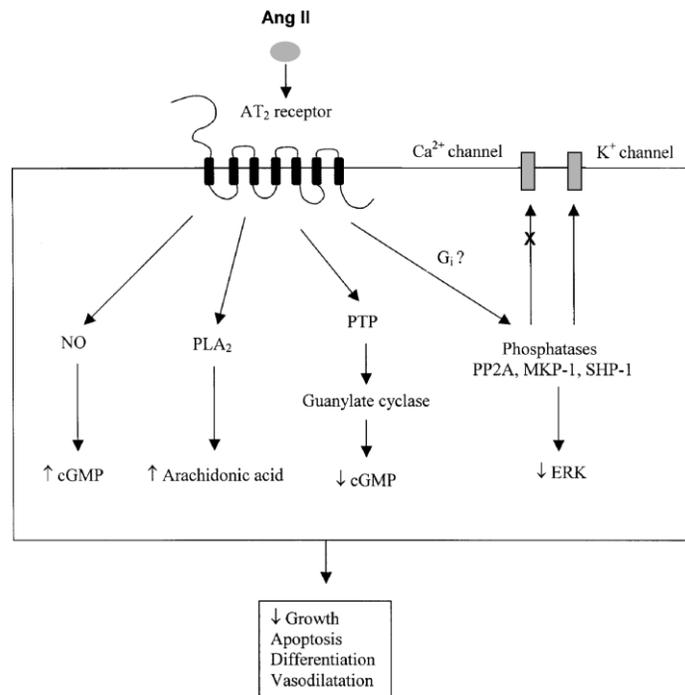


Figura 5.- Vías de señalización de la Angiotensina II a través del receptor AT₂ (Titze, 2014).

2.3 Sistema Cinina Calicreína

Este sistema se encarga de la formación de un potente grupo de péptidos vasodilatadores llamados cininas a partir de cininogenos por la acción de calicreínas. Participa en la cascada de coagulación en la regulación de la presión arterial, además de que interacciona con el SRA (Farmer, 1997).

2.3.1 Cininógeno y calicreína

Los cininógenos son globulinas α -2 presentes en el plasma de las cuales existen 2 tipos:

- Cininógeno de alto peso molecular (HMWK) el cual debido a su gran tamaño no logrará atravesar las paredes de los capilares y se encuentra confinado dentro del compartimiento vascular, por acción de la calicreína genera bradicinina; su concentración plasmática normal es de 90 $\mu\text{g/mL}$.

- Cininógeno de bajo peso molecular (LMWK) que mediante la enzima calicreína forma calidina, debido a su tamaño cruza las paredes capilares y sirve de sustrato para la calicreína tisular; su concentración plasmática es de 160 µg/mL (Velázquez, 2008).

Las calicreínas o también conocidas como cininogenasas son serin proteasas presentes en el plasma y poseen como precursor inactivo a la precalicreína. Las calicreínas tisulares poseen un peso de 23 a 40 KDa mientras que las plasmáticas alcanzan los 100 KDa. La función de esta enzima es la generación de los péptidos bradisinina y calidina a partir de cininógenos (Arias, 2001).

2.3.2 Bradicinina

La bradisinina (BK) es un péptido con una cadena de 9 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos es: Arg - Pro - Pro - Gly - Phe - Ser - Pro - Phe - Arg. Fue descubierta en 1948 por tres fisiólogos y farmacólogos brasileños del Instituto Biológico, en San Paulo, Brasil, dirigido por el Dr. Mauricio Rocha Silva. Junto con sus colegas Wilson Teixeira Beraldo descubrió los potentes efectos hipotensores de bradisinina en animales de experimentación (Blaukat, 2003).

La BK produce vasodilatación, provocando una reducción de las resistencias periféricas y por lo tanto hace que disminuya la presión arterial. Una clase de medicamentos antihipertensivos llamados inhibidores de la ECA, que reducen la presión arterial principalmente por reducir la síntesis de Ang II, aumentan la bradisinina al evitar la degradación por la ECA contribuyendo de esta manera al efecto antihipertensivo de dichos inhibidores. La bradisinina produce vasodilatación a través de la liberación de prostaciclina, de óxido nítrico, y del factor hiperpolarizante derivado del endotelio (Golias et al, 2007).

La bradisinina deriva del cininógeno de alto peso molecular mediante la acción de la calicreína plasmática, que resulta de la activación del sistema de contacto. Su elevación aumenta la permeabilidad vascular, la extravasación de plasma hacia el espacio intersticial del tejido subcutáneo o submucoso y también se encuentra involucrada en el mecanismo del dolor.

La bradicinina provoca también la natriuresis, contribuye a una disminución de la presión arterial. Por otra parte, los IECAs aumentan el nivel de bradicinina por disminución de su catabolismo (Bas et al, 2007)

2.3.3 Receptores de Bradicinina

Las cininas actúan a través de receptores específicos que pertenecen a dos principales categorías: B₁ y B₂, ambos son receptores acoplados a proteína G; también se ha determinado la existencia de los receptores B₃ pero aún se requiere de más estudios acerca de ellos.

2.3.3.1 Receptor B₁

El receptor B₁ se expresa sólo como resultado de la lesión de los tejidos, y se presume que desempeña un papel en el dolor crónico, es modulado por interleucinas. Este receptor se ha descrito también está involucrado en la inflamación. Más recientemente, se ha demostrado que el receptor B₁ de cinina recluta neutrófilos a través de la producción de quimiocinas CXCL5. Por otra parte, las células endoteliales se han descrito como una fuente potencial de esta vía de los receptores B₁-CXCL5 (Bascands et al, 2003). Sus niveles de expresión son bajos y es inducido por inteleucina 1 β , lipopolisacáridos bacterianos y daño vascular (Agata et al, 2000).

2.3.3.2 Receptor B₂

Este receptor se expresa constitutivamente, es del tipo rodopsina y se compone de siete dominios transmembranales hidrofóbicos. Es responsable de la mayoría de los efectos de las cininas, ya que la unión de los péptidos como bradicinina y calidina sobre este receptor produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, venoconstricción, activación de fibras sensoriales y estimulación de la liberación de prostaglandinas (Pérez, 2013).

Existen 2 subtipos de este receptor el B_{2A} presente en conejos, perros y humanos y el B_{2B} que se encuentra en cobayo, hámster y rata.

La vía de señalización de este receptor activada por bradicinina se muestra en la figura 6 y se caracteriza por la estimulación de proteína Gq y de la protein cinasa C (PKC) que lleva a la transcripción de ciertos factores o también por la vía Gi que induce vasodilatación (Seth et al, 2009).

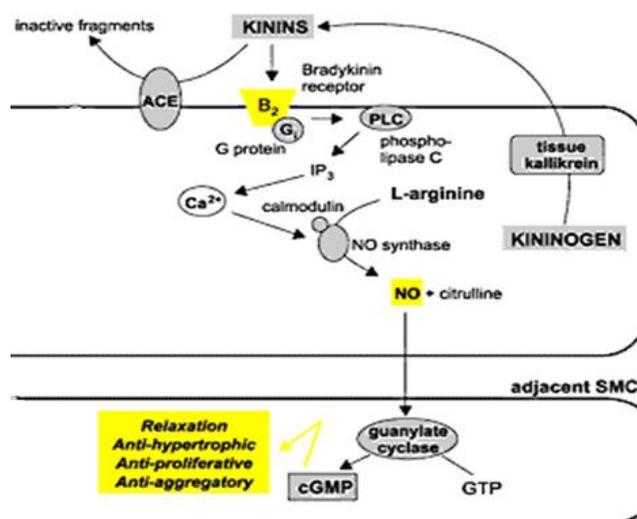


Figura 6.- Vía de señalización del receptor a bradicinina B2 en tejido vascular. (Modificada de Marketo et al, 2012).

2.3 Hipertensión Arterial

Hipertensión es el término empleado para describir al aumento patológico de la presión sanguínea arterial que usualmente se encuentra por encima de 140/90 mmHg posee una elevada prevalencia y es uno de los principales factores de riesgo para otros padecimientos cardiovasculares. Razón por la cual se ha convertido en un problema de salud nacional. Cabe destacar que la mayoría de los individuos que la padecen no presentan síntomas (Contreras et al, 2000).

2.3.1 Clasificación

Los pacientes con Hipertensión Arterial (HTA) pueden clasificarse según si éstos presentan o no una etiología clara y evidente o si tienen o no mecanismos hipertensógenos conocidos, estos son los tipos:

- *Hipertensión esencial*

También conocida como primaria, es la más relevante numéricamente ya que la padecen cerca del 90% de los hipertensos. Se caracteriza principalmente porque sus causas son desconocidas, hasta ahora se sabe que tiene un patrón hereditario que del cual aún el mecanismo exacto no se encuentra del todo dilucidado, pero con mucha frecuencia los individuos que padecen este tipo, poseen antecedentes de hipertensión arterial es uno o varios miembros de la familia.

Por otro lado, la hipertensión arterial esencial puede aparecer en forma aislada o forma parte de un complejo de alteraciones que se encuentran alrededor de la resistencia a la insulina (Gamboa y Rospigliosi, 2010).

- *Hipertensión secundaria*

Aunque la hipertensión arterial secundaria tiene una prevalencia baja sobre el total de pacientes hipertensos (5-15%), su importancia radica en la posibilidad de su erradicación, ya que se conocen sus mecanismos fisiopatológicos y las causas responsables, se nombran de acuerdo a su origen:

a) Renal.- es la más frecuente de las secundarias y es causada por estenosis de la arteria renal, glomérulo nefritis crónica, esclerosis renal pielonefítica y nefropatía gravídica.

b) Endocrina.- ocasionada por Síndrome de Cushing, de Conn, Hipertiroidismo y Feocromocitoma.

c) Cardiovascular.- Surge por esclerosis o insuficiencia valvular aórtica y síndrome cardiaco hipercinético.

d) Neurógena.- Generada por encefalitis, meningitis, tumores cerebrales, intoxicación por monóxido de carbono o por compuestos de talio (Fernández et al, 2010).

- *Hipertensión maligna*

Es una hipertensión arterial rápidamente progresiva caracterizada, desde el punto de vista anatomopatológico, por lesiones arteriolares graves y clínicamente por la existencia de presión arterial muy elevada, hemorragias, exudados retinianos y a menudo aunque no necesariamente, edema de papila. Las cifras de PA suelen ser superiores a 120 mmHg de diastólica y el concepto de rápidamente progresiva nos indica que de no tratarse cuidadosamente aparecen sucesivas lesiones vasculares en órganos diana que condicionan el pronóstico de la enfermedad y puede llegar a ser fatal. Constituye una verdadera urgencia médica requiriendo la administración de fármacos por vía parenteral (Botey y Boch, 2000). Este tipo es el más raro y solo ocurre a 1 de cada 200 personas que padecen hipertensión, principalmente en varones de raza negra (Hergueta et al, 2002).

<i>Categoría</i>	<i>Presión Sistólica</i>	<i>Presión Diastólica</i>
Normal	120-129 mmHg	80-84 mmHg
Hipertensión Etapa 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hipertensión Etapa 2	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Hipertensión Etapa 3	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg
Hipertensión Sistólica Asilada	≥ 140 mmHg	< 90 mmHg

Tabla 1.- Clasificación de la Hipertensión Arterial para su diagnóstico (NOM-030-SSA2, 1990).

2.3.2 Etiología

La presión arterial (PA) resulta de la interacción de factores genéticos y factores ambientales. Estos últimos modulan la predisposición subyacente debida a la herencia y a determinados factores que aparecen durante la maduración fetal. En unos individuos predomina el peso genético, mientras que en otros los factores ambientales.

- *Historia familiar*

La historia familiar de hipertensión predice de forma significativa la afectación futura por la hipertensión en miembros de esa familia. La fuerza de la predicción depende de la definición de historia familiar positiva y del sexo y la edad de la persona en riesgo: es mayor el riesgo de padecerla cuantos más familiares de primer grado la presenten, cuando la presentaron a edad más temprana, cuanto más joven es el sujeto en riesgo, y para la misma definición y edad, siempre mayor en las mujeres (Hunt et al, 1986).

- *Papel de la genética*

Los estudios de familias han indicado que menos de la mitad de las variaciones de la presión arterial en la población general son explicadas por factores genéticos. Hay muchos genes que pueden participar en el desarrollo de hipertensión. La mayoría de ellos están involucrados, directa o indirectamente, en la reabsorción renal de sodio; los más importantes pertenecen al SRA y son:

a) Variantes del gen del angiotensinógeno, que interactúa con la sensibilidad al sodio de la dieta: polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno. Los sujetos con alelo T (genotipo TT) presentan valores elevados de angiotensinógeno en plasma y se ha asociado a HTA. La asociación es menos consistente con las repercusiones vasculares, cardíacas y renales de la HTA (Inoue et al, 1997).

b) Polimorfismos de inserción (I)/delección (D) del gen de la ECA. La delección de una parte del gen que codifica la enzima (genotipo DD) aumenta su actividad. Aunque existen discrepancias sobre su asociación a HTA, sí se ha observado una asociación más constante con las repercusiones vasculares, renales y cardíacas de la misma (Redon et al, 2000).

c) Gen de la aldosteron-sintetasa: se encuentran mutaciones en los pacientes hipertensos con renina más baja. También es responsable de una forma monogénica de hipertensión con bajos niveles de renina. Se ha asociado a hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica (Tamaki et al, 1999).

d) Gen del receptor tipo I de la Angiotensina II.

e) Gen de la calicreína (enzima que transforma el Cininógeno en bradicinina): variación en el gen que origina disminución del 50% del nivel de Calicreína con disminución consecuente de bradicinina.

- *Obesidad*

La obesidad ha sido ampliamente reconocida como un factor de riesgo para el desarrollo de HTA. Es común en todas las sociedades desarrolladas y ha sido observada con una alta frecuencia entre niños. Es sabido, que el aumento de la grasa abdominal, se asocia con peores consecuencias metabólicas y se ha relacionado con la dislipidemia, la diabetes mellitus (DM) tipo II y con la HTA. El mecanismo por el cual la distribución de la grasa a nivel abdominal provoca un mayor riesgo de HTA no es conocido. Se ha observado que la pérdida de peso se correlaciona con una disminución de las cifras de PA (Blair et al, 1984).

- *Resistencia a la insulina*

La resistencia a la insulina es un trastorno metabólico que se manifiesta por una reducción en la utilización de la glucosa en el músculo esquelético periférico. El hecho de que ciertos grupos étnicos no presenten asociación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión significa probablemente, que están participando tanto mecanismos genéticos como fenómenos ambientales, que contrarrestan la influencia de la insulina. No todos los individuos que presentan resistencia a la insulina son hipertensos y la mayoría de los hipertensos no obesos no presentan resistencia a ella. Sin embargo, ambas alteraciones se presentan juntas con una frecuencia mucho mayor de lo que se esperaría por azar. La insulina favorece la retención renal de Sodio con el consecuente aumento del volumen intravascular, incrementa la actividad del Sistema Nervioso Simpático aumentando las resistencias periféricas y el gasto cardíaco, favorece la proliferación de las células musculares lisas, facilitando la aterogénesis y parece provocar, una alteración en el transporte transmembrana, incrementando la concentración de calcio intracelular y aumentando la resistencia vascular. Una evidencia a favor de un efecto

inductor de hipertensión de la hiperinsulinemia, es el descenso de la PA por el uso de fármacos como las glitazonas, que aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen sus niveles (Salveti et al, 1993).

- *Ingesta de sal*

El aporte excesivo de sodio induce hipertensión por aumento del volumen sanguíneo y de la precarga, lo cual eleva el gasto cardíaco. También puede aumentar la PA mediante otros mecanismos.

La asociación positiva entre aporte de sal e hipertensión arterial está avalada por datos epidemiológicos como la ausencia de HTA en individuos primitivos que no ingieren sodio, la aparición de hipertensión en determinados individuos que adoptan un estilo de vida moderno que incluye mayor aporte de sodio y estudios comparativos entre diferentes países como el estudio INTERSALT; realizado en 52 centros de diversos países, se relacionó la excreción de sodio ajustada por el peso corporal con la pendiente de los niveles de PA diastólica con la edad (INTER-SALT, 1988).

En los países con mayor consumo de sodio la pendiente es mayor, indicando la relación entre ambos parámetros, ingesta de sal y PA diastólica. Encontramos también estudios experimentales en animales y humanos a favor de la participación del exceso de Na^+ en la aparición de HTA como el incremento de la PA en chimpancés genéticamente predispuestos con el aumento progresivo de Na^+ en la dieta y la disminución de la PA observada después de 6 meses y a los quince años en niños a los que se redujo el aporte de Na^+ durante los 6 primeros meses de vida respecto a aquellos con aporte normal (Geleijnse et al, 1997).

- *Ingesta baja de potasio*

Un bajo contenido de K^+ en la dieta puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de HTA y de accidentes cerebrovasculares. Los mecanismos por los que podría estar relacionado con ambos procesos son inciertos. Los efectos beneficiosos del K^+ pueden ser debidos a la

disminución de la respuesta vascular a otros vasoconstrictores (probablemente mediado por favorecer la liberación de NO por el endotelio). También parece existir una relación del K^+ con los cambios en la excreción de Na^+ : la retención de Na^+ inducida por bajos niveles de K^+ en la dieta, contribuye a elevar la PA en 5-7 mmHg en pacientes con HTA. Los suplementos de K^+ tienden a disminuir la PA en pacientes hipertensos así como en normotensos (Green et al, 2002).

- *Edad y sexo*

La prevalencia de HTA en el varón aumenta progresivamente hasta la década de los 70 en que se mantiene o aún se reduce ligeramente. En mujeres el incremento mayor se produce en la década de los 50, aumentando progresivamente hasta la década de los 80. La prevalencia es muy elevada para ambos sexos en la década de los 70 y 80 debido especialmente el componente sistólico (Doumas et al, 2013).

- *Sedentarismo*

Varios estudios han demostrado que el ejercicio regular y la actividad física se asocian con niveles menores de PA y menor prevalencia de HTA. El ejercicio físico previene y reestablece las alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio que aparecen con la edad. Además del efecto sobre la PA, el ejercicio influye favorablemente sobre determina dos factores que se relacionan con la cardiopatía isquémica como son la reducción del colesterol y triglicéridos, de la agregación plaquetaria y del peso; aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la tolerancia a la glucosa (Naoki et al, 2012).

- *Estrés*

El estrés es un estimulante evidente del sistema nervioso simpático. Los individuos hipertensos y los que probablemente presentarán hipertensión sufren mayor estrés o responden a él de una manera diferente. Existen estudios que avalan que las personas expuestas al estrés psicógeno pueden desarrollar hipertensión más frecuentemente que quienes no lo sufren. Incluso en individuos jóvenes sanos se ha demostrado disfunción endotelial transitoria después de experimentar estrés mental. Además la exposición al estrés no sólo puede aumentar la PA

por sí sola, sino que también puede generar un aumento del consumo de alcohol y de lípidos (Ghiadoni et al, 2010).

- *Alcohol*

En las pasadas dos décadas, los estudios epidemiológicos han establecido una relación entre el consumo de alcohol y la HTA, en ambos sexos y para todos los tipos de bebidas alcohólicas. Estudios randomizados muestran que la reducción del consumo de alcohol disminuye los niveles de PA tanto en pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico como en aquellos que no reciben tratamiento. El consumo excesivo de alcohol debe ser considerado como un posible factor de riesgo para la HTA. Se han descrito varios posibles mecanismos por los que el alcohol media su efecto en la PA:

- a) Aumento de los niveles de renina-Angiotensina y/o de cortisol.
- b) Efecto directo sobre el tono vascular periférico, probablemente a través de interacciones con el transporte del calcio.
- c) Alteración de la sensibilidad a la insulina.
- d) Estimulación del Sistema Nervioso Central.
- e) Depleción de magnesio que podría provocar vasoespasmo e HTA (Bellin et al, 1996).

- *Tabaquismo*

El tabaco puede elevar, de forma transitoria, la PA en aproximadamente 5-10 mmHg. El uso crónico del tabaco no se ha asociado con un incremento de la incidencia de HTA.

Aun así se debe evitar en la población en general, y en hipertensos en particular, ya que aumenta marcadamente el riesgo de enfermedad coronaria y parece estar relacionado con la progresión hacia insuficiencia renal (Kannel et al, 1990).

2.3.3 Epidemiología

La presión arterial por encima de 140/90 mmHg afecta al 30% de la población adulta, una tercera parte desconoce su enfermedad (Figura 9). Uno de cada tres personas que se está tratando por hipertensión no consigue mantener su presión arterial por debajo del límite de 140/90. La información disponible en algunos países, como en los EEUU, revela que mientras la hipertensión arterial es más frecuente en hombres, a partir de edades superiores a los 65 años existe una elevada proporción de mujeres con hipertensión arterial. También se observa una proporción elevada de personas afro-descendientes con hipertensión arterial, que afecta tanto a hombres como a mujeres (PAO, 2013).



Figura 7.- HTA en la población mundial (PAO,2013).

En los países en desarrollo, muchas personas con hipertensión siguen sin estar diagnosticadas, y se ven así privadas de un tratamiento que podría reducir significativamente su riesgo de defunción y discapacidad por cardiopatía o accidente cerebrovascular.

De acuerdo con la OMS, en la región de África se estima que más del 40% (y hasta el 50%) de los adultos sufren hipertensión, y esa proporción va en aumento. En la región de las Américas la mortalidad relacionada con la hipertensión arterial se ubica entre las 10 primeras causas de muerte, tanto en hombres como en mujeres (WHO, 2013).

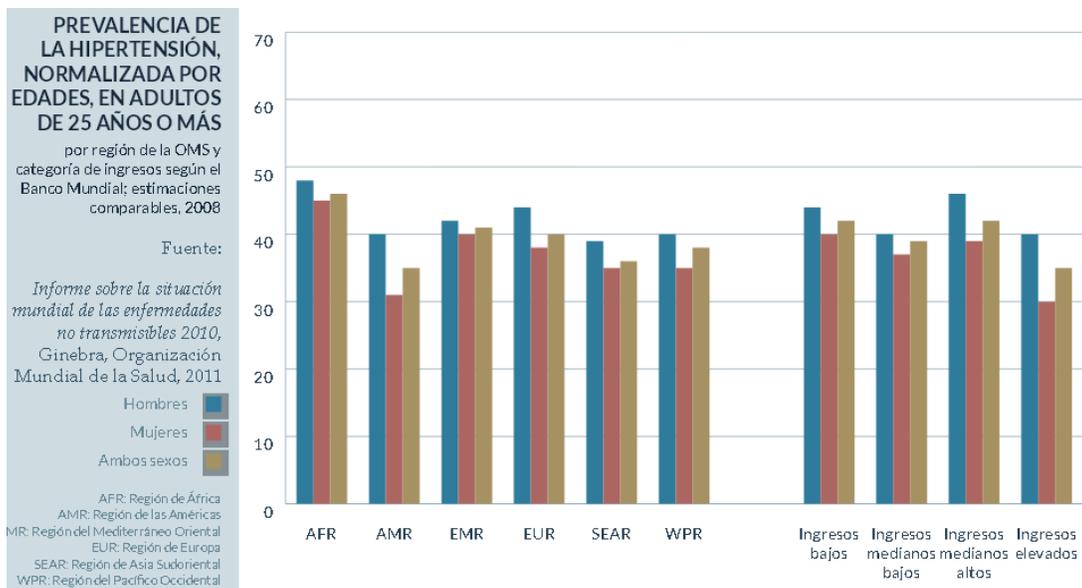


Figura 8.- Prevalencia de la Hipertensión en adultos, por región y por ingresos (WHO, 2013).

Se estima que en México hay 22.4 millones de adultos de 20 años o más que padecen hipertensión arterial, de los cuales únicamente 11.2 millones han sido diagnosticados por un médico. De estos mexicanos que han sido diagnosticados y que están en tratamiento, 5.7 millones presentaron cifras de tensión arterial que pueden considerarse como adecuadas, es decir, mantienen su padecimiento controlado (Figura 11).

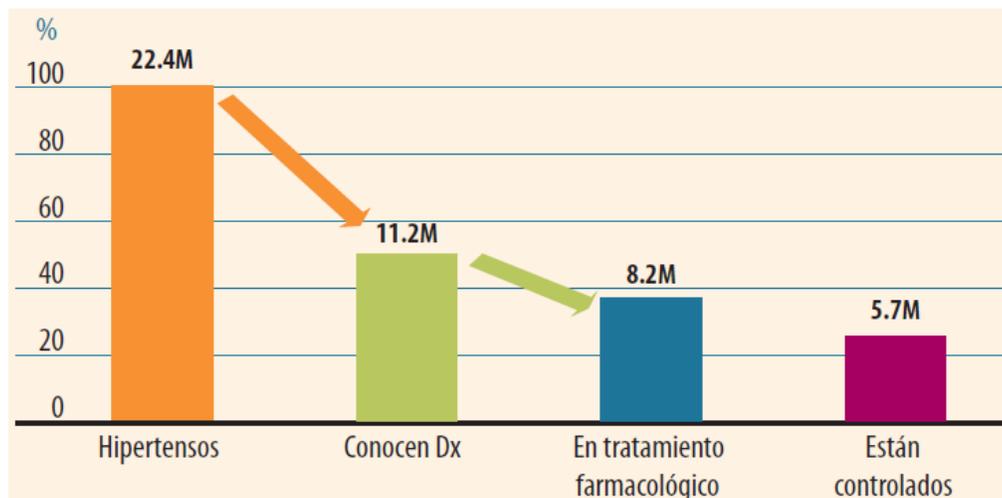


Figura 9.- HTA en México, distribución de acuerdo al diagnóstico, tratamiento y sus resultados (M=Millones de personas) (INSP, 2012).

En México se ha mantenido constante la HTA, en los últimos seis años (Figura 12), tanto en hombres (32.4 frente a 33.3%) como en mujeres (31.1 frente a 30.8%).

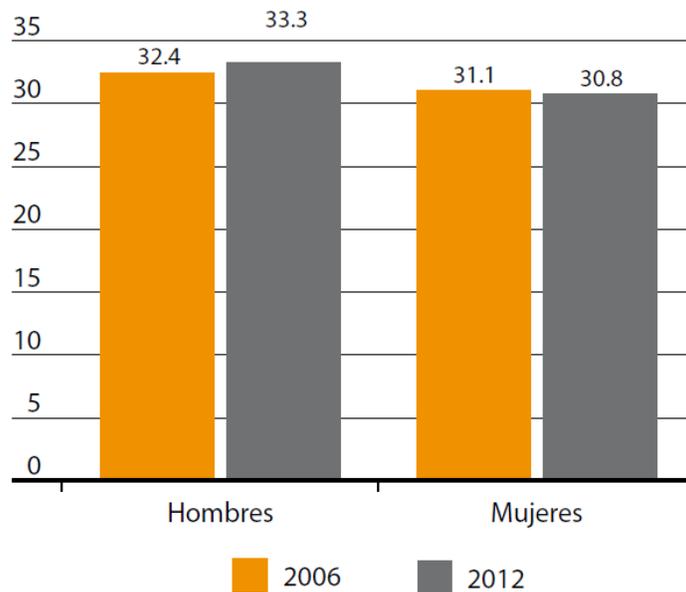


Figura 10.- Prevalencia de HTA por sexo y años de la encuesta (INSP, 2012).

2.3.4 Síntomas y Diagnóstico

- *Síntomas*

La mayoría de los hipertensos no tienen síntomas. Está muy difundida la idea incorrecta de que las personas con hipertensión siempre tienen síntomas, pero la realidad es que la mayoría no los tiene. A veces la hipertensión provoca síntomas como cefalea, dificultad respiratoria, mareo, dolor torácico, palpitaciones o hemorragia nasal. Ignorar estos síntomas puede ser peligroso, pero tampoco se los puede interpretar siempre como indicativos de hipertensión (NHBI, 2015).

- *Diagnóstico*

Para medir la tensión arterial se utilizan dispositivos electrónicos, de mercurio y aneroides. La OMS recomienda el uso de dispositivos asequibles y fiables que ofrecen la opción de realizar lecturas manuales. Los dispositivos semiautomáticos permiten realizar mediciones manualmente cuando se agotan las baterías, un problema que no es infrecuente en entornos

con recursos limitados. Como el mercurio es tóxico, se recomienda eliminar progresivamente los dispositivos que lo usan y reemplazarlos por dispositivos electrónicos. Para utilizar dispositivos aneroides, como los esfigmomanómetros, es imprescindible calibrarlos cada seis meses y capacitar y evaluar a las personas que los usen.

Es preciso medir la tensión arterial durante algunos días antes de establecer el diagnóstico de HTA. La tensión se mide dos veces al día, preferiblemente por la mañana y por la tarde. Se toman dos mediciones consecutivas, con un intervalo mínimo de un minuto entre ambas y con la persona sentada. Las mediciones del primer día se descartan, y para confirmar el diagnóstico de hipertensión se toma el promedio de todas las restantes ().

2.3.5 Tratamiento no Farmacológico

En pacientes con presión arterial normal alta, las modificaciones en el estilo de vida, retrasan la aparición de la enfermedad y su avance. Es conveniente realizar ejercicio aeróbico de 30-60 min., al menos de 3 a 5 días a la semana (Caminar, trotar, ciclismo, aerobics o natación). En pacientes con sobrepeso y obesidad, por cada 10 kg. de peso perdido disminuye la presión arterial de 5 -10 mmHg. Los pacientes hipertensos bebedores deben recibir consejo para reducir el consumo de alcohol. El objetivo es reducir al menos el 60% de la ingesta inicial. En bebedores severos (>2 unidades día para la mujer y >3 unidades al día para el hombre), la reducción en el consumo de alcohol disminuye de 3 - 4 mmHg la presión arterial sistólica y diastólica (Whelton et al, 2002).

Se debe recomendar una dieta rica en frutas y verduras con alto contenido de potasio, en todos los pacientes con hipertensión arterial sin insuficiencia renal. El consumo excesivo de café (> 5 tasas al día) incrementa la presión arterial de 1 a 2 mmHg, tanto en pacientes hipertensos como no hipertensos (Hooper et al, 2002). La reducción de la presión arterial por disminución de ingesta de sodio es de mayor magnitud en pacientes > 45 años que no reciben tratamiento farmacológico. Debe promoverse la suspensión del hábito tabáquico, con la participación de grupos de apoyo y el consejo profesional (Willet et al, 1997).

2.4 Antihipertensivos

El principal beneficio de la terapia antihipertensiva es debido a la reducción de la presión arterial per se. En la actualidad se cuenta con siete mayores clases de agentes antihipertensivos:

2.4.1 Inhibidores de la Renina

Los inhibidores de renina actúan en el punto inicial de activación del SRAA y, en consecuencia, reducen la formación tanto de Ang I como de Ang II sin afectar al metabolismo de las cininas. La elevada especificidad de la renina por su sustrato, el angiotensinógeno, constituye la base para considerar, a la inhibición de la renina como la forma más lógica y atractiva de bloquear el SRAA (De la Figueroa y Vinyoles, 2006). Durante los últimos 20 años la investigación sobre esta línea de fármacos ha estado llena de dificultades que han sido superadas con la síntesis de nuevas moléculas con un potente efecto inhibidor de la renina, entre los que se encuentra Aliskiren. Recientes ensayos clínicos han demostrado su eficacia antihipertensiva, su excelente tolerabilidad (similar a la del placebo y a la de los ARA II) y su escasa interacción con otros fármacos de uso frecuente en clínica. (Stanton, 2003).

2.4.2 Beta- bloqueadores

Un betabloqueante es un fármaco que bloquea al receptor beta adrenérgico, de tal forma que impide la unión de la catecolamina y evita su estimulación. El efecto final es una reducción de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad (fuerza del corazón) favoreciendo la diástole (llenado) cardiaca y con esto mejorando la función del corazón y el flujo de sangre a las arterias coronarias (Fernandez et al, 2004).

Algunas de sus propiedades farmacológicas son:

- a) La elevada afinidad por el bloqueo de receptores β -1 con respecto a los β -2, esto es dosis dependiente.
- b) Son los de mayor efecto antiarrítmico por su actividad estabilizante de la membrana.
- c) Estos fármacos aumentan la perfusión coronaria durante la diástole, además mejoran el consumo miocárdico de oxígeno por ser bradicardizantes (Rodríguez et al, 2002).

Como se aprecia en la figura 11 estos fármacos impiden la activación de proteína Gs, por lo que se inhibe formación de AMPc, por lo que no se forma la PKA, que no estimula la entrada de Ca^{2+} a través de los canales en la membrana, ni la salida de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico inhibiendo la contracción..

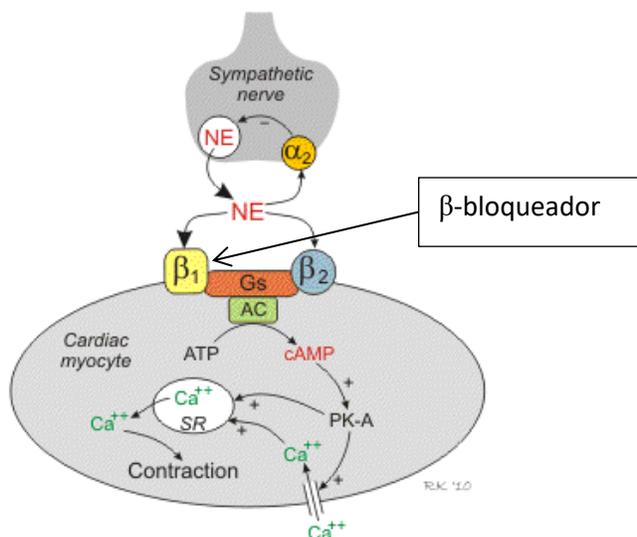


Figura 11.- Acción de los β -bloqueadores al unirse a los receptores β_1 o β_2 (Kablunde, 2013).

Otro de los mecanismos por el cual los betabloqueadores como el propranolol y el oxprenolol logran la disminución de la presión arterial es por el efecto antagonista de los receptores B2 en las células del riñón que regulan la liberación de renina (Weber, 1974).

Uno de estos beta bloqueantes es el propranolol que actúa como antagonista no selectivo de los receptores beta adrenérgico ampliamente utilizado para el tratamiento o la prevención de muchos desordenes incluyendo infarto agudo al miocardio, arritmias, hipertensión, hipertiroidismo, migraña, ansiedad, etc.

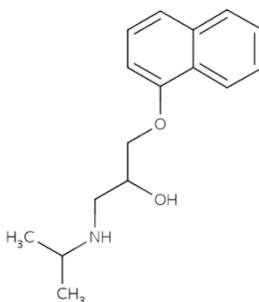


Figura 12.- Estructura química del propranolol.

Este compuesto pertenece a la clase de los naftalenos y se ha visto que posee efectos antihipertensivos, antiarrítmicos, vasodilatadores y antagonistas del receptor beta adrenérgico. El propranolol es un compuesto racémico ya que el isómero L es responsable del bloqueo de la actividad adrenérgica, se une a proteínas plasmáticas en más del 90% y posee una vida media de 4 horas. Es uno de los fármacos más antiguos y de los que más se conoce sus efectos. El mecanismo por el cual ejerce su acción es debido a la competencia que presenta con las catecolaminas por la unión a receptores beta adrenérgicos en corazón, inhibiendo la estimulación simpática (Pub Chem, s.f.).

2.4.3 Diuréticos

El fundamento del uso de los diuréticos en el tratamiento de la hipertensión se sustenta, en un primer momento, en el incremento de la excreción urinaria de Na^+ , con la consiguiente reducción del volumen extracelular, plasmático y gasto cardíaco; en tanto que la resistencia periférica no se modifica o aumenta. Al cabo de 6 a 8 semanas la liberación de renina y aldosterona, en respuesta a la disminución del volumen plasmático, produce retención de Na^+ y vasoconstricción. De manera que administrándolos en forma crónica estos parámetros se normalizan. Por lo tanto en una segunda etapa del tratamiento, la acción antihipertensiva de los diuréticos, se fundamenta en la reducción de la resistencia periférica. Este efecto no se produce por la acción directa del diurético sobre el músculo liso vascular, sino que la vasodilatación arterial parece estar asociada con una pequeña, pero persistente reducción del Na^+ corporal. El mecanismo más firme es que la caída de Na^+ en el músculo liso, genera una reducción del Ca^{2+} intracelular, lo que provoca una menor respuesta muscular (Bernis, 2010). Se clasifican en: Tiazídicos, Ahorradores de Potasio, Diuréticos del Asa.

2.4.4 Bloqueadores de canal de calcio

Interfieren en el flujo de calcio por los canales lentos activos de la membrana celular:

- Células miocárdicas: depresión de la función miocárdica.
- Células del sistema de conducción: enlentecimiento de los impulsos eléctricos.
- Músculo liso vascular: reducción del tono vascular coronario y sistémico.

Son eficaces en la gran mayoría de pacientes, especialmente en ancianos y en la raza negra. De elección en la HTA sistólica aislada del anciano. Tienen pocas contraindicaciones, y suelen ser bien tolerados, sobre todo los preparados de acción prolongada. Se pueden asociar a casi todos los otros fármacos antihipertensivos (precaución en el uso conjunto de betabloqueantes y verapamilo o diltiazem), y no interfieren con los AINE. Su actividad no está influenciada por la ingesta de sodio (útil en pacientes con malos hábitos dietéticos (Alderman et al, 2008).

2.4.5 Vasodilatadores

Es un grupo muy variado de fármacos cuyo efecto principal es originar una vasodilatación, que puede ser venosa, arterial o mixta. El mecanismo de acción por el cual cada uno de estos fármacos logra su acción es muy variable. Ejemplo: los nitratos en el interior de organismo liberan NO, esta molécula endógena provoca la relajación de la musculatura lisa vascular; además de sus acciones vasodilatadoras sistémicas, los nitratos producen vasodilatación coronaria. El efecto producido por este tipo de fármacos varía de acuerdo a la dosis (García et al, 2000).

2.4.6 Antagonistas del receptor AT₁

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) se han desarrollado en el contexto de la búsqueda de nuevas formas de intervención sobre el SRA. El primer ARAI comercializado fue losartán, al que han seguido 5 principios activos más: irbesartán, valsartán, candesartán, telmisartán y eprosartán (Gorostidi et al, 2002).

Los ARAI actúan impidiendo el efecto de la Ang II mediante el bloqueo específico y selectivo de los receptores AT₁. La mayoría de los ARAI producen un bloqueo no competitivo o irreversible de modo que incluso con el aumento de los niveles de Ang II, el bloqueo no revierte. Sin embargo, a las dosis utilizadas en la práctica clínica estos fármacos se comportan como antagonistas competitivos reversibles, aunque muestran una disociación muy lenta del receptor (Burnier y Brunner, 2000). El losartán es el antagonista que más experiencia clínica ha acumulado, es un derivado de bencilimidazoles. Este fármaco posee un metabolito con gran actividad conocido como EXP3174 el cual es de 10 a 20 veces más potente que el losartán ambos son excretados por vía renal y biliar (Yan et al, 2010).

Como se ve en la figura 13 el losartán impide la unión de Ang II con su receptor lo que detiene la activación de la proteína G a la que se encuentra asociado, lo que impide la formación de IP₃ y DAG, a través de la PLC, por lo que no se libera Ca²⁺ al citoplasma y no se genera la contracción. Además debido a la activación de tirosin cinasas se estimula la actividad de la vía de las MAPK lo que lleva a la transcripción de distintos genes y consecuentemente a la síntesis de proteínas que puede producir crecimiento celular y promover el remodelado vascular.

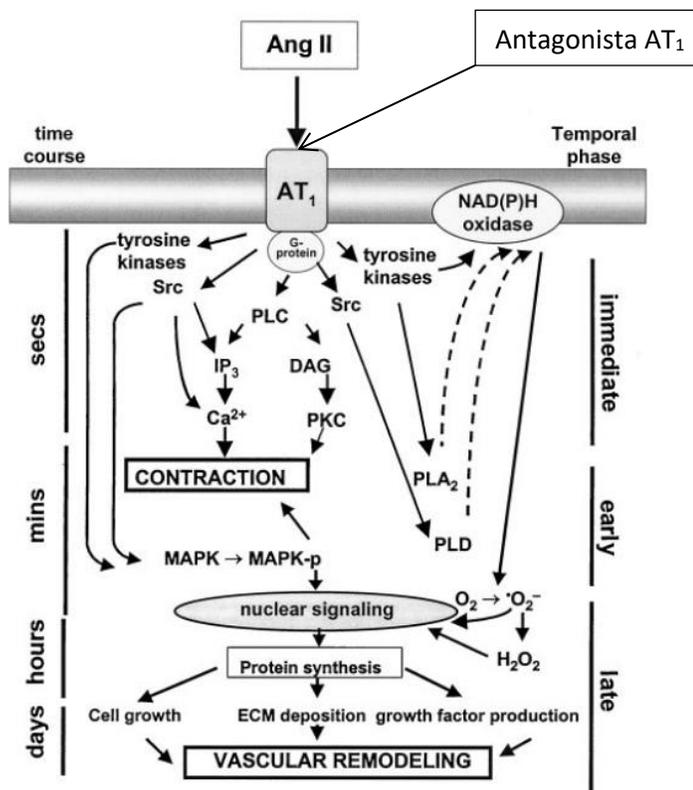


Figura 13.- Acción de los antagonistas del receptor AT₁ (Touyz y Schiffrin, 2000).

2.4.7 Inhibidores de la ECA

En 1970 se descubrió que en el veneno de la víbora “Bethrops Jaracaca” existía una sustancia con actividad hipotensora, en 1972 se aisló dicha sustancia denominada Teprotide y se demostró que su actividad hipotensora obedecía a su acción bloqueadora sobre la ECA. A partir de entonces se han realizado múltiples estudios los cuales han llevado al desarrollo de diversas sustancias inhibitoras de la ECA (IECA) que constituyen un valioso arsenal de fármacos hipotensores. Motiva la presente revisión el uso cada vez más frecuente de los IECA

en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los IECA han presentado un desarrollo impetuoso en los últimos años. En 1975 fue sintetizado el Captopril, en 1977 se publicó el primer reporte de este fármaco como un nuevo IECA sintético, y cuatro años más tarde el fármaco fue comercializado como prototipo de los IECA. Poco después fue comercializado el Enalapril y seguidamente, a finales de la década de 1980, el Lisinopril. En los años recientes se ha multiplicado la creación de estas sustancias (Gums, 1992).

Los IECA se encuentran actualmente entre los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial, debido a su gran eficacia y escasos efectos secundarios. Se clasifican según diferentes criterios:

1.- Según el orden de aparición en la práctica médica.

a) de primera generación: Captopril

b) de segunda generación: Enalapril

c) de tercera generación (reciente aparición): Lisinopril, Quinapril, Fosinopril, etc.

2.- Según la estructura química:

a) Con grupo carboxilo: Enalapril, Lisinopril, Ramipril, Quinipril y Benazepril.

b) Con grupo sulfidrilo: Captopril

c) Con grupo fosfodrilo: Fosinopril, Alacepril.

Las diferentes estructuras químicas presentan diferentes puntos de unión al zinc, puntos normalmente encontrados en la ECA. La unión a la enzima es altamente específica y con alto grado de afinidad, la especificidad y afinidad difieren entre las diferentes clases químicas, los que tienen grupo carboxilo se unen más débilmente a la enzima que aquellos con grupo sulfidrilo, por tanto, el captopril es más potente que el enalapril como IECA en ausencia de otras variables, pero el gran número de sitios de unión de la molécula de enalapril lo hace 5 veces más potente que el captopril (Gordon, 1988).

3.- Según la actividad del fármaco:

a) El grupo de los profármacos (que requiere la transformación a su metabolito activo). Enalapril, Ramipril, Quinapril, Benazepril y Fosinopril.

b) El grupo de los fármacos metabólicamente activos: captopril y lisinopril.

La formulación como profármacos se ha considerado que mejora la absorción y permite un inicio gradual de su acción debido a la necesidad de biotransformación a su forma activa.

4.- Según la farmacocinética:

a) Los IECA de vida media corta: captopril y quinapril.

b) Los IECA de vida media larga: enalapril y lisinopril.

La eliminación de los IECA ocurre principalmente por el riñón, por lo que la dosis debe reajustarse en pacientes con deterioro de la función renal. La excepción de lo anterior es el Fosinopril que se elimina el 50% por la bilis y el restante 50% por el riñón lo que permite usarse sin reajuste de dosis (Vázquez et al,1998).

Los IECA interfieren en la producción de Ang II por inhibición de la enzima de conversión de forma competitiva. Como consecuencia del bloqueo de la ECA se produce inicialmente una disminución de Ang II. La inhibición de esta vía podría ser responsable de posibles efectos beneficiosos añadidos de los IECA al favorecer la producción de óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras, pero contribuye casi con certeza a producir determinados efectos adversos como la tos y el angioedema (Gorostidi, 2002).

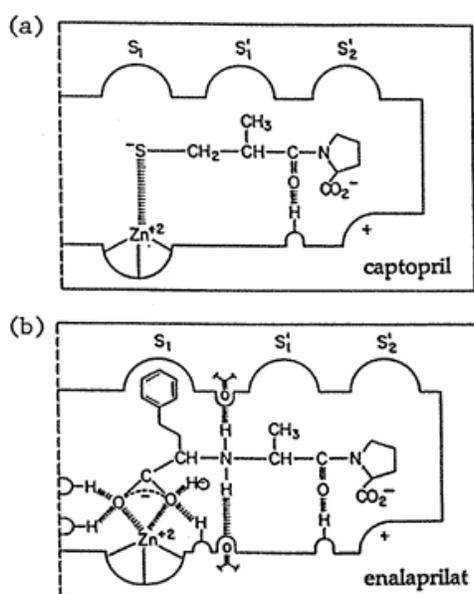


Figura 14.- Representación del mecanismo de acción del captopril y enalapril sobre la ECA (Vázquez et al,1998).

La selección de una específica droga o la combinación de drogas o el evitar alguna de ellas, debe considerar lo siguiente:

a) la previa favorable o desfavorable experiencia del paciente con una determinada clase de compuesto; b) el efecto de la droga en los factores de riesgo del paciente; c) la presencia de daño orgánico subclínico, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, renal o diabetes, alteraciones que pueden ser tratadas más favorablemente con unas drogas que con otras; d) las posibilidades de interacciones con drogas en uso por el paciente para otras condiciones clínicas; e) el costo de las drogas, aspecto que no debe primar sobre la eficacia, tolerabilidad, y protección del paciente individual; f) continua atención merece la observación de los efectos colaterales de las drogas, porque ellos son la principal causa de no adherencia; g) el efecto reductor de la presión arterial debe durar 24 horas pudiendo controlarse satisfactoriamente con el monitoreo ambulatorio, siendo el método del auto control en casa el más práctico; h) las drogas con efecto de 24 horas deben ser preferidas porque su programación favorece la adherencia del paciente (Gamboa y Rospigliosi, 2010).

2.4.8 Recomendación de acuerdo a la NOM para el tratamiento de la HTA.

Se recomienda como orden de preferencia en la selección de antihipertensivos, el siguiente: Inhibidores de ECA, dosis bajas de tiazidas, beta-bloqueadores y calcio antagonistas. El tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial sistólica (TA sistólica ≥ 160 mmHg TA diastólica < 90 mmHg) debe ser igual que en pacientes con hipertensión arterial sistólica y diastólica. Debe iniciarse tratamiento farmacológico inmediato en pacientes con presión arterial persistente con cifras $\geq 160/100$ mmHg, así como en pacientes con presión arterial $\geq 140/90$ con elevado riesgo cardiovascular (riesgo $> 20\%$ a 10 años) o con daño a órgano blanco.

En pacientes menores de 55 años de edad el tratamiento de elección debe ser un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o ARAII.

En pacientes hipertensos ≥ 55 años debe iniciarse el tratamiento farmacológico con un diurético o un calcio antagonista.

Los pacientes mayores de 80 años deben recibir el mismo tratamiento farmacológico que los pacientes mayores de 55 años, considerando siempre la presencia de comorbilidad y polifarmacia.

En pacientes portadores de angina o infarto al miocardio e hipertensión arterial se recomienda tratamiento con beta bloqueadores y calcio antagonistas. En pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal, en ausencia de estenosis de la arteria renal, el tratamiento de elección es con Inhibidores de ECA o Bloqueadores de Angiotensina II en los pacientes alérgicos.

En pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus, se obtiene una mayor reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares con cifras tensionales <130/80 mmHg.

En pacientes hipertensos con otras condiciones de alto riesgo (uso de anticoagulantes orales, enfermedad vascular cerebral hemorrágica reciente, riñón único, alteraciones de la coagulación, aneurismas, etc.) el control de la presión arterial debe ser estricto \leq 130/80. (NOM-030-SSA2, 2009).

2.4.9 Politerapia

El alcanzar los niveles recomendados de la presión arterial con el tratamiento farmacológico en los pacientes hipertensos es una meta difícil. Aunque el uso de la terapia individual es efectivo en la hipertensión más del 50% de los pacientes requerirán más de un fármaco para el apropiado tratamiento. La politerapia está recomendada para pacientes con una presión sistólica elevada por más de 20 mm Hg o una presión diastólica con más de 10 mm Hg de los valores normales esto de acuerdo a la sociedad europea de la hipertensión. La finalidad de estas interacciones es que el segundo agente lleve a un mejor control actuando por un mecanismo complementario (Kalra et al, 2010).

Este tipo de tratamiento puede ser utilizado de distinta forma administrándose al mismo tiempo ambos fármacos a dosis adecuadas o por la administración secuencial de ambos.

Algunas de las combinaciones más conocidas y que se utilizan son: β Bloqueadores con diuréticos, ARAII o IECAs con diuréticos, IECAs o ARAII con antagonistas del canal de

calcio, éstas se representan en la figura 15 en forma de líneas color verde por lo cual se recomienda su uso; mientras que en la línea color rojo se presenta la interacción de ARAII con IECAs la cual no se encuentra recomendada pues no disminuye de manera significativa la presión arterial y tiende a empeorar la hipercalemia en algunos pacientes (Bakris et al, 2000).

Dentro de la misma figura las líneas punteadas que se observan en color negro representan las interacciones que han sido probados y poseen eficacia pero aún se desconoce gran parte de sus efectos y como es que se llevan a cabo, entre estas interacciones poco estudiadas se encuentra el uso de ARAII o IECAs con β bloqueadores, de las cuales hasta la fecha se están investigando mediante estudios clínicos siendo el más representativo la evaluación de una sola tableta que contiene Nebivolol y Valsartan (Giles et al, 2015).

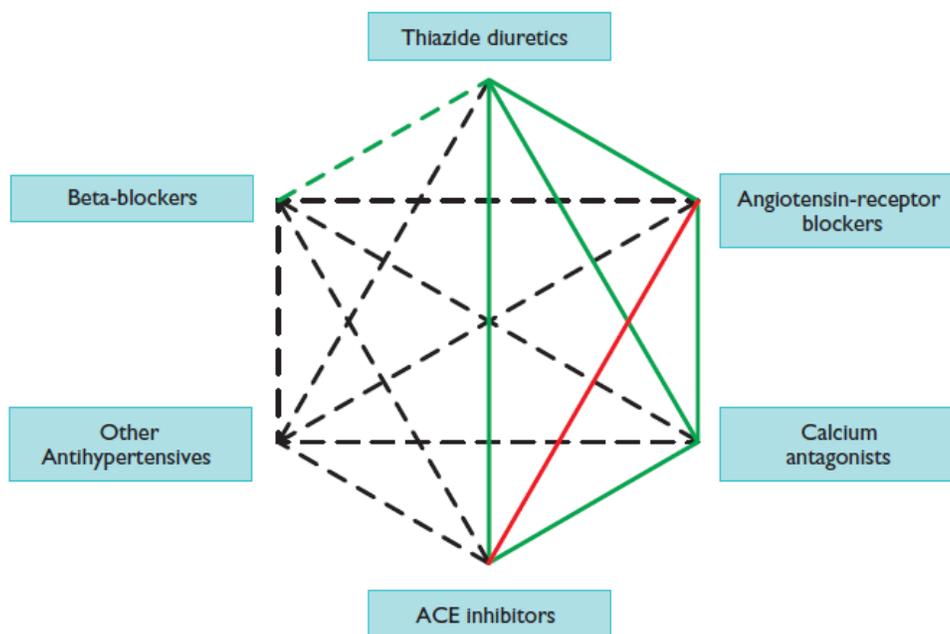


Figura 15.- Posibles combinaciones de antihipertensivos. (Mancia et al, 2013),

3.- JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial afecta al 30% de la población adulta, una tercera parte desconoce su enfermedad y ha sido considerado un factor de riesgo modificable para eventos cardiovasculares que pueden ocasionar la muerte, por ello es uno de los principales problemas de salud pública, afecta tanto a hombres como a mujeres, además de que genera elevados costos económicos asociados al tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones representan una carga para los pacientes, familiares y los servicios de salud (Villareal, 2002), es por esto que en años recientes se ha puesto un gran empeño para detectar y tratar pacientes con hipertensión; aun así una de cada tres personas que se encuentra bajo tratamiento farmacológico no consigue mantener su presión arterial en niveles adecuados (INSP, 2012).

En la actualidad muchos de los tratamientos utilizados para la HTA involucran el uso de varios fármacos (politerapia) con la finalidad de obtener un mejor efecto terapéutico en los pacientes y disminuir algunos de los efectos adversos, uno de ellos y el tercero más recomendado es el uso de β -bloqueadores en combinación con inhibidores del sistema renina angiotensina (SRA) ya que genera un efecto hipotensor y disminuye la probabilidad de sufrir insuficiencia cardíaca (Tomiyama, 2014). A pesar de conocer los efectos de cada fármaco y de estar siendo utilizado en el área clínica de manera continua, aún se desconoce el mecanismo de acción de la combinación que explique cómo es que llevan a cabo tales efectos. A la fecha sólo se ha descrito la naturaleza de su efecto sobre la presión arterial de manera individual y hay información limitada de los mecanismos moleculares y funcionales por los que actúan de manera combinada (Mancia; et al, 2013). En el caso de este proyecto se busca estudiar el efecto de la interacción de IECAS y ARAII con β -bloqueadores sobre la respuesta funcional en tejido vascular, ya que son pocos los estudios que existen respecto a este tema. Para ello se empleó el modelo de tejido aislado utilizando aorta de rata espontáneamente hipertensa.

4. HIPÓTESIS

La interacción de captopril con propranolol o losartán con propranolol reducen la presión arterial de las ratas espontáneamente hipertensas al reducir la reactividad vascular a la angiotensina II y aumentar la reactividad a la bradicinina.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar el efecto del tratamiento combinado con propranolol-captopril o propranolol-losartán sobre la reactividad vascular a angiotensina II y bradicinina mediante técnicas farmacodinámicas para conocer como participan los mecanismos de acción de los distintos fármacos sobre la reducción de la presión arterial.

5.1 Objetivos Específicos

Determinar los valores de presión arterial en la rata SHR antes y después de los tratamientos.

Realizar Curvas Concentración Respuesta a angiotensina II y a bradicinina en los anillos aórticos de rata SHR previamente tratadas.

6. METODOLOGÍA

6.1 Animales

Se utilizaron 36 ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR), 6 ratas macho Wistar Kyoto y 6 ratas macho Wistar de aproximadamente 6 a 8 meses de edad con un peso de 250-300 g. y alimentadas con una dieta balanceada de la marca RatChow y agua *ad libitum*. Los animales se alojaron en cajas de acrílico para 6 ratas en el bioterio de 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 cada uno de los grupos, los animales fueron organizados en 8 grupos de 6 ratas cada uno (tabla 2). En resumen 2 grupo de 6 ratas normotensas, uno de ellos Wistar y el otro Wistar Kyoto a los que se le administró vehículo (solución salina isotónica, SSF) y 6 grupos de ratas hipertensas las cuales se les administró: vehículo, captopril, propranolol, losartan, captopril + propranolol y losartán + propranolol a las dosis mencionadas en la tabla 2.

Tabla 2.- Tratamientos y dosificación para los distintos lotes a utilizar. (SSF: solución salina fisiológica).

Animales	Tratamiento	Dosis (mg/kg)
6 ratas Wistar	Vehículo (SSF)	-
6 ratas Wistar Kyoto	Vehículo (SSF)	-
6 ratas SHR	Vehículo (SSF)	-
6 ratas SHR	Captopril	1
6 ratas SHR	Propranolol	3.2
6 ratas SHR	Losartán	1
6 ratas SHR	Captopril + Propranolol	0.7 + 1.15
6 ratas SHR	Losartán + Propranolol	0.53 + 1.69

Los tratamientos se administraron diariamente, durante 5 días, de manera i.m. en un volumen de 0.1 mL de vehículo. El tratamiento se aplicó a la misma hora del día. Posteriormente se realizó la eutanasia de los animales para obtener la aorta torácica y proseguir con la evaluación

de la reactividad vascular. La disposición de cadáveres se realizó en bolsas de polietileno amarillas que se almacenaran en un congelador para su posterior tratamiento, de acuerdo a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

6.2 Medición de la presión arterial

Los valores de presión arterial (sistólica y diastólica) de las ratas hipertensas y normotensas de las ratas Wistar y Wistar Kyoto, se determinaron, de manera no invasiva, mediante el método Tail-Cuff por triplicado durante 3 días. En este método en el que además se obtiene el ritmo cardíaco se utiliza un manguito que se coloca en la primera mitad de la cola de la rata el cual está conectado a un osciloscopio computarizado. Este método permite la realización de medidas repetidas durante todo el período de tratamiento. Posteriormente se realizó la eutanasia de los animales y se extrajo la aorta torácica utilizando pinzas y tijeras esterilizadas mediante cirugía roma, siendo muy cuidadoso para evitar el daño al endotelio. Se colocó la aorta en solución Krebs y se retiró el tejido conectivo adyacente para posteriormente realizar cortes transversales y obtener segmentos de 3-5 mm.

6.3 Determinación de la reactividad vascular

Los anillos aórticos se colocaron en cámaras para órgano aislado (10 mL) con solución fisiológica de Krebs (NaCl 118, KCl 4.7, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 1.2, CaCl_2 2.5, NaHCO_3 25, EDTA-Na 0.03 y glucosa 11.7 [mM]). La solución en las cámaras se mantuvo a 37-38 °C, pH 7.4, y se burbujeo con gas carbógeno (95 % O_2 y 5 % CO_2). Para registrar la tensión isométrica, los anillos aórticos se fijaron con dos ganchos de acero inoxidable que se introdujeron en la luz de cada segmento aórtico. Uno de los ganchos se amarró con un hilo y se fijó al fondo de la cámara y el otro se amarró a un transductor de fuerza conectado a una unidad de adquisición de datos de la marca BIOPAC. Bajo una tensión inicial en reposo de 3 g de fuerza y lavados con la solución Krebs cada 15 min durante 1 h, cada anillo aórtico se contrajo con fenilefrina (10^{-5} M) y durante el estado estable de la respuesta contráctil se añadió acetilcolina (10^{-5} M) para confirmar la presencia funcional del endotelio. Después del periodo de estabilización se realizaron curvas acumulativas concentración respuesta a angiotensina II (Ang II) y a bradicinina en concentraciones crecientes hasta que se observará la respuesta máxima. En el caso de bradicinina, las curvas de relajación se obtuvieron previa

contracción de los anillos aórticos con fenilefrina 10^{-8} M hasta que se obtuvo la respuesta máxima. Estos datos se resumen en el diagrama 1. Los resultados obtenidos se registraron y se miden en una computadora con la ayuda del programa AcqKnowledge versión 8.1.

6.4 Diagrama de Flujo

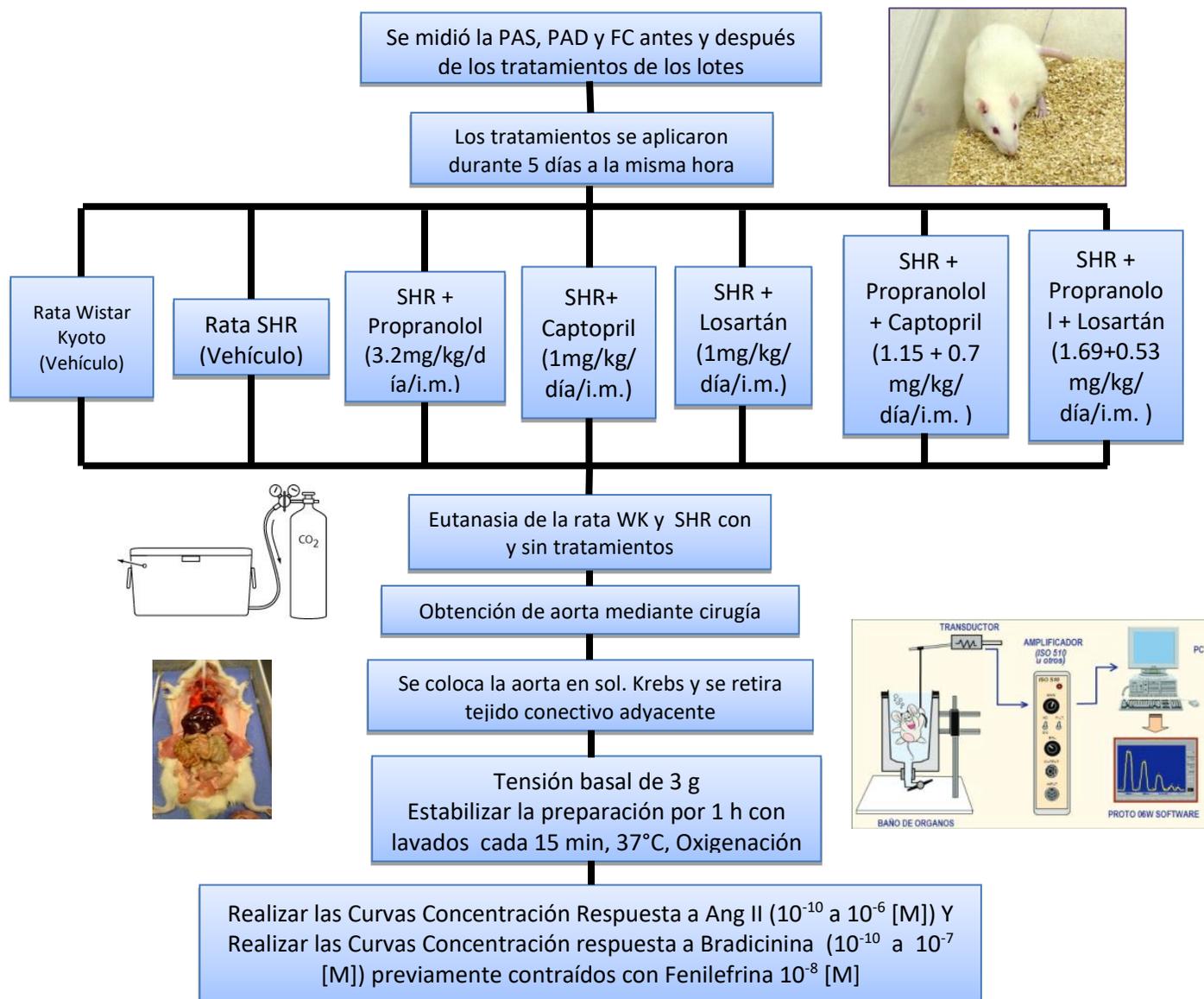


Diagrama 1. Diagrama general de los pasos realizados para la evaluación de la reactividad vascular de los distintos grupos experimentales.

6.5 Análisis Estadístico

Los datos se resumen con ayuda de la estadística descriptiva, determinando el promedio. Las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) se calcularon empleando la prueba de ANOVA de dos vías. Las comparaciones múltiples se calcularon con la prueba de Tukey. El software utilizado para la elaboración de las gráficas y la estadística fue Graph Pad Prism 5.

7. RESULTADOS

7.1 Medición de la presión arterial.

En la tabla 9 se muestran los resultados de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca de los diferentes grupos experimentales antes de los tratamientos. Cabe mencionar que la presión de los lotes de ratas Wistar y Wistar Kyoto se encontraron cercanos al valor de 120 mm Hg, mientras que los lotes de ratas SHR utilizadas para controles y tratamientos mantuvieron su presión en el intervalo de 151 a 162 mm Hg.

Tabla 3.- Valores promedio \pm EE de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC) de los distintos grupos sin tratamiento.

Lote	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (latidos/min)
<i>Wistar (Vehículo)</i>	119.26 \pm 1.77*	81.94 \pm 0.49*	382.83 \pm 8.11
<i>Wistar Kyoto (Vehículo)</i>	119 \pm 1.33*	80.46 \pm 0.4*	354.87 \pm 16.7
<i>SHR (Vehículo)</i>	161.34 \pm 6.78	125.02 \pm 6.12	329.33 \pm 7.93
<i>SHR + Captopril</i>	156.2 \pm 6.07	119.6 \pm 4.15	327.39 \pm 11.86
<i>SHR + Propranolol</i>	153.56 \pm 3.93	113.68 \pm 4.35	359.09 \pm 18.72
<i>SHR + Losartán</i>	151 \pm 3.69	113.9 \pm 4.93	354.12 \pm 15.06
<i>SHR + C+P</i>	162.6 \pm 7.68	124.62 \pm 7.85	355.67 \pm 12.37
<i>SHR + L+P</i>	162.3 \pm 6.36	125.86 \pm 4.87	371.83 \pm 9.48

* $P < 0.05$ vs SHR. (ANOVA, prueba de Tukey).

Posteriormente a los tratamientos con captopril, losartán, propranolol, captopril-propranolol y losartán-propranolol, se observa que los valores de PAS y PAD disminuyeron significativamente; mientras que la FC no cambio significativamente. El decremento en las

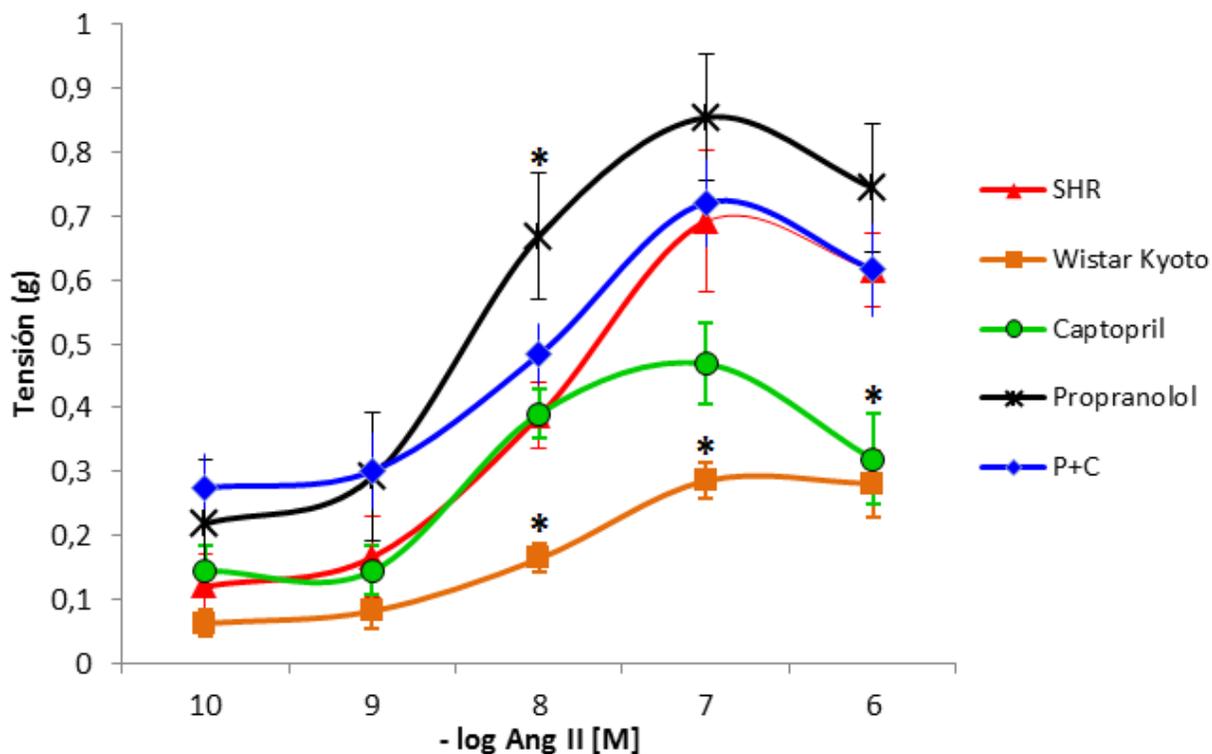
diferentes presiones fue de 30 a 40 mm Hg, con esto obtuvieron valores de PAS cercanos a 120 mm Hg y de PAD a 80-90 mm Hg.

Tabla 4.- Valores promedio \pm EE de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca de los distintos lotes de ratas posterior a los tratamientos

Lote	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (latidos/min)
<i>Wistar (Vehículo)</i>	121.08 \pm 0.48*	80.02 \pm 0.44*	383.86 \pm 12.42
<i>Wistar Kyoto (Vehículo)</i>	120.42 \pm 1.11*	81.22 \pm 0.52*	365.52 \pm 18.61
<i>SHR (Vehículo)</i>	159.48 \pm 6.2	123.16 \pm 6.38	326.16 \pm 8.72
<i>SHR + Captopril</i>	119.46 \pm 2.34*	83.83 \pm 1.54*	344.84 \pm 12.06
<i>SHR + Propranolol</i>	117.58 \pm 1.32*	89.05 \pm 0.9*	298.89 \pm 5.74*
<i>SHR + Losartán</i>	120.21 \pm 1.91*	80.91 \pm 0.99*	314.83 \pm 18.9
<i>SHR + C+P</i>	123.86 \pm 0.95*	82.11 \pm 1.3*	350.09 \pm 23.27
<i>SHR + L+P</i>	123.97 \pm 1.42*	85.88 \pm 1.46*	369.24 \pm 9.44

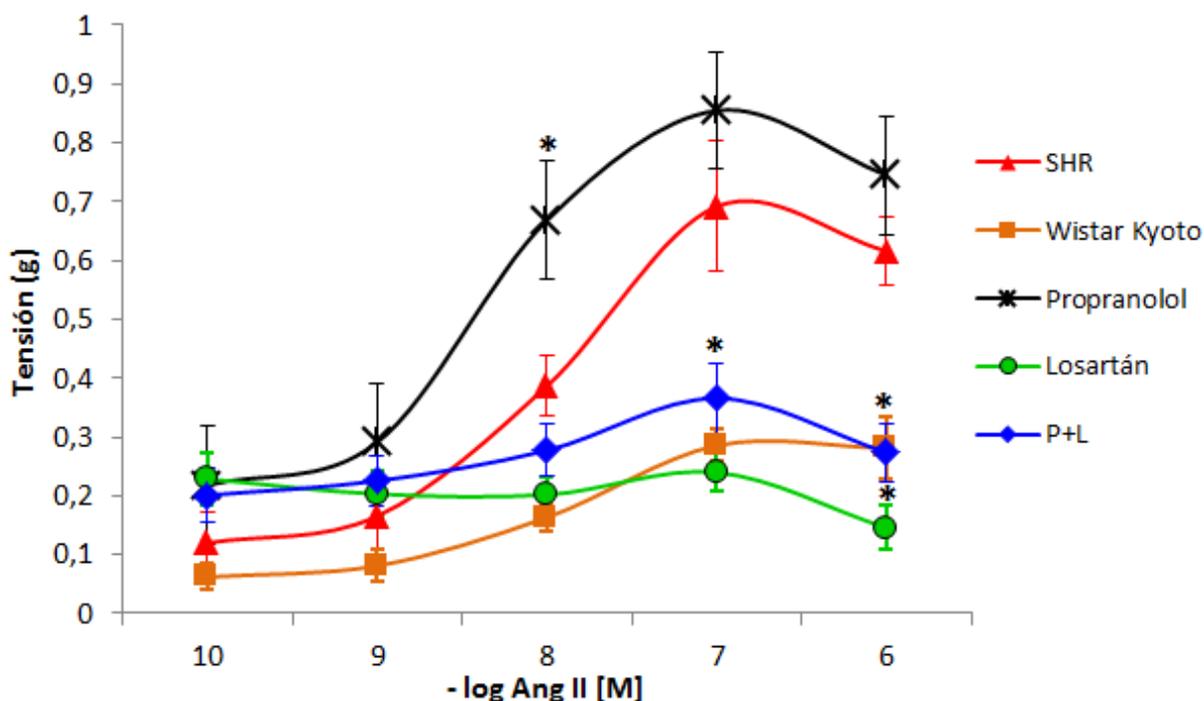
*P<0.05 vs SHR. (ANOVA, prueba de Tukey).

7.2 Determinación de la reactividad vascular. En la gráfica 1 se muestran la curva concentración respuesta (CCR) a Ang II de los grupos: a) Wistar Kyoto; b) SHR; c) SHR + captopril; d) SHR + propranolol y e) SHR + captopril-propranolol. Como se observa en la gráfica, la Ang II produjo una contracción dependiente de la concentración en los anillos aórticos procedentes de ratas normotensas y el estado hipertensivo provoca que la reactividad contractil de la angiotensina se incremente significativamente. Dicho incremento se manifiesta como un incremento en el valor del Emax ($p < 0.05$), pero no de la CE₅₀ (tabla 11). En el caso del tratamiento con captopril, la respuesta contractil a Ang II disminuyó significativamente disminuyendo el Emax ($p < 0.05$) a pesar de una disminución en los valores de la CE₅₀ con respecto a los valores del vehículo en la rata SHR ($p < 0.05$), sin embargo los valores están significativamente por arriba de los obtenidos en ratas normotensas. Por el contrario, el tratamiento con propranolol incrementa la reactividad contractil inducida por la Ang II por arriba de los valores obtenidos en las ratas hipertensas, observándose también un incremento en los valores de Emax y una reducción en la CE₅₀ (tabla 11) con respecto a la rata SHR tratada con vehículo. Mientras que el tratamiento combinado con captopril y propranolol no evita el incremento de la reactividad vascular a la angiotensina II inducida por la hipertensión, esto se manifiesta por una disminución de la CE₅₀ (tabla 11).



Gráfica 1.- Curva concentración respuesta acumulativa a angiotensina II en aorta de rata de los lotes con tratamiento de captopril, propranolol y la interacción captopril-propranolol. Se muestra los valores promedio \pm EE. * $P < 0,05$ vs SHR. (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey).

En la gráfica 2 se observa las curvas concentración respuesta a Ang II en los lotes experimentales tratados con vehículo, losartán, propranolol y la combinación losartán y propranolol. Como se observa los tratamientos con losartán y losartán-propranolol redujeron significativamente la respuesta contráctil a Ang II en la aorta; Cabe mencionar que entre los tratamientos de losartán y losartán-propranolol no hubo diferencia significativa. Con los datos obtenidos no fue posible calcular los valores de CE_{50} Y E_{max} .



Gráfica 2.- Curva concentración respuesta acumulativa a angiotensina II en aorta de rata de los lotes con tratamiento de losartán, propranolol y la interacción losartán-propranolol. Valores promedio \pm EE. * $P < 0.05$ vs SHR. (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey).

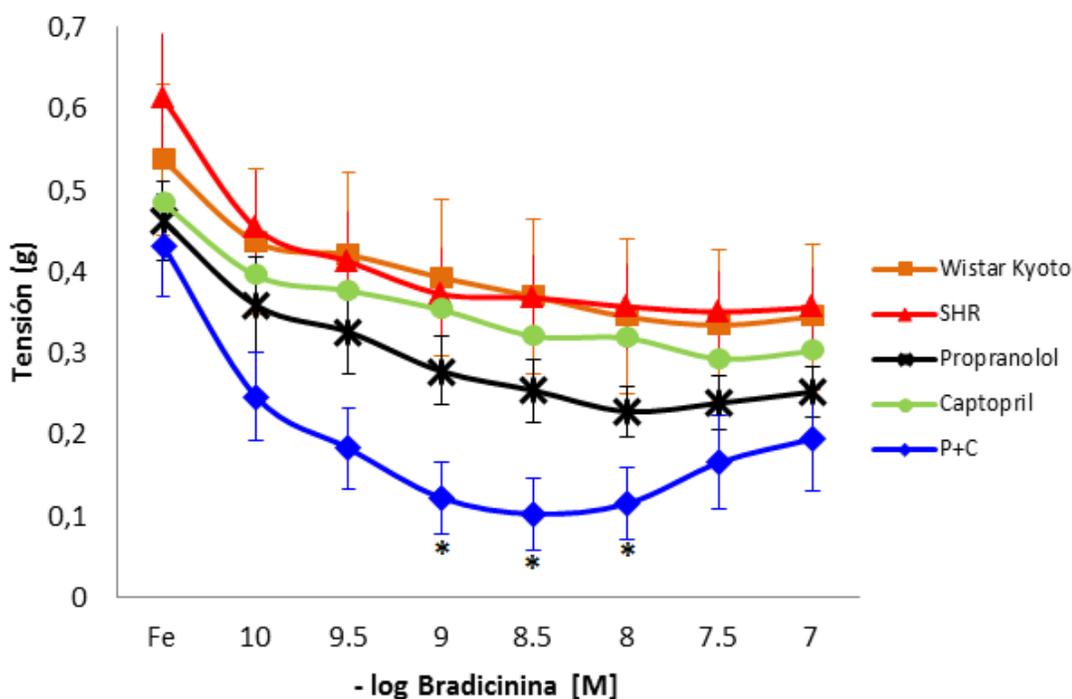
Tabla 5.- Valores promedio \pm EE de concentración efectiva 50 y efecto máximo de las curvas concentración-respuesta a Ang II en los distintos lotes de ratas.

Lote	CE ₅₀ [nM]	Emáx (g)
<i>Wistar Kyoto (Vehículo)</i>	4.72 \pm 0.7	0.28 \pm 0.007*
<i>SHR (Vehículo)</i>	4.86 \pm 0.71	0.66 \pm 0.01
<i>SHR + Captopril</i>	1.1 \pm 0.18*	0.4 \pm 0.01*
<i>SHR + Propranolol</i>	1.43 \pm 0.23*	0.79 \pm 0.02*
<i>SHR + C+P</i>	0.64 \pm 0.08*	0.61 \pm 0.01

* $P < 0.05$ vs losartán. (ANOVA, prueba de Tukey).

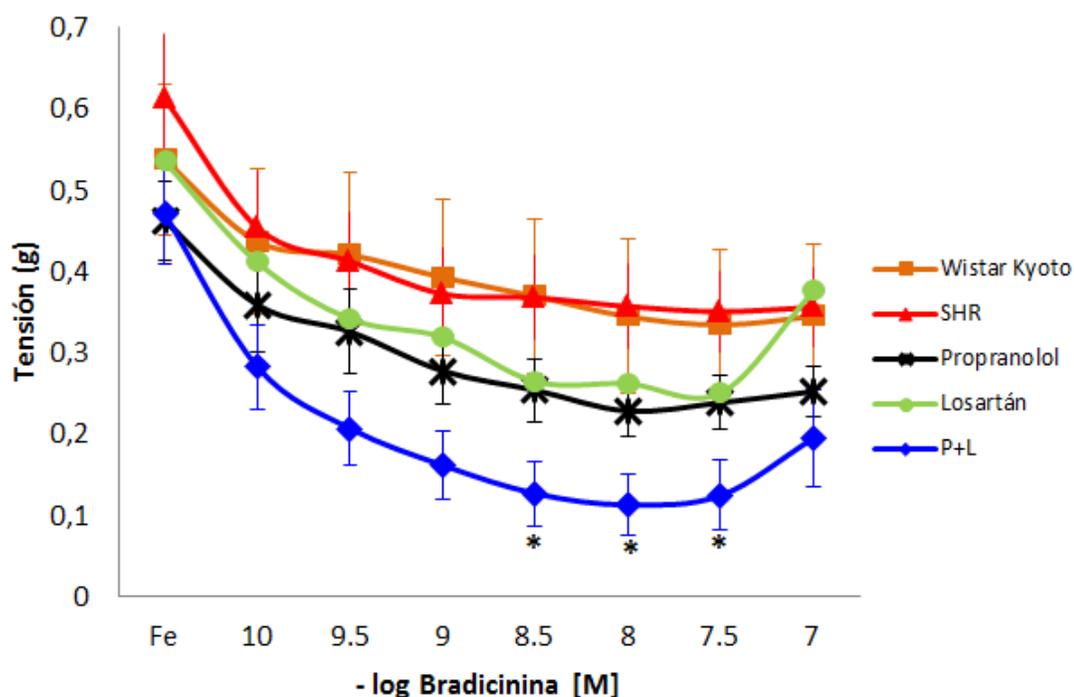
En la gráfica 3 se muestra la curva concentración-respuesta a bradicinina de los grupos: a) Wistar Kyoto; b) SHR; c) SHR + captopril; d) SHR + propranolol y e) SHR + captopril-

propranolol. La gráfica en cuestión muestra que la bradicina provocó una relajación de los anillos aórticos de manera dependiente de la concentración y que no existen diferencias estadísticamente significativas en la relajación a la bradicinina al comparar el lote hipertenso (SHR) con el normotenso (Wistar Kyoto). De la misma manera, los lotes experimentales tratados con propranolol o captopril son incapaces de modificar de manera significativa la relajación a bradicinina. Por otro lado, en los anillos aórticos provenientes del lote de ratas que fue tratado con la combinación propranolol-captopril mostró un aumento significativo en la relajación dada por bradicinina.



Gráfica 3.- Curva concentración respuesta acumulativa a bradicinina en aorta de rata de los lotes con tratamiento de captopril, propranolol y la interacción captopril-propranolol. Valores promedio \pm EE. *P<0.05 vs SHR. (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey).

En la gráfica 4 se muestra el efecto vasodilatador de la bradicinina en los anillos aórticos de ratas sobre los diferentes lotes, tratados con: propranolol, losartán y la interacción propranolol-losartán. De la misma forma que en el caso anterior, ni la hipertensión ni el tratamiento monoterápico modificó la relajación a la bradicinina y con el lote de ratas al que se le aplicó el tratamiento combinado con losartán y propranolol mostró un aumento significativo en la relajación inducida por bradicinina



Gráfica 4.- Curva concentración respuesta acumulativa a bradicinina en aorta de rata de los lotes con tratamiento de losartán, propranolol y la interacción losartán-propranolol. Valores promedio \pm EE. * $P < 0.05$ vs SHR. (ANOVA de dos vías, prueba de Tukey).

En la tabla 12 se muestran el efecto vasodilatador máximo y la CE_{50} de la bradicinina. Se observa el aumento del efecto relajante de la Bradicینina en los tratamientos con propranolol-captopril y propranolol-losartán en comparación con el lote SHR; mientras que en los lotes tratados con captopril, propranolol y losartán no presentan un efecto relajante mayor que el control. Además, la CE_{50} en los lotes losartán, Wistar y SHR es menor que la obtenida en los lotes captopril, propranolol, captopril-propranolol y Wistar Kyoto.

Tabla 6.- Valores promedio \pm EE de Concentración Efectiva 50 (CE_{50}) y Efecto máximo ($Emáx$) de las curvas concentración-respuesta a Bradicینina en los distintos lotes de ratas.

Lote	CE_{50} [μ M]	$Emáx$ (g)
<i>SHR + Losartán</i>	0.5 ± 0.14	0.22 ± 0.004
<i>SHR + C+P</i>	0.48 ± 0.13	$0.38 \pm 0.007^*$
<i>SHR + L+P</i>	0.5 ± 0.12	$0.31 \pm 0.004^*$

* $P < 0.05$ vs losartán. (ANOVA, prueba de Tukey).

8. DISCUSIÓN

La hipertensión arterial es una patología crónica con elevada prevalencia en nuestro país y el mundo, es considerada como el principal factor de riesgo de muerte debido a que promueve cardiopatías y accidentes cerebrovasculares (Noqueira, 1999).

El modelo experimental de ratas espontáneamente hipertensas es utilizado ya que en este se produce la elevación de la presión arterial de forma sostenida y se caracteriza por cambios estructurales y funcionales en el corazón. La proporción de la masa corporal con el corazón o el peso relativo del ventrículo izquierdo, son marcadores de hipertrofia ventricular a nivel de órgano, esto se ha visto aumentado en SHR y se reporta por varios autores (Carrasco et al, 2010). La hipertrofia cardiaca esta correlacionada con un proceso inflamatorio, lo que indica que la inflamación es un evento clave en las complicaciones cardiovasculares de los animales hipertensos y conlleva al desarrollo de la enfermedad (Hilfiker et al, 2006).

La disminución de la presión arterial en los tratamientos en monoterapia con captopril, propranolol y losartán fue debida a los mecanismos ya conocidos de cada uno de los fármacos (Smith, 2014), sin embargo el uso de las interacciones también produjo la disminución de la presión arterial de forma similar a la monoterapia con una menor dosis de ambos fármacos lo cual puede asociarse a un sinergismo entre ambos fármacos que se pueden determinar mediante un isoblograma utilizando distintas dosis, algunas de estas dosis ya han sido reportadas por otros autores (Ferguson et al, 1983).

Esto puede tener una ventaja ya que el captopril por sí solo no logra controlar la presión arterial en todos los pacientes (MacGregor et al, 1985). Por otra parte se ha descrito que el captopril junto con el propranolol disminuyen la presión arterial en individuos hipertensos (Ferguson et al, 1983). Se ha visto que la adición de propranolol no incrementa la efectividad del captopril en combinación, como ocurre en una interacción de captopril con un diurético, pero si prolonga la acción del iECA, lo que sugiere que la interacción entre ambos puede ser a nivel de biotransformación, lo cual requiere comprobarse con estudios posteriores (MacGregor et al, 1985). El mecanismo de atenuación del efecto hipotensor de la combinación de un iECA con un beta-bloqueador no sé ha determinado pero se piensa que está asociado con el péptido natriurético atrial (Wing et al, 1988)

Sin embargo se ha visto que el tratamiento de captopril con un beta-bloqueador solo logra la presión deseada en el 50 % de los pacientes, lo cual se puede asociar con el nulo cambio que presenta la interacción captopril-propranolol en la reactividad vascular a angiotensina II en comparación con la rata SHR (Yoneda et al, 1991)

En algunos estudios se menciona que el uso de un beta-bloqueador en combinación con un iECA debe ser utilizada solo cuando los pacientes tengan una frecuencia cardíaca mayor a 84 latidos por minuto debido a la baja eficacia en pacientes con una frecuencia cardíaca disminuida. Recientemente se ha visto que el uso de beta-bloqueadores de tercera generación con iECAs y ARAII producen un efecto aditivo en la disminución de la presión arterial, que no se observaba con la primera y segunda generación (Richards et al, 2013).

La interacción losartán-propranolol también logra generar la disminución de la presión arterial a niveles cercanos a los generados por la monoterapia y la interacción captopril-propranolol, esto comprueba la eficacia de la interacción como tratamiento antihipertensivo, el cual ha sido reportado en un estudio sobre uso de la combinación de un ARAII como valsartán con un beta-bloqueador como el nebivolol en individuos hipertensos (Giles et al, 2014)

El uso de la interacción con un beta-bloqueador en interacción se puede asociar a que los iECAs y ARA II no producen la inhibición completa del sistema renina angiotensina, debido a que sus efectos sobre el nivel de angiotensina II varía de acuerdo a los tejidos. Otro factor que se podría asociar es la inhibición de los procesos mediado por angiotensina II a nivel renal quizás juegue un papel importante en la mediación de los efectos de iECAs y ARAII sobre la presión arterial. Además a nivel central se ha reportado que la estimulación del nervio periarterial es mayor durante la hipertensión y se ve reducida significativamente por captopril. (Kawasaki et al, 1984).

Los resultados obtenidos nos muestran la eficacia que presentan las interacciones de propranolol-captopril y propranolol-losartán debido a que inducen reducción de la presión arterial de manera similar a los tratamientos individuales con cada fármaco (Huttunen et al, 1992). Además de que el propranolol al encontrarse en combinación no promueve una disminución de la frecuencia cardíaca que si se observa por la administración individual del

beta bloqueador, por lo que se disminuye el riesgo de efectos adversos como bradicardias que mejoran la calidad de vida del paciente (Ferguson et al, 1983). El aumento en el efecto a Ang II en SHR se atribuye a que en la hipertensión la respuesta vascular a este péptido vasoconstrictor se encuentra elevada y existe un desequilibrio en el sistema renina-angiotensina lo cual promueve el aumento de la presión arterial debido a la continua formación de péptidos vasoconstrictores y la disminución de péptidos vasodilatadores (Carrasco et al, 2010). Mientras que el efecto a Angiotensina II presentado por el lote control sano Wistar Kyoto representa los niveles de respuesta basal debido a que este modelo experimental se encuentra genéticamente relacionado con la cepa SHR pero no posee la característica de presión arterial elevada y los niveles plasmáticos de Ang II son similares a los de individuos sanos con los que no mantienen alguna relación genética (Bolterman et al, 2005). Cabe resaltar que el propranolol no indujo efecto alguno en la respuesta vasoconstrictora debido a que su mecanismo de acción para disminuir la presión arterial no es directamente sobre la Angiotensina II y sus receptores, además de que no genera cambios en la estructura vascular (Schiffrin et al, 1994). Por su parte el tratamiento con captopril disminuyó la respuesta a Ang II en individuos hipertensos que es debido a su mecanismo de inhibición de la enzima convertidora de angiotensina lo cual se sabe que disminuye la reactividad vascular periférica a vasoconstrictores, además de que atenúa el desarrollo de cambios vasculares estructurales y el estrés oxidativo (Berecek et al, 1983). Parte de los efectos observados sobre la disminución de la respuesta a Angiotensina II por el tratamiento con losartán y la interacción losartán-propranolol se atribuyen a que este antagonista genera un bloqueo directo del receptor AT1 y se ha demostrado que reduce la eficacia y la potencia de la Angiotensina II (Fierens et al, 1999). A pesar de que la combinación de captopril con propranolol no provocó una disminución en la respuesta vascular a Ang II, ya se ha reportado que el uso de la interacción previene el incremento en los niveles plasmáticos de renina que se producen el tratamiento con un IECA y un diurético (Holmer et al, 1998). Otro beneficio adicional que se ha demostrado en estudios como CARMEN y CIBIS-III es que el uso combinado de un iECA y un beta-bloqueador es el tratamiento farmacológico más efectivo en la insuficiencia cardíaca (Boer y Veldhuisen, 2008) y en infarto agudo al miocardio ha presentado una disminución de la mortalidad de los pacientes (Sever y Messerli, 2011).

Por otra parte la respuesta a bradicinina obtenida en el control hipertenso es debido a la disminución de la actividad del sistema conocido como calicreína-cinina, el cual regula al SRA, esto por la degradación de péptidos vasodilatadores como la bradicinina (Sharma et al, 2009). Además de que el tratamiento con propranolol no produjo cambio en el efecto a bradicinina lo que se atribuye a que el tratamiento con este beta bloqueador no afecta a este péptido ni a sus receptores. De igual forma el tratamiento con captopril no indujo cambios en la respuesta a bradicinina en la aorta, esto se debe a que el efecto del fármaco es inhibiendo a la enzima convertidora de angiotensina plasmática y somática, principalmente la que se encuentra en pulmón que es la responsable de degradar a estos péptidos vasodilatadores (Cohen y Kurz, 1982). Además de los resultados observados por el aumento de la respuesta vasodilatadora a bradicinina en el tratamiento con losartán y losartán propranolol puede ser debido a que el losartán aumenta los niveles plasmáticos de bradicinina de forma similar al tratamiento con un iECA, lo cual sugiere que es debido a la disminución de la biotransformación de este péptido (Campbell et al, 2005).

Gran parte de los efectos protectores asociados a iECAs en el corazón y los vasos sanguíneos es debido en parte a la acumulación de cininas en la vía del receptor B₂ después de la disminución de su degradación (Tschöpe et al, 1997). Además evidencia experimental sugiere que los iECAs pueden inducir un cross-talk entre el receptor B₂ y la ECA en la membrana plasmática, deteniendo la desensibilización del receptor, retrasando su eliminación y potenciando las acciones de bradicinina (Erdös y Marcic, 2001).

A diferencia de los iECAs, los ARAII no interfieren directamente con la eliminación de bradicinina, pero hay evidencias de que el incremento del GMP cíclico estimulado por el óxido nítrico bajo el bloqueo del receptor AT₁ es incluso mayor que el observado en el tratamiento con iECAs (Golke et al, 1996). Esto llevó a sugerir que el receptor AT₂ el cual se encuentra más expuesto a moléculas de angiotensina II, durante el bloqueo de AT₁, estimula la producción de NO y GMPc a través de la interacción con el receptor B₂ (Linz et al, 1995).

Sin embargo la presencia de un iECA o ARAII no elimina los efectos de los beta-bloqueadores en los parámetros metabólicos y se recomienda que no sean utilizados como primera opción y de preferencia con pacientes jóvenes. (Richards et al, 2013).

La finalidad de una terapia antihipertensiva no es solo disminuir la presión sanguínea, sino también reducir el riesgo de daño en órganos blanco y la mortalidad (Brown y Vaughan, 1998). Sería interesante el uso de las interacciones farmacológicas entre estos antihipertensivos en pacientes ya que se beneficiarían por la disminución de los efectos adversos de estos grupos de fármacos.

9. CONCLUSIONES

Los distintos tratamientos administrados a las ratas hipertensas fueron eficaces para reducir la presión arterial a los niveles de normotensión.

Los resultados obtenidos corroboran que la hipertensión arterial está asociada a un incremento en la reactividad a la Ang II, principalmente por un incremento en su eficacia, sin modificación en las acciones vasodilatadoras de la bradicinina.

La interacción losartán-propranolol generó un antagonismo de tipo no competitivo observándose por la disminución en la eficacia y la potencia a Angiotensina II.

Se descarta la participación de la relajación a la bradicinina en el efecto antihipertensivo del tratamiento en monoterapia ya que captopril y losartán son incapaces de modificar dicha relajación y sólo las interacciones captopril-propranolol y losartán-propranolol promovieron un efecto vasodilatador debido al incremento en la eficacia a bradicinina,

Se sugiere que la interacción losartán-propranolol fue la más efectiva dentro de los tratamientos debido a la respuesta reguladora entre el sistema renina-angiotensina y calicreína-cinina.

- PERSPECTIVAS

Se considera la posibilidad de que los tratamientos combinados ofrezcan efectos benéficos adicionales debido a que también evitan el efecto bradicardizante inducido por el bloqueo β con propranolol en los sujetos hipertensos.

Se propone la investigación de los receptores a angiotensina II y bradicinina a nivel molecular por su muy probable participación dentro de la regulación de los efectos generados por las interacciones farmacológicas.

10. REFERENCIAS

- Agata, J., Miao, R., Yayama, K., Chao, L. y Chao, J. (2000). Bradykinin B1 Receptor Mediates Inhibition of Neointima Formation in Rat Artery After Balloon Angioplasty. *Hypertension*, 36, 364-370. doi: 10.1161/01.HYP.36.3.364
- Alderman, M.; et al. (1997). Effect of long-acting and short-acting calcium antagonist on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet*, 349, 594-598.
- Angiotensin-converting enzyme 2 precursor – Homo Sapiens (Human). (s.f.). En *UniProtKB.org*. Recuperado de: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q9BYF1>
- Angiotensin-converting enzyme precursor – Homo Sapiens (Human). (s.f.). En *UniProtKB.org*. Recuperado de: <http://www.uniprot.org/uniprot/P12821>
- Ardailou, R.; y Chansel, D. (1997). Synthesis and effects of active fragments of angiotensin II. *Kidney Int*, 52(6),1458-1468.
- Arellano, A.; et al. (2010). Angiotensin-induced EGF receptor transactivation inhibits insulin signaling in C9 hepatic cells. *Biochem Pharmacol*, 79, 733-745.
- Arias, J. (2001). Generalidades medico-quirúrgicas. Ed. Tebar. Madrid, España. Pp. 48
- Bakris, G. y Weir, M. (2000). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor–Associated Elevations in Serum Creatinine. *Arch Intern Med*, 160(5): 685-693.
- Barlucchi, L.; et al. (2001). Canine ventricular myocytes possess a renin-angiotensin system that is up-regulated with heart failure. *Circ Res*, 88, 298-304
- Bas, M.; et al. (2007). Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, 62(8), 842-856.
- Bascands, J.; Schanstra, J.; Couture, R. y Girolami, J. (2003). Bradykinin receptors: towards new pathophysiological roles. *Med Sci*, 19, 1093–1100.
- Batenburg, W. y Jan, A. (2008). The (Pro) renin receptor: a new addition to the renin-angiotensin system? *Eur J Pharmacol*. 585, 320-324.

- Beldent, V.; et al. (1993). Proteolytic release of human angiotensin-converting enzyme. Localization of the cleavage site. *J Biol Chem*, 268, 26428-26434.
- Bellin, L.; Puddey, I. y Burke, V. (1996). Alcohol and hipertensi3n. Kill or cure? *J Hum Hypertens*, 10(2), S1-S5.
- Berecek K, et al. (1983). Altered vascular reactivity and baroreflex sensitivity induced by chronic central administration of captopril in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 5: 689-700.
- Bernis, C. (2010). Diur3ticos y Fracaso Renal Agudo. *NefroPlus*, 3(3), 1-8.
- Beta-Adrenoceptor Antagonists (Beta-Blockers). (2013). En Klabunde, R. Recuperado de: <http://cvpharmacology.com/cardioinhibitory/beta-blockers>
- Blair, D.; et al. (1984). Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol*, 119, 526-540
- Blaukat, A. (2003). Structure and signalling pathways of kinin receptors. *Andrologia*, 35, 17–23.
- Boer R, Veldhuisen D. (2008). ACE-inhibitors, Beta-blockers or the Combination in Heart Failure: Is It Just an A–B–C ? *Cardiovasc Drugs Ther*, 22(4): 261–263.
- Boer, R. y Veldhuisen, D. (2008). ACE-inhibitors, Beta-blockers or the Combination in Heart Failure: Is It Just an A–B–C ? *Cardiovasc Drugs Ther*, 22(4): 261–263.
- Bolterman J, et al. (2005). Effects of captopril on the renin angiotensin system, oxidative stress, and endothelin in normal and hypertensive rats. *Hypertension*, 46(2): 943-947.
- Botey, A. y Boch, P.(2000). Hipertensi3n Maligna. *Hipertensi3n*, 17(5), 198-207.
- Brasier, A. y Li, J. (1996). Mechanisms for inducible control of angiotensinogen gene transcription. *Hypertension*, 27(3 Pt 2), 465-475.

- Braun, E.; Fasciolo, J. y Leloir, L. (1940). The substance causing renal hypertension. *J Physiol (Lond)*, 98, 283-298.
- Brown, N. y Vaughan, D. (1998). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation*, 97, 1411-1420
- Burnier, M. y Brunner, H. (2000). Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*, 355(9204), 637-645.
- Campbell D, Krum H, Esler M. (2005). Losartan Increases Bradykinin Levels in Hypertensive Humans. *Circulation*, 111: 315-320.
- Carrasco J, et al. (2010). Captopril reduces cardiac inflammatory markers in spontaneously hypertensive rats by inactivation of NF- κ B. *Journal of Inflammation*, 7(21): 1-9.
- Cohen M, Kurz K. (1982). Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from SHR after treatment with captopril or MK-421. *JPET*, 220(1): 63-69.
- Contreras, F.; et al. (2000). Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT*, 19(2), 121-128.
- De Gasparo, M.; et al. (2000). International union of pharmacology, XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*, 52, 415-472.
- De la Figuerola, M. y Vinyoles, E. (2006). Inhibidores de la Renina. *Hipertensión*, 23(7), 216-221.
- Donoghue, M.; et al. (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*, 87(5), 1-9.
- Dostal, D.; y Baker, K. (1999). The cardiac rennin-angiotensin system. Conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res*, 85, 643-645.

Doumas, M; et al. (2013). Gender differences in hypertension: myths and reality. *Curr Hypertens Rep*, 15 (4): 321-330.

Editorial Elsevier. Barcelona, España.

Editorial Elsevier. Noida, India.

Editorial Medica Panamericana. Madrid, España.

Ehlers, M.; Chen, Y. y Riordan, J. (1991). Purification and characterization of recombinant human testis angiotensin-converting enzyme expressed in Chinese hamster ovary cells. *Protein Expr Purif*, 2(1), 1-9.

Erdös, E. y Marcic, B. (2001). Kinins, receptors, kininases and inhibitors. Where did they lead us? *Biol Chem* 382:43–47.

Farmer, S. (1997). The Kinin System. Ed. Academic Press. California, USA. Pp. 1-3

Ferguson R, et al. (1983). Effect of captopril and propranolol, alone and in combination, on the responses to isometric and dynamic exercise in normotensive and hypertensive men. *Pharmacotherapy*, 3(2): 125-130.

Ferguson, R; et al. (1983). Effect of captopril and propranolol, alone and in combination, on the responses to isometric and dynamic exercise in normotensive and hypertensive men. *Pharmacotherapy*, 3(2-1):125-130.

Fernández, F.; Alcázar, J. y Sánchez, E. (2010). *Hipertensión Arterial Secundaria*. Madrid: Nefrología Digital.

Fernandez, G.; et al. (2004). Nuevas consideraciones sobre aspectos clásicos del uso de los β -bloqueadores en la hipertensión arterial. *MAPFRE MEDICINA*, 15(2), 141-147.

Ferrario, C.; et al. (1997). Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension*, 30(3 Pt 2), 535-541.

Fierens F, et al. (1999). Insurmountable angiotensin AT1 receptor antagonists: the role of tight antagonist binding. *Eur J Pharmacol*, 372(2): 199-206.

Fuentes, X.; Castiñeiras, M. y Queraltó, J. (2a Ed.). (1998). *Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. Barcelona: Reverté.

Gamboa, R. y Rospigliosi, A. (2010). Más allá de la Hipertensión Arterial. *Acta Med Per*, 27(1), 45-52.

García, R.; Hernandez, D. y García, D. (2000). Nitratos Orgánicos en su Segundo Siglo. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*, 14(2), 141-150.

Geleijnse, J.; et al. (1997). Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension*, 29, 913-917.

Ghiadoni, L.; et al. (2000). Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 102, 2473-2478.

Giles, T; et al. (2014). Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study. *Lancet*, 383 (9932):1889–1898.

Giles, T; et al. (2015). Correlations of plasma renin activity and aldosterone concentration with ambulatory blood pressure responses to nebivolol and valsartan, alone and in combination, in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 9(11): 845-854.

Gohlke, P; et al. (1996). Cardiac and vascular effects of long-term losartan treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 28: 397–402.

Goldblatt, H. (1937). Studies on experimental hypertension. V-The pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia. *Ann Int Med*, 11, 69-103.

Golias, C.; et al. (2007). The kinin system - bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin. *Hippokratia*, 11(3), 124–128.

Gordon, H. (1988) Converting Enzyme Inhibitors in Treatment of Hipertension. *New Engl J Med*, 319, 1517-1523.

Gorostidi, M.; et al. (2002). Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertensión*, 19(3), 129-133.

Green, D.; et al. (2002). Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. *Neurology*, 59, 314.

Gums, J. (1992). Use of ACE Inhibitors in the treatment of cardiovascular disease. *American Pharmacy*, 32(6), 187-192.

Harmen, D.; Gilbert, M.; Borman, R. y Clark, K. (2002). Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*, 532(1-2), 107-110.

Henrion, D.; Kubis, N. y Lévy, B. (2001). Physiological and pathophysiological functions of the AT₂ subtype receptor of angiotensin II. From large arteries to the microcirculation. *Hypertension*, 38, 1150-1157.

Hergueta, G.; et al. (2002). (2ª Ed.). *Hipertensión Arterial, Guía de*. Madrid: Ediciones Norma Capitel.

Hipertensión. (2013). En *Panamerican Health Organization*. Recuperado de: <http://www.paho.org/hipertension/>

Holmer S, et al. (1998). Adrenergic blockers lower renin in patients treated with ACE inhibitors and diuretics. *Heart*, 80: 45–48.

Hooper, L.; Bartlett, C.; Smith, G. y Ebrhaim, S. (2002). Systemic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ*, 325, 628.

Hsueh, W. y Baxter, J. (1991). Human prorenin. *Hypertension*, 17(4), 469-477.

Hunt, S.; Williams, R. y Barlow, G. (1986). A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chron Dis*, 39, 809-821.

Hunyady, L. y Catt, K. (2006). Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol*, 20, 953-970

Huttunen M, et al. (1992). Which anti-hypertensive to add to a beta-blocker: ACE inhibitor or diuretic? *J Hum Hypertens*, 6(2): 121-125.

Ingelfinger, J. (2009). Angiotensin – converting enzyme 2: implications for blood pressure and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 18, 79 – 84.

Inoue, I.; et al. (1997). A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest*, 99, 1786-1797.

INSP, Secretaría de Salud, et al. (2012). *Encuesta Nacional de Salud 2012, Resultados Nacionales*. México. Recuperado de: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>

INTERSALT. (1988). Co-operative Research Group. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *J Hypertens*, 6(4), 584-586

Jan, A.; Batenburg, W. y Van, J. (2007). Prorenin and the (pro) renin receptor, an update. *Nephrol Dial Transplant*, 22, 1288-1292.

Kageyama, R.; Ohkubo, H. y Nakanishi, S. (1984). Primary structure of human preangiotensinogen deduced from the cloned cDNA sequence. *Biochemistry*, 23(16), 3603-3609.

Kalra, S; et al. (2010). Combination therapy in hypertension: An update. *Diabetol Metab Syndr*, 2(44). doi: 10.1186/1758-5996-2-44.

Kannel, W. y Higgins, M. (1990). Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens*, 8 (5), 3-8.

Kawasaki, H; Cline, W. y Su, C. (1984). Involvement of the vascular renin-angiotensin system in beta adrenergic receptor-mediated facilitation of vascular neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* October, 231:23-32.

Kumar, R.; et al. (1989). Structure of testicular angiotensin-converting enzyme: A segmental isozyme. *J Biol Chem*, 264, 16754-16758.

Lansang, M.; et al. (2005). ACE and non-ACE pathways in the renal vascular response to RAS interruption in type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int*, 67(3),1033-1037.

Li, N., Zimpelmann, J., Cheng, K., Wilkins, J. y Burns, K. (2004). The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in the generation of Angiotensin 1-7 by rat proximal tubules. *American Journal of Physiology, Renal Physiology*, 288, 353-362. doi: 10.1152/ajprenal.00144.2004

Lima, M.; et al. (2010). Sistema Renina Angiotensina y riesgo Cardio-metabólico, Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab*, 8(1), 3-10.

Lindpaintner, K.; et al. (1995). A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 332, 706-711.

Linz, W; et al. (1995). Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev*, 47: 25–50.

Liu, D.; et al. (2008). The Role of Oxidant Stress on AT1 Receptor Expression in Neurons of Rabbits with Heart Failure and in Cultured Neurons. *Circ Res*, 103-110.

MacGregor, G; et al. (1985). Captopril: contrasting effects of adding hydrochlorothiazide, propranolol, or nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 (1):82-87.

Mancia, G; et al. (2013). Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 34, 2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151

Marketo, M. y Vardas, P. (2012). Bradykinin in the Treatment of Arterial Hypertension: Friend or Foe? *Hellenic J Cardiol*, 53: 91-94.

Naoki, F.; et al. (2012). Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans. *J Physiol*, 590(8), 1871–1880.

Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999. (s.f.). En *Salud.gob.mx* Recuperado de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/030ssa29.html>

Olivares, J.; et al. (2005). Agonist-induced interactions between angiotensin AT1 and epidermal growth factor receptors. *Mol Pharmacol*, 68, 356-364.

Oliveri, E. y Thierer, J. (1999). *Insuficiencia Cardíaca*. Buenos Aires: Medica Panamericana.

Perez, J. (2013). *Patología General*. 7ª edición.

Perich, R.; et al. (1992). Two binding sites on angiotensin converting enzyme: evidence from radioligand binding studies. *Molecular Pharmacol*, 42, 286-293.

Propranolol. (s.f.). En PubChem. Recuperado de: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/propranolol#section=Top>

Redon, J.; et al. (2000). Influence of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the outcome of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension*, 35, 490-495.

Richard, V.; et al. (2001). Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation*, 104(7), 750-752.

Richards, T; et al. (2013). Combining Other Antihypertensive Drugs With β -Blockers in Hypertension: A Focus on Safety and Tolerability. *Canadian Journal of Cardiology*, 30: 42-46.

Rodríguez, C.; et al. (2002). Utilización de betabloqueadores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *An. Med. Interna*, 19(7), 50-56.

Salveti, A; et al. (1993). The inter-relationship between insulin resistance and hypertension. *Drugs*, 46 (2), 149-159.

- Santeliz, H.; Romano, L.; González, A. y Hernández, H. (2008). El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol*, 19(1), 21-29.
- Santos, R.; Campagnole, M. y Andrade, S. (2000). Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept*, 91, 45-62.
- Schiffrin E, Yuan L, Larochelle P. (1994). Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension*, 23: 83-91.
- Schneider, M. y Lorell, B. (2001). AT₂, judgment day: Wich angiotensin receptor is the culprit in cardiac hypertrophy? *Circulation*, 104, 247-248.
- Schnermann, J. y Briggs, J. (1999). The macula densa is worth its salt. *J Clin Invest*, 104(8), 1007-1009.
- Seth, D. y Seth, V. (2009). Textbok of Pharmacology. 3a edición.
- Sever S, Messerli F. (2011). Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J*, 32: 2499-2506.
- Sharma, J. (2009). Hypertension and the bradykinin system. *Curr Hypertens Rep*, 11(3), 178-181.
- Siragy, H. (2009). The potential role of the angiotensin subtype 2 receptor in cardiovascular protection. *Curr Hypertens Rep*, 11, 260-262
- Smith, H. (2014). A review of antihypertensive drug therapies. *S Afr Pharm J*, 81 (3): 21-25
- Soler, M.; Wysocki, J. y Batlle, D. (2007). Angiotensin converting enzyme 2 and the kidney. *Exp Physiol*, 93, 549-555.
- Stanton, A. (2003). Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*, 3(6), 389-394.

Takai, S.; et al. (2004). Therapeutic applications of chymase inhibitors in cardiovascular diseases and fibrosis. *Eur J Pharmacol*, 501(1-3), 1-8.

Takase, O.; et al. (2005). NF-kappaB-dependent increase in intrarenal angiotensin II induced by proteinuria. *Kidney Int*, 68(2), 464-473.

Tamaki, S.; Iwai, N.; Tsujita, Y.; y Kinoshita, M. (1999). Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension*, 33, 266-270.

Tigerstedt R. y Bergman, P. (1898). Nere und Kreislauf. *Skandinavisches Archiv für Physiologie*, 8, 223-271.

Titze, L. (2014). *Untersuchung zur Regulation der AT2-Rezeptor mRNA Expression im Skelettmuskel durch Arzneistoffe der kardiovaskulären Prävention*. Tesis de Doctorado. Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Zentrum für Experimentelle Medizin. UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF.

Tomiyama, H. y Yamashina, A. (2014). Beta-Blockers in the Management of Hypertension and/or Chronic Kidney Disease. *International Journal of Hypertension*, 2014: 1-7.

Touyz, R y Schiffrin, E. (2000). Signal Transduction Mechanisms Mediating the Physiological and Pathophysiological Actions of Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. *Pharmacological Review*, 52(4): 639-672.

Tschöpe, C; et al. (1997). Antihypertensive and cardioprotective effects after angiotensin-converting enzyme inhibition: role of kinins. *J Card Fail*, 3:133-148.

Unger, T. y Li, J. (2004) The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 5(1), 7-10.

Vázquez, A.; et al. (1998). Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Revisión. Rev Cubana Farm*, 32(3), 204-210.

Velázquez, P. (2008). Farmacología básica y clínica. 18ª edición.

Villarreal, E; et al. (2002). Costo de la atención de la hipertensión arterial y su impacto en el presupuesto destinado a la salud en México. *Salud pública Méx*, 44(1): pp. 7-13.

Weber, M; Stokes, G. y Gain, J. (1974). Comparison of the Effects on Renin Release of Beta Adrenergic Antagonists with Differing Properties. *J Clin Invest*, 54(6): 1413–1419.

Wein, A.; et al. (9a Ed.). (2008). *Urología, Campell-Walsh*. Buenos Aires: Medica Panamericana.

What Are the Signs, Symptoms, and Complications of High Blood Pressure? (2015). En *NHBI*. Recuperado de: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hbp/signs>

Whelton, P.; et al. (2002). Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 288, 1882.

WHO. (2013). *Información general sobre la Hipertensión en el mundo*. Ginebra: WHO Document Production Services.

Willet, W.; Dietz, W. y Colditz, G. (1999). Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*, 341, 427.

Wing, L; et al. (1988). Enalapril and atenolol in essential hypertension: attenuation of hypotensive effects in combination. *Clin Exp Hypertens A*, 10(1):119-133.

Wu, J.; Akaike, T.; Hayashida, K.; et al. (2002). Identification of bradykinin receptors in clinical cancer specimens and murine tumor tissues. *Int J Cancer*, 98, 29–35.

Yan, D; et al. (2010). The physicochemical properties, in vitro metabolism and pharmacokinetics of a novel ester prodrug of EXP3174. *Mol Pharm*, 7(6): 2132-2140

Yayama, K., et ál. (2003). Up-Regulation of Angiotensin II Type 2 Receptor in Rat Thoracic Aorta by Pressure-Overload. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(2), 736-743. doi: 10.1124/jpet.103.058420

Yoneda, S; et al. (1991). Single administration of captopril and combined use with beta-blocker and/or thiazide diuretic in the treatment of essential hypertension. *Angiology*, 42(11): 914-923.

Índice de Figuras	Página
Figura 1.- Esquema General de Sistema Renina Angiotensina.....	4
Figura 2.- Isoforma 1 tipo somática.....	9
Figura 3.- Isoforma 1 tipo plasmática.....	9
Figura 4.- Isoforma 2 tipo testicular.....	10
Figura 5.- Vías de señalización de la Ang II a través del receptor AT ₂	14
Figura 6.- Vía de señalización del receptor a bradicinina B ₂ en tejido vascular.....	17
Figura 7.- HTA en la población mundial.....	25
Figura 8.- Prevalencia de la HTA en adultos, por región y por ingresos.....	26
Figura 9.- HTA en México, distribución de acuerdo al diagnóstico, tratamiento y sus resultados.....	26
Figura 10.- Prevalencia de HTA por sexo y años de la encuesta.....	27
Figura 11.- Acción de los β -bloqueadores al unirse a los receptores B ₁ o B ₂	30
Figura 12.- Estructura química del propranolol.....	30
Figura 13.- Acción de los antagonistas del receptor AT ₁	33
Figura 14.- Representación del mecanismo de acción del Captopril y el Enalapril sobre la ECA.....	35
Figura 15.- Posibles combinaciones de antihipertensivos.....	38

Índice de Tablas	Página
Tabla 1.- Clasificación de la Hipertensión Arterial para su diagnóstico.....	19
Tabla 2.- Tratamientos y dosificación para los distintos lotes a utilizar.....	41
Tabla 3.- Valores promedio \pm EE de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC) de los distintos grupos sin tratamiento.....	44
Tabla 4.- Valores promedio \pm EE de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC) de los distintos grupos posterior a los tratamientos.....	45
Tabla 5.- Valores promedio \pm EE de concentración efectiva 50 y efecto máximo de las curvas concentración-respuesta a Ang II en los distintos lotes de ratas..	47
Tabla 6.- Valores promedio \pm EE de concentración efectiva 50 y efecto máximo de las CCR a bradicinina en los distintos lotes de ratas.....	49

Índice de Gráficas

Página

Gráfica 1.- Curva concentración respuesta acumulativa a angiotensina II en aorta de rata de los lotes con tratamiento de captopril, propranolol y la interacción captopril-propranolol.....	46
Gráfica 2.- Curva concentración respuesta acumulativa a angiotensina II en aorta de rata de los lotes con tratamiento de losartán, propranolol y la interacción losartán-propranolol.....	47
Gráfica 3.- Curva concentración respuesta acumulativa a bradicinina en aorta de rata de los lotes con tratamiento de captopril, propranolol y la interacción captopril-propranolol.....	48
Gráfica 4.- Curva concentración respuesta acumulativa a bradicinina en aorta de rata de los lotes con tratamiento de losartán, propranolol y la interacción losartán-propranolol.....	49