



UNIVERSIDAD DE JAÉN  
*Facultad de Ciencias Experimentales*

Trabajo Fin de Grado

# **Implicaciones fisiológicas de la apelina. Papel de la apelina en la hipertensión.**

**Alumno: Sandra Guerrero Martín**

**Junio, 2020**



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**  
*Facultad de Ciencias Experimentales*

Trabajo Fin de Grado

# IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS DE LA APELINA. PAPEL DE LA APELINA EN LA HIPERTENSIÓN.

Alumno: Sandra Guerrero Martín

Jaén, Junio de 2020

Fdo.

Una firma manuscrita en tinta púrpura que parece decir "Sandra Guerrero Martín".

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1 LOCALIZACIÓN.....	6
4. OBJETIVO.....	7
5. FUNCIONES GENERALES.....	7
5.1 FUNCIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO.....	7
5.2 FUNCIONES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO.....	7
5.3 FUNCIONES EN EL SISTEMA GASTROINTESTINAL.....	8
5.4 FUNCIONES INFLAMATORIAS.....	8
5.5 FUNCIONES EN EL SISTEMA HEPÁTICO.....	8
5.6 FUNCIONES EN EL SISTEMA RENAL.....	9
5.7 FUNCIONES EN DESÓRDENES METABÓLICOS Y CÁNCER.....	9
6. FUNCIONES EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	10
6.1 ACCIÓN VASO CONSTRICTORA Y VASO DILATADORA.....	12
7. APELINA E HIPERTENSIÓN.....	14
8. DISCUSIÓN CRÍTICA.....	27
9. CONCLUSIÓN.....	29
10. BIBLIOGRAFÍA.....	30
11. ANEXO I.....	33

## 1. RESUMEN

La apelina es un péptido que se descubrió en 1998 tras aislarlo del estómago bovino. Esta molécula tiene un receptor conocido como APJ, el cual, está distribuido por todo el organismo; desde el sistema nervioso, en el cerebro, hasta el sistema gastrointestinal, en el intestino. Este receptor con 7 dominios transmembranales presenta cierta homología con el receptor de la angiotensina II. La extensa distribución de dicho péptido por el organismo, permite que se le relacione con diversas patologías del mismo. De esta manera, parece estar involucrada en la modulación del dolor, en la reparación del intestino o del hígado. En el caso del sistema cardiovascular, puede ejercer una función vasodilatadora o vasoconstrictora. La acción vasodilatadora puede deberse a una disminución de la presión arterial en respuesta a una administración exógena de apelina.

En la hipertensión, la apelina parece que ejerce un papel importante en esta patología siguiendo diversas vías; inhibiendo la retención de sodio o actuando como antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Por lo tanto, se podría considerar utilizar a la apelina en el tratamiento en determinadas patologías cardiovasculares, tales como la hipertensión.

**PALABRAS CLAVE.** Apelina, receptor APJ, presión arterial, hipertensión.

## 2. ABSTRACT

Apelin is a peptide which was discovered in 1998 after being isolated from the bovine stomach. This molecule has a receptor known as APJ, which is distributed throughout the body, from the nervous system in the brain to the gastrointestinal system in the intestine. This receptor with 7 transmembrane domains has some homology with the angiotensin II receptor. The extensive distribution of this peptide by the organism, allows it to be related to diverse pathologies of it. On this way, it seems to be involved in pain modulation, intestine or liver repair. In the case of the cardiovascular system, it can exert a vasodilatory or vasoconstrictive function. The vasodilatory action may be due to a decrease in blood pressure in response to an exogenous administration of apeline.

In hypertension pathology, apelin seems to play an important role in this pathology by following several pathways; inhibiting sodium retention or acting as an antagonist of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Therefore, the use of apelin in the treatment of certain cardiovascular pathologies, such as hypertension, could be considered.

**KEY WORDS.** Apelin, APJ receptor, blood pressure, hypertension,

### 3. INTRODUCCIÓN

La apelina es un ligando endógeno del receptor específico APJ que pertenece a la familia de la proteína G, el nombre de apelina viene de APJ Endogenous Ligand (Wysocka et al., 2018). El APJ es un receptor típico acoplado a la proteína G de 380 aminoácidos con 7 dominios transmembranas que muestran una homología de secuencia cercana al receptor de angiotensina II tipo 1 (Antushevich & Wójcik, 2018). La primera vez que se aisló la dicha proteína, fue del estómago de los bovinos (Wysocka et al., 2018).

La historia del péptido apelina comenzó en 1993 cuando O'Down *et al.*, clonaron el DNAc (ADN complementario) del receptor APJ (proteína receptora relacionada con el receptor angiotensina tipo 1). Realizaron experimentos en células de ovario de rata que mostraban el receptor APJ y estudiaron si determinados fragmentos de angiotensina se unían al receptor APJ. No obstante, los resultados demostraron que no se apreciaba ninguna unión específica por parte de la angiotensina I, II, III o IV. Por otro lado, tampoco se observó una estimulación del receptor APJ por parte de la angiotensina II o III. Con lo cual, el APJ no era un subtipo de receptor de angiotensina así que continuaba siendo un receptor huérfano, para el que había que aislar el ligando endógeno (Galanth et al., 2012). Como ya se ha indicado anteriormente, esto sucedió en 1998 cuando Tatemoto aisló el ligando del estómago de bovino, para ello usó el microfisiómetro citosensor y así detectar la activación metabólica de las células de ovario de hámster chino que expresaban el receptor humano APJ a través de la medición de la tasa de acidificación extracelular (Tatemoto et al., 1998). En esta investigación siguieron el siguiente protocolo:

- Aislamiento del ADN complementario (ADNc) del receptor APJ.
- Preparación de las células CHO (células del ovario de hámster chino) que expresaban el receptor humano APJ.
- Clonación del ADNc que codifica la pre-proteína humana y bovina.
- Medición de la tasa de acidificación extracelular con un citosensor (variaciones en el pH extracelular producidos por la acidificación al añadir las muestras).
- Síntesis química de los péptidos de apelina, derivados de la secuencia C-terminal de la pre-proteína bovina.

Tras analizar los resultados, estudiaron los concentrados peptídicos preparados a partir de diversos tejidos animal y midieron su tasa de acidificación en las células CHO. De esta manera, los concentrados peptídicos del cerebro, intestino y estómago, demostraron tener actividad que aumentaba la tasa de acidificación. No obstante, de entre todas las muestras usadas, la proveniente del estómago bovino, fue la que expresó mayor actividad. Por lo tanto, estas fueron las que se utilizaron como material de tejido inicial para la purificación del ligando peptídico del receptor APJ. Por otro lado, el análisis de la secuencia de aminoácidos reveló que el fragmento N-terminal de la proteína era LVQPRGPRSGPGPWQGG. Asimismo, la secuencia de aminoácidos N-terminal del péptido purificado mostró no tener homología con ninguna secuencia de aminoácidos de ninguna proteína conocida previamente. Una vez que ya tenían esta secuencia, y esta información, clonaron el ADNc humano y bovino que codifica una pre-proteína de 77 aminoácidos. La región N-terminal era rica en aminoácidos hidrofóbicos, con lo que permite sugerir que la apelina es un péptido obtenido a partir del procesamiento de la región C-terminal de la pre-proteína, concretamente, la secuencia de apelina podría corresponderse al fragmento que se encontraba en la región C-terminal con un total de 36 aminoácidos, desde la posición 42 a la posición 77. Posteriormente, sintetizaron apelina bovina, con la cual, midieron la tasa de acidificación extracelular que producía, viendo que, efectivamente, tenía actividad sobre las células CHO, las cuales, expresaban el receptor APJ, con una concentración media efectiva. Estos resultados indicaron que la apelina-36 podría corresponderse al péptido aislado del estómago bovino (Tatemoto et al., 1998). Sorprendentemente, los fragmentos cortos C-terminales de la pre-proteína, concretamente la apelina-13 y -17 sintética, mostraron una actividad de 8 a 60 veces mayor que la apelina-36. Estos resultados sugirieron que la estructura C-terminal con menos de 13 residuos puede ser la responsable de la unión al receptor APJ, así como, de las actividades biológicas de la apelina (Tatemoto et al., 1998).

Asimismo, otros investigadores confirmaron que la secuencia codificadora de la apelina en humanos, se encuentra en el cromosoma X. La pre-proteína durante su procesamiento del C-terminal, como se ha señalado anteriormente, será la que dé lugar a lo que se conoce como apelina nativa humana; durante la post-traducción de esta pre-proteína, en el organismo se producen diversas moléculas activas de la apelina. Estas moléculas se diferencian entre sí en el número de aminoácidos que la

componen; 12, 13, 15, 16, 17, 19, 28, 31 o 36 así como la apelina-13 piroglutámica (Antushevich & Wójcik, 2018).

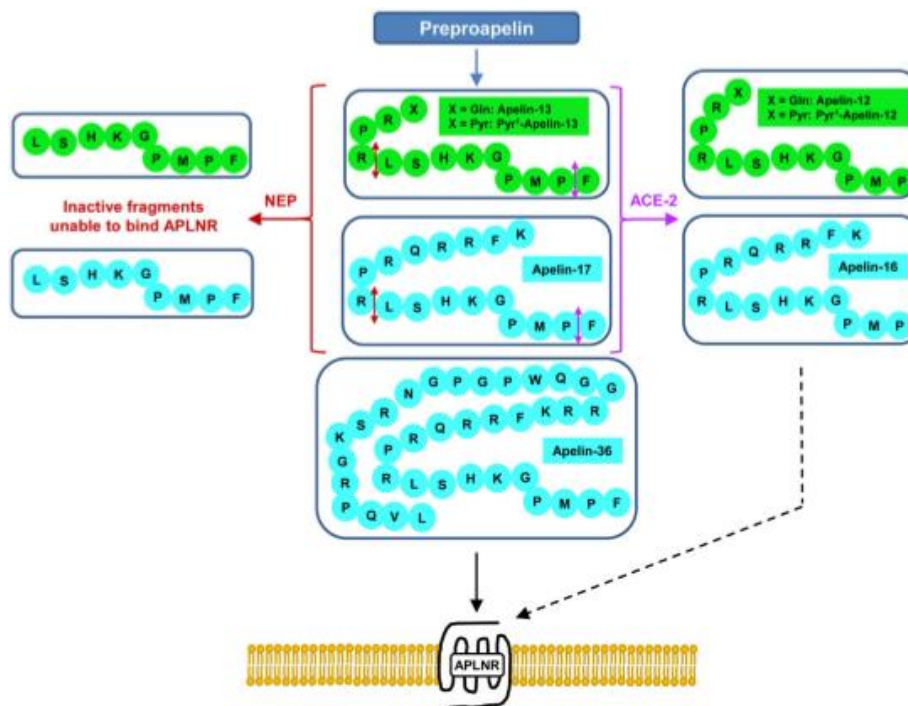


Ilustración 1. Diferentes formas de la apelina. La proteólisis en las zonas de apelmazamiento da lugar a la apelina-36, apelina-17 y apelina-13; esta última sufre ciclización espontánea y da lugar a la apelina-13 piroglutámica. Los sitios de ruptura de la neprilisina y la enzima convertidora de angiotensina 2 en la apelina-13 y apelina-17 se indican por flechas rojas y moradas respectivamente. Las flechas negras rectas y discontinuas representan el agonismo completo y parcial de las diferentes formas de apelina, respectivamente (Marsault et al., 2019).

Por otro lado, las primeras pruebas concluyentes de la acción cardiovascular de la apelina, fueron aportadas en el año 2000 por Lee *et al.*, quienes observaron un descenso transitorio de la presión sistólica y diastólica después de la administración intravenosa del polimorfismo apelina-13 en ratas anestesiadas. Otros investigadores observaron que al menos 3 péptidos diferentes de la apelina (apelina-12, -13 y -36) también tenían acciones hipotensivas, cuya potencia de acción era inversamente proporcional al peso de estas. De esta manera, observaron que el péptido apelina-12 era el más potente. Además, demostraron que parecen ser dosis dependiente y que podía ser bloqueada con el inhibidor de la óxido nítrico sintasa. Asimismo, en un estudio donde se comparaban las rutas de administración de la apelina, la infusión intracerebroventricular en ratas anestesiadas no modificaba la presión arterial media. Por otro lado, se ha demostrado que la administración intravenosa supuso un descenso significativo de la presión asociado a un aumento de la frecuencia cardíaca (Kleinz & Davenport, 2005).

### 3.1 Localización.

Este receptor APJ de la apelina podemos encontrarlo en diferentes partes del organismo. De esta manera, dentro del sistema nervioso central, podemos observarlo en el hipotálamo, tálamo, cerebro medio, corteza cerebral, entre otras; en el tracto gastrointestinal está presente en el páncreas, concretamente, en las células acinares de este, el conducto pancreático y los islotes de células beta, en el estómago encontramos la expresión de APJ en la región fúndica, mientras que en el duodeno está presente en la mucosa de la túnica, concretamente, en las células del epitelio duodenal; por otra parte, en el hígado se expresa en los hepatocitos, así como, en las células hepáticas estrelladas; otra región importante donde podemos encontrar APJ es en cardiomiocitos y en las células endoteliales como en las del músculo liso vasculares, además, el ARNm del receptor está presente en las células endoteliales de los pulmones, riñones y glándula mamaria (Antushevich & Wójcik, 2018).

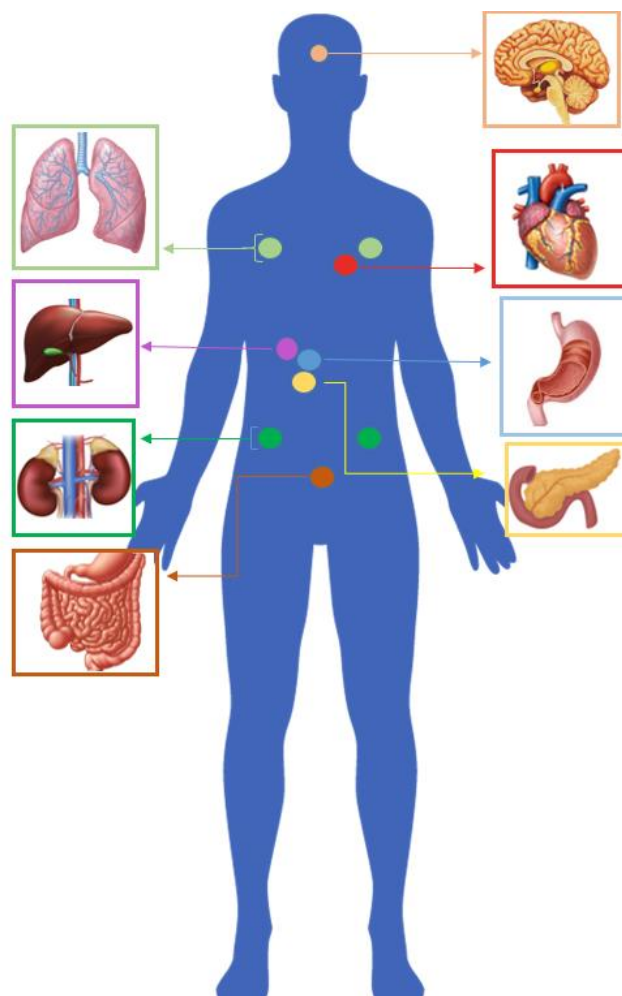


Ilustración 2. Diagrama de la distribución del receptor APJ.

#### **4. OBJETIVO.**

El objetivo de este trabajo es estudiar las funciones que posee el péptido apelina en el organismo. De esta manera, se estudiará el papel de esta proteína en el sistema cardiovascular, así como, en la patología relacionada con este sistema como es la hipertensión.

Para ello se han escogidos determinados artículos buscados en la base de datos Pubmed y se ha seleccionado la información necesaria para la elaboración de dicho trabajo. El criterio de selección que se ha seguido ha sido que estuviesen lo más relacionados posible tanto con el péptido apelina y sus funciones, así como su acción en el sistema cardiovascular, presión sanguínea y concretamente la hipertensión.

#### **5. FUNCIONES GENERALES EN EL ORGANISMO.**

Debido a la amplia distribución del receptor de la apelina por todo el organismo, este péptido puede ser sintetizado por numerosas células con lo que se encuentra presente en diferentes tejidos y órganos. De hecho, esta proteína tiene un papel muy importante en muchos sistemas del organismo, por lo tanto, la apelina también podría estar relacionada con algunas de sus patologías.

##### **5.1 Funciones en el Sistema Nervioso.**

La apelina, así como su receptor, como se ha indicado anteriormente, están localizados en el sistema nervioso. Por lo que parece ser que este péptido tiene una función importante en las patologías neurológicas, concretamente en la modulación del dolor, debido a que la expresión de este péptido y su receptor se puede localizar en estructuras relacionadas precisamente con este, como puede ser la médula espinal. Además, hay estudios que han demostrado concretamente que la apelina, principalmente la apelina 13, puede actuar como analgésico en los procesos de dolor producidos por una inflamación (Antushevich & Wójcik, 2018).

##### **5.2 Funciones en el Sistema Respiratorio.**

También se puede relacionar la apelina con enfermedades respiratorias. Por ejemplo, en ratas que sufrían una lesión pulmonar aguda, el tratamiento con apelina-13 favorecía la disminución de citoquinas inflamatorias; los autores también notaron un

incremento en la expresión de apelina tanto en el plasma como en el tejido pulmonar durante dicha lesión pulmonar aguda. Por otro lado, Chen y otros estudiaron el efecto de la natación en la expresión del sistema apelina/APJ en tejido pulmonar cuando las ratas padecían hipertensión pulmonar hipóxica; los resultados fueron que, en comparación con el grupo de hipoxia, en los animales que practicaron natación se observa mayor expresión del receptor, así como menor expresión de apelina. Con estos datos los autores sugirieron que una regulación del sistema apelina/APJ pulmonar en la hipertensión pulmonar hipóxica podría ayudar a mediarla (Antushevich & Wójcik, 2018).

### **5.3 Funciones en el Sistema Gastrointestinal.**

Respecto a las patologías gastrointestinales, hay experimentos que han demostrado que los pacientes que padecen la enfermedad de Crohn (enfermedad inflamatoria intestinal), presentan un aumento de la apelina en el tejido adiposo mesentérico y en el colon. También se ha observado que cuando se administra apelina exógena, ésta incrementa la proliferación de las células epiteliales del colon. Por lo tanto, acelera la reparación del epitelio intestinal, ejerciendo así, una función protectora en las enfermedades gástricas. Por otro lado, también parece ser que la apelina regula los procesos de reparación cuando se producen daños intestinales originados por el estrés (Antushevich & Wójcik, 2018).

### **5.4 Funciones Inflamatorias.**

En los procesos inflamatorios, concretamente, en los pro-inflamatorios (es decir, que favorecen la inflamación), puede ser que la apelina influya sobre estos mismos. No obstante, estos procesos inflamatorios, a su vez, podrían afectar en la expresión de la propia apelina. Además, se ha observado que la apelina influye en la actividad de los macrófagos y en la estimulación de la expresión de citoquinas inflamatorias (Antushevich & Wójcik, 2018).

### **5.5 Funciones en el Sistema Hepático.**

En pacientes con enfermedades hepáticas, como por ejemplo una hepatitis C crónica, se ha observado que los niveles de apelina fluctúan y dependen de la etapa de la infección en la que se encuentra. Además, la apelina puede afectar a la síntesis de glucógeno por parte de los hepatocitos. Asimismo, como en el intestino, se ha visto

que la administración externa de apelina puede mediar el daño en el tejido hepático. Por otro lado, Yasukazi *et al.*, en 2013 sugirieron que el sistema apelina/APJ podría participar en la formación de fibrosis hepática o cirrosis. El investigador Huang y su equipo demostraron la capacidad protectora de la apelina en los hepatocitos, ya que esta impide la acumulación de lípidos porque disminuye la concentración de triglicéridos en las células Hep3B (Antushevich & Wójcik, 2018).

### **5.6 Funciones en el Sistema Renal.**

En cuanto a su función en las enfermedades renales, concretamente en la isquemia-reperusión, la apelina ejerce una acción antiinflamatoria, antiapoptótica y antifibrótica. De esta manera, se ha demostrado que la apelina disminuye la hipertrofia renal, reduce los niveles de albúmina en orina y dificulta el crecimiento glomerular y la deposición de la matriz mesangial (Antushevich & Wójcik, 2018). Por otra parte, se ha observado que el fármaco inmunosupresor ciclosporina se puede utilizar en personas que han recibido trasplantes o para el tratamiento de patologías autoinmunes. No obstante, determinados estudios han demostrado que dicho fármaco puede producir daño renal, pero si se combina con el empleo de apelina, este péptido reduciría los perjuicios del fármaco. Sin embargo, la apelina puede también actuar de forma negativa, puesto que podría acelerar la proliferación de los podocitos. Aunque todavía hay que investigar mucho al respecto (Antushevich & Wójcik, 2018).

### **5.7 Funciones en Desórdenes Metabólicos y Cáncer.**

La apelina podría participar también en los desórdenes metabólicos. Hay estudios que demuestran que el conjunto apelina/APJ se debería considerar como un blanco terapéutico emergente para el tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 ya que la apelina puede potenciar el uso de glucosa en el organismo y mejorar la sensibilidad a la insulina. Otro punto de acción de este conjunto que debería considerarse es en el metabolismo de la energía, ya que realza el uso de insulina en el músculo esquelético (Antushevich & Wójcik, 2018).

Parece ser que la diabetes tipo 2 tiene cierta correlación con el cáncer. De esta manera, la apelina puede ser que ejerza un papel significativo en diferentes enfermedades de este tipo, regulando el crecimiento del tumor, controlando la migración celular, suprimiendo la apoptosis e incluso induciendo la metástasis. La metástasis está estrechamente relacionada con la migración de las células. Además,

se sabe que la transición epitelio-mesénquima puede verse involucrada en los estadios iniciales de la metástasis de células cancerosas (Wysocka et al., 2018). La apelina también puede mostrar un papel beneficioso contra la apoptosis, debido a que produce un descenso en la actividad de caspasa-3 que actúa como mediador crucial en este proceso. Yang et al., en 2016 observaron cambios en la expresión del sistema apelinérgico en varios tipos de cáncer; en estos casos el nivel de este sistema apelinérgico es mayor si se compara con las muestras de tejidos de pacientes sanos. Con estos recientes datos, se puede proponer que la apelina y su receptor se utilicen como biomarcador en diferentes tipos de cáncer (Wysocka et al., 2018)

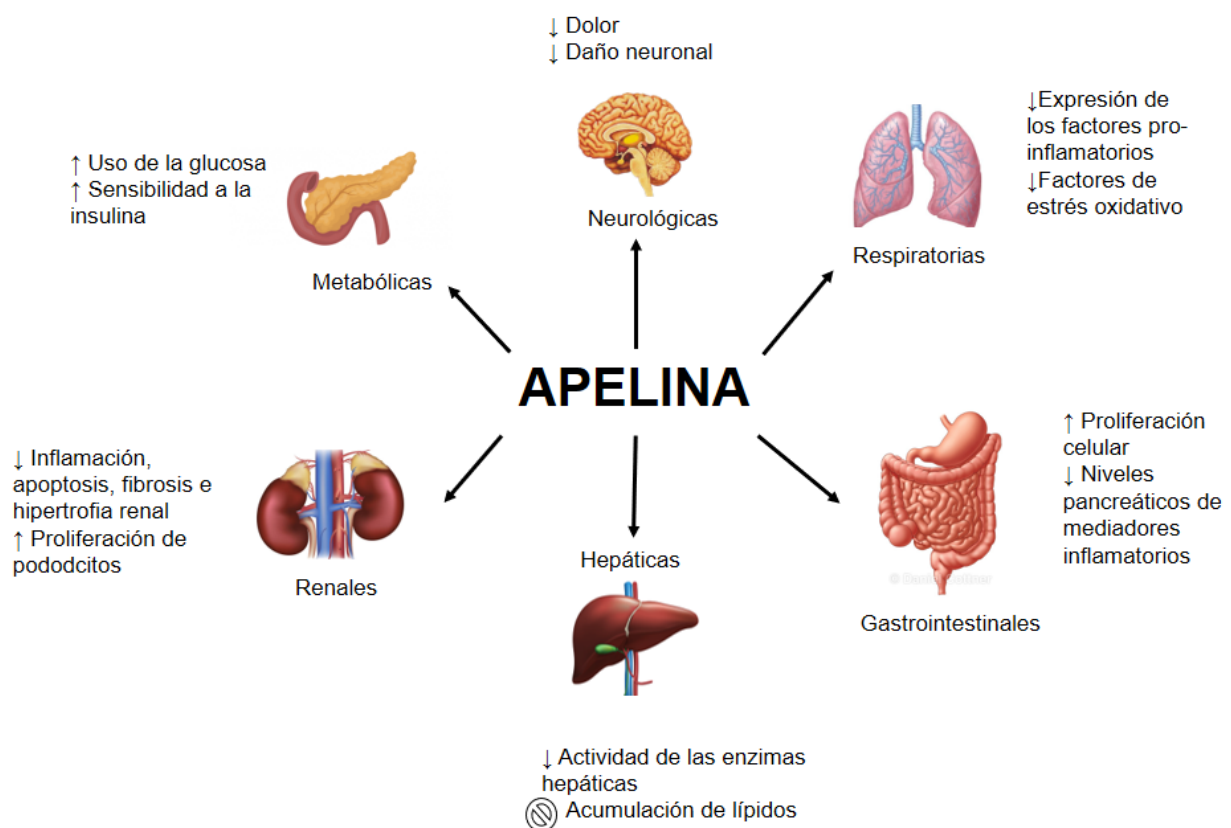


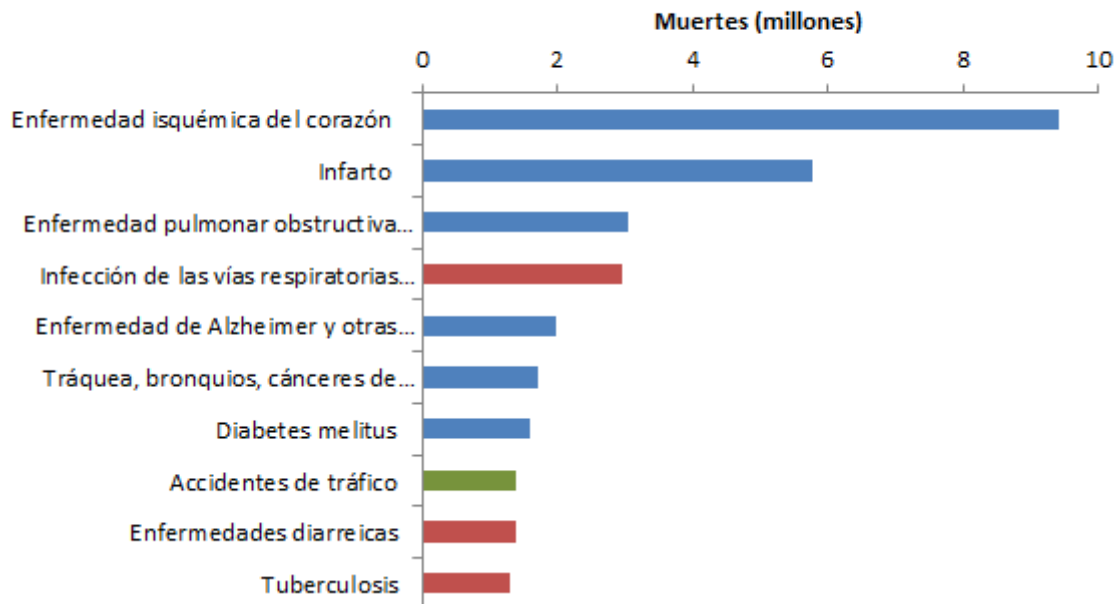
Ilustración 3. Diagrama sobre las funciones de la apelina.

## 6. FUNCIONES EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

En la sociedad actual, las enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular son frecuentes e incluso van en aumento, aunque se conozcan los factores de riesgos que podemos controlar tales como una dieta inadecuada, baja actividad física o fumar (Marsault et al., 2019); además de estos factores controlables, también debemos incluir la edad de los tejidos vasculares, ya que también se ven afectados con el paso

del tiempo, así como, el factor genético en algunos casos. El conocimiento de estas enfermedades es muy importante puesto que son algunas de las causas principales de muerte.

## 10 principales causas de muerte en 2016



*Ilustración 4. Datos de la OMS en 2016, la enfermedad isquémica del corazón hace referencia a una enfermedad coronaria que aparece cuando las arterias se obstruyen y no llega suficiente flujo sanguíneo al músculo cardíaco.*

Numerosos estudios han demostrado que el sistema apelina-APJ está presente y desempeña un papel importante en el sistema cardiovascular. Este péptido está ligado a células endoteliales donde parece tener una función vasodilatadora en presencia de NO (óxido nítrico). También está presente en células del músculo liso vascular donde favorece la proliferación de dichas células, así como que disminuye su destrucción. Por otro lado, podemos observar este conjunto apelina/APJ en cardiomiocitos donde se relacionan con la contractibilidad de estos (Zhou et al., 2017).

En cuanto a su relación con patologías cardiovasculares, la primera que podemos señalar es la aterosclerosis donde lo más destacable de esta enfermedad es la formación de la placa de ateroma. La apelina se ha demostrado que está presente tanto en las arterias coronarias ateroscleróticas, así como en la propia placa (Zhou et al., 2017). También se relaciona con esta patología la angiogénesis, que es el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes y en este caso el sistema apelina/APJ se relaciona con la angiogénesis patológica, añadiendo además que el APJ está muy expresado en las células endoteliales

proliferativas de los capilares sanguíneos (Wysocka et al., 2018). Todo ello está asociado con la aterosclerosis, ya que la angiogénesis es un mecanismo muy importante para la reparación del miocardio en las enfermedades ateroscleróticas, tales como, el infarto de miocardio y las enfermedades cardíacas isquémicas, donde hay una disminución del flujo sanguíneo en el tejido (Zhou et al., 2017). Li et al., en 2008, en su investigación demostraron que concretamente la apelina-13 favorece la angiogénesis, inhibe la fibrosis cardíaca, reduce la hipertrofia cardíaca y estimula la actividad cardíaca 14 días después de haber sufrido un infarto de miocardio (Zhou et al., 2017).

La apelina también tiene un papel en las enfermedades de insuficiencia cardíaca. Ésta enfermedad se origina por un daño o pérdida de cardiomiocitos con lo que se afecta la actividad del corazón: sístole y diástole (Marsault et al., 2019). En este caso, lo que sucede es que los niveles de apelina del tejido cardíaco y el plasma se ven disminuidos, con lo que se deduce que este péptido juega un papel muy importante en el mantenimiento de la actividad cardíaca. En humanos, los niveles de apelina en plasma varían según el estado en el que se encuentre la enfermedad, estando incluso aumentados al principio de esta; lo que quizá sea debido a que en pacientes con esta patología se disminuye la presencia del receptor APJ en el tejido miocárdico. Esto produce que se limite los efectos positivos que tiene la apelina y se traduce en un aumento inicial de este péptido para mejorar la contractibilidad cardíaca (Zhou et al., 2017).

También se puede relacionar la apelina con la fibrilación atrial, la calcificación de la válvula aórtica, o con la hipertensión que detallaremos más adelante. Este péptido y su receptor cobran mucha importancia en el sistema cardiovascular ya que participan de un modo u otro en las patologías asociadas a este, presentando un efecto positivo contra el infarto de miocardio, puesto que un elevado nivel de la apelina parece ser que aumenta el gasto cardíaco, disminuye la presión arterial y atenúa, tanto el estrés oxidativo, como la hipertrofia. Por todo ello, la apelina puede considerarse como un potente biomarcador de enfermedades cardiovasculares (Wysocka et al., 2018).

### **6.1 Acción vasoconstrictora y vasodilatadora**

Además de la función vasodilatadora de la apelina también se ha estudiado su capacidad vasoconstrictora. Esta dualidad funcional se debe a que podemos

encontrar al receptor APJ, tanto en las células endoteliales, como en las células musculares de la pared de los vasos sanguíneos (Mughal & O'Rourke, 2018).

El primer estudio que señaló la función hipotensiva del péptido apelina, como ya se ha indicado anteriormente, fue en el año 2000 donde se observó que la administración intraperitoneal de apelina reducía, tanto la presión sistólica, como la diastólica en animales anestesiados que presentaban una presión normal. Poco tiempo después, determinados estudios demostraron que la administración intravenosa de este péptido causa el mismo efecto, así como una venodilatación. A todo esto, hay que destacar que las diferentes formas de la apelina ejercen una actividad con un potencial diferente en distintos modelos experimentales: la apelina-12 reduce de una manera más eficaz la presión arterial, en comparación con la apelina-13 y apelina-36 en ratas con una presión sanguínea normal anestesiadas. Pero al cambiar de modelo experimental a ratas con hipertensión espontánea, se vuelve más eficaz la apelina-13, en comparación con la apelina-12 (Mughal & O'Rourke, 2018). Esta acción vasodilatadora se debe a que la apelina controla la fosforilación y la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial, lo que provoca la liberación de NO por parte de las células endoteliales. Este NO, por su parte, activa la guanilato ciclasa soluble de las células musculares lisas, lo cual se traduce en un incremento del guanosin monofosfato cíclico y esto provoca la dilatación de las células musculares lisas vasculares (Kleinz & Davenport, 2005).

En cuanto a la acción vasoconstrictora, esta se debe a la presencia del receptor de la apelina APJ en las células musculares lisas vasculares, con lo que su activación produce este efecto. De hecho, algunos estudios han mostrado una elevación de la presión arterial, en respuesta a una administración sistémica de la apelina. En ratas conscientes, con la administración intravenosa de apelina se ha observado que no solo no produce una respuesta depresiva, sino que causa una respuesta dosis-dependiente de un incremento en la presión arterial (Mughal & O'Rourke, 2018). Charles *et al.*, en el año 2006 cambió de modelo experimental y observó una respuesta hemodinámica bifásica cuando administró apelina de forma intravenosa a ovejas conscientes. De esta manera, observaron que primero hubo un descenso transitorio de la presión arterial seguida de un aumento de esta, así como, de una resistencia vascular periférica. Aunque se ha estudiado poco con vasos sanguíneos aislados, una posible explicación a este fenómeno es que la apelina puede causar este efecto en el

epitelio o en células que están dañadas o son disfuncionales (Mughal & O'Rourke, 2018). Otros autores sugieren que la dualidad en la actividad de la apelin puede deberse a la ruta de administración de este péptido.

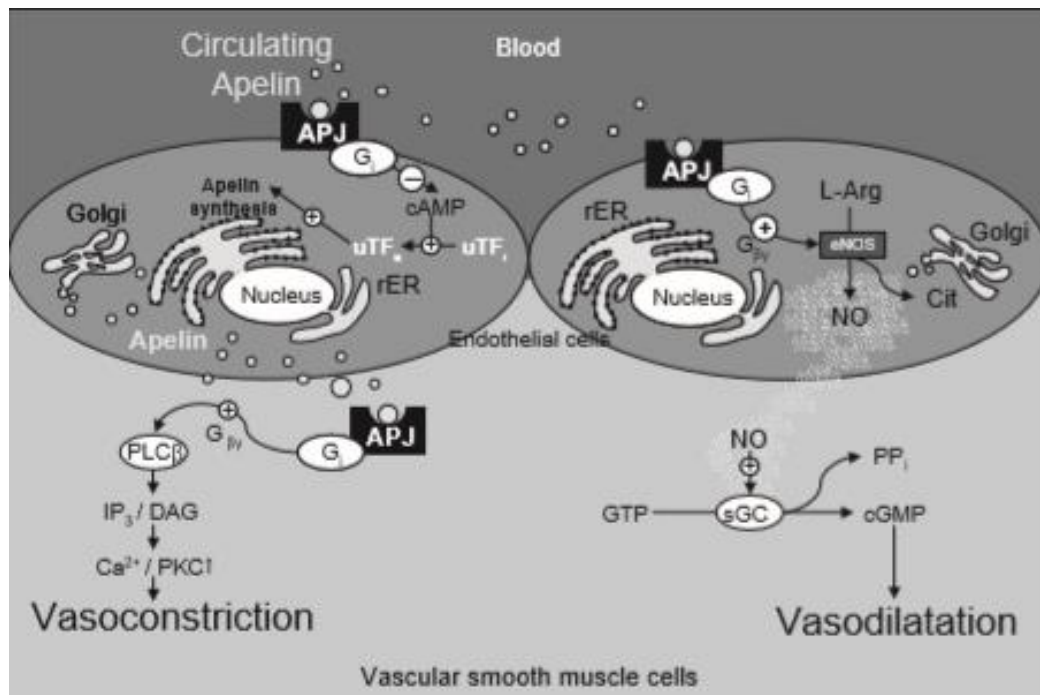


Ilustración 5. Mecanismo hipotético del control diferencial del tono vascular por la apelina sistémica o endotelial. AMPc monofosfato de adenosina cíclica, cGMP, monofosfato de guanosina cíclica; Cit, citrulina; DAG, diacilglicerol; GTP, trifosfato de guanosina; IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol 3,4,5; NO, óxido nítrico; PKC, proteína cinasa C; PLCβ, fosfolipasa C; PPI, pirofosfato; rER, retículo endoplásmico rugoso; sGC, guanilato ciclasa soluble; uTFa, factor de transcripción no identificado (activo); uTFi, factor de transcripción no identificado (inactivo) (Kleinz & Davenport, 2005).

## 7. APELINA E HIPERTENSIÓN.

La hipertensión es un síndrome clínico que se caracteriza por el aumento de la presión sanguínea (presión sistólica (PAS)  $\geq 140$  mm Hg/presión diastólica (PAD)  $\geq 90$  mm Hg) inducida por factores tanto ambientales como genéticos, y a menudo tiene como consecuencia daños o disfunciones de otros órganos (Wang et al., 2019).

Bien es conocido que la presión sanguínea se puede controlar si se mantienen regulados algunos factores de riesgo, como ya se han mencionado anteriormente: dieta, actividad física, fumar... Sin embargo, también nos encontramos factores genéticos que ofrecen una vía para la predicción de la predisposición a padecer hipertensión ya que cada vez se descubren más genes susceptibles a esta patología como lo pueden ser: el enzima convertidor de angiotensina I y II, así como, el sistema apelin/APJ, este último debido a su papel en la vasoconstricción y vasodilatación

como se ha explicado en el punto anterior. Un conocimiento más profundo de estos genes que median la hipertensión y/o su relación con ella ofrecerán nuevas vías para la prevención de dicha enfermedad (Wang et al., 2019).

La apelina está relacionada con la hipertensión según diferentes vías:

- ❖ La apelina central activa el sistema nervioso simpático (SNS). La hipertensión puede estar causada por una sobre estimulación del sistema nervioso central. El sistema formado por la apelina junto con su receptor APJ desempeña un papel importante en la homeostasis cardiovascular, así como la fisiopatología de las enfermedades vasculares. La apelina central está involucrada en la regulación de la hipertensión mediante la sobre activación del sistema nervioso central, por tanto, ejerce una función contraria a la apelina periférica; en condiciones patológicas tales como un daño en el cerebro, produce un incremento de la concentración de apelina central que puede derivar en un aumento de la presión parcial (Wu et al., 2014).
- ❖ El sistema apelina/APJ actúa como antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este último sistema se encuentra tanto en el sistema circulatorio, en las paredes de los vasos sanguíneos, como en diferentes tipos de tejido que regulan el tono vascular, promueven y mantienen la hipertensión. Dentro del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la angiotensina II (Ang-II), es el elemento más importante ejerciendo un poderoso papel vasoconstrictor, ya que induce la secreción de aldosterona que incrementa la retención de sodio acompañado de un aumento de resistencia periférica. Según se ha visto en ciertos estudios, el sistema apelina/APJ actuaría bloqueando la Ang-II mediante una elevación de la producción NO e inhibiendo la señalización de la Ang-II en enfermedades vasculares, con lo cual así se logra el papel antagonista de este sistema. Por ello, se puede decir que el efecto del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la hipertensión puede ser dependiente de una interacción dinámica con el sistema apelina/APJ. (Wu et al., 2014).
- ❖ El sistema apelina/APJ inhibe la retención de sodio. La reducción de la tasa glomerular de filtración (TGF), la prolongada actividad del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como, el aumento de la liberación de la arginina-vasopresina (AVP) son factores que actúan en la retención de sodio. Esta retención a su vez provoca un aumento del volumen

sanguíneo lo cual interviene en la hipertensión, de hecho, unos de los factores de riesgo de la hipertensión es una dieta rica en sodio. La apelina y su receptor APJ en conjunto inhiben la retención de sodio mediante la regulación de la liberación de AVP, la activación del sistema angiotensina-renina-aldosterona y la producción de NO para mejorar la hipertensión; pero se ha visto anteriormente que la actividad de la apelina central ejerce una sobre activación del SNS con lo que se provoca una mayor retención de sodio. En general, el papel de la regulación de la apelina en la retención de sodio causando hipertensión puede ser según el principal elemento que provoque dicha retención (Wu et al., 2014).

- ❖ El sistema apelina/APJ constriñe los vasos sanguíneos promoviendo el daño endotelial. La mayoría de la hipertensión presente en animales muestra una disfunción de las células endoteliales vascular (CEV), concretamente en humanos la hipertensión se asocia a una alteración morfológica y funcional del endotelio vascular, así como un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. La apelina presente en el sistema cardiovascular disminuye la presión sanguínea a través de la vasodilatación dependiente de endotelio, aun así, la apelina podría tener un papel opuesto en el tono vascular y la disfunción endotelial. En consecuencia, la apelina puede no ejercer un efecto de vasodilatación dependiente del endotelio, sino que actúa directamente sobre las células del músculo liso vascular para acentuar la hipertensión y, además, en condiciones normales un exceso de apelina puede activar moléculas de adhesión que favorecen la lesión endotelial (Wu et al., 2014).
- ❖ Efecto indefinido del sistema apelina/APJ sobre el exceso de endotelina (ET). La ET es un péptido vasoconstrictor fuerte y duradero que está implicado en la hipertensión, de hecho, en pacientes con hipertensión esencial se ve una elevación en los niveles de ET-1 en el plasma con lo que sugiere que esta molécula está asociada al desarrollo y mantenimiento de una presión arterial elevada. El ET está estrechamente relacionado con el daño vascular y el aumento de actividad del SNS, con lo que puede ser que junto con el sistema apelina/APJ contribuyen a la vasoconstricción dependiente del endotelio, que perjudica y agrava la hipertensión, pero el efecto de la apelina en la hipertensión inducida por el ET necesita mayor discusión (Wu et al., 2014).
- ❖ Las vías de transducción de señales del sistema apelina/APJ median la remodelación vascular. La remodelación vascular (RV) se produce después de una

lesión endotelial, causada por la proliferación de las células del músculo liso vascular. La RV es la base patológica, así como estructural para mantener la hipertensión y sus complicaciones. La apelina por medio de vías de transducción de señales promueven la proliferación de células del músculo liso vascular que juegan un papel catalizador en la inducción de la RV y luego inducen y empeoran la hipertensión (Wu et al., 2014).

- ❖ El sistema apelina/APJ participa en múltiples vías activando la resistencia a la insulina (RI). La resistencia a la insulina está estrechamente asociada por diferentes vías con un mayor riesgo de hipertensión. La apelina por su parte se ha descrito como una adipocina cuya expresión se ve aumentada en el estado de obesidad, por lo tanto, el sistema apelina/APJ está estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina. Este sistema está involucrado en la hipertensión asociada a la obesidad, actuando en el SNS, Ang-II, disfunción endotelial y el transporte de sodio. Sin embargo, su mecanismo particular y su acción con esos múltiples factores de riesgo ejercerían un efecto contradictorio sobre la hipertensión inducida por la RI (Wu et al., 2014).

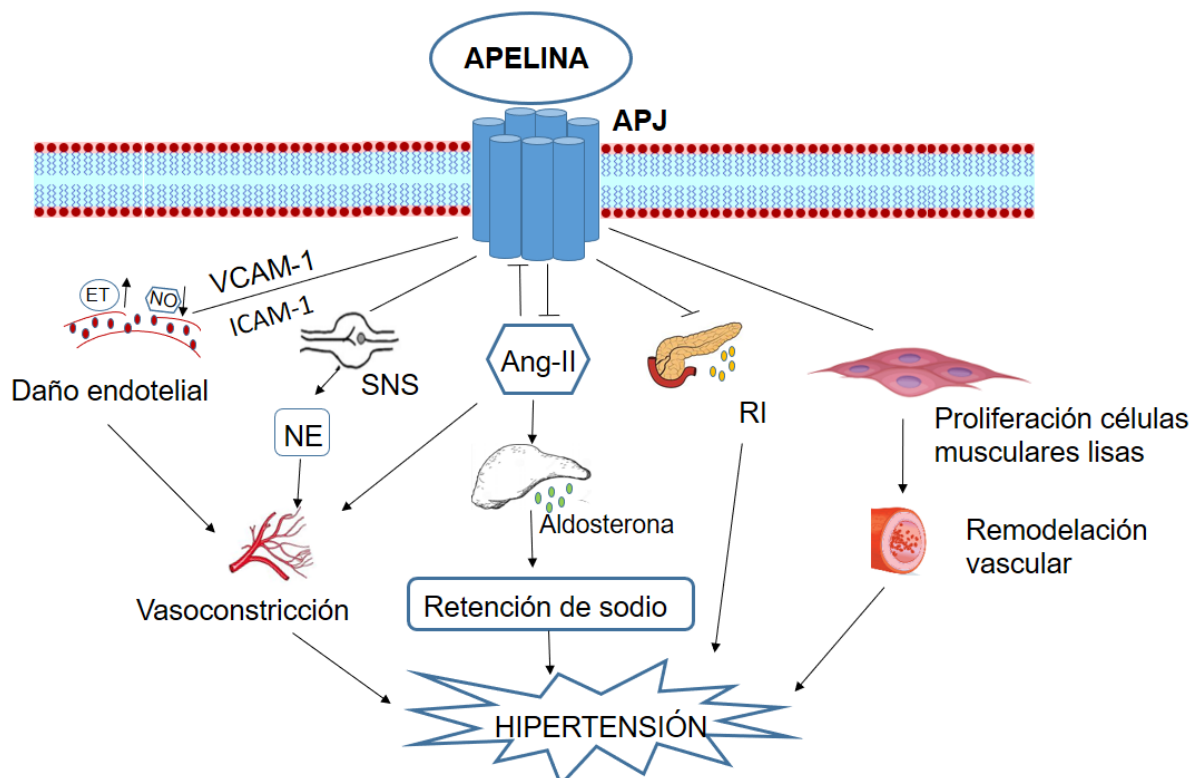


Ilustración 6. Vías de relación entre el sistema apelina/APJ. ET=Endotelina, NO=Óxido nítrico, VCAM-1=Molécula de adhesión de células vasculares, ICAM-1=Molécula de adhesión intercelular, Ang-II=Angiotensina II, IR=resistencia a la insulina, NE=Marcador norepinefrina. (Imagen basada en la utilizada por (Wu et al., 2014)).

Hay que recalcar que se pueden distinguir dos tipos de hipertensión: la hipertensión enmascarada y la hipertensión de bata blanca. La primera se caracteriza por permanecer elevada la mayoría del tiempo mientras que aparece normal en la consulta del médico con lo que supone un riesgo mayor a la hora de padecer hipertensión esencial (o hipertensión primaria), y la segunda es inversa a esta, es decir, se mantiene normal la mayoría del tiempo, pero se incrementa en la consulta del médico, esta, aunque si puede tener cierta influencia en accidentes cardiovasculares, produce menos daños en la hipertensión esencial (Sanidas et al., 2019).

Desde el descubrimiento del péptido apelina, numerosos estudios han investigado el papel de esta molécula en la presión sanguínea, concretamente la hipertensión. Hay estudios clínicos donde se ve que, en pacientes con hipertensión, así como en aquellos que tienen una presión arterial normal ligeramente más alta, presentan niveles bajos de apelina. En comparación con los pacientes con una presión arterial normal, los pacientes diagnosticados con hipertensión (pero la cual tenían controlada) presentan un nivel de apelina ligeramente más elevado, mientras que aquellos pacientes que presentan una hipertensión resistente tienen unos niveles de apelina plasmática disminuidos. No obstante, determinados estudios demostraron que en las personas hipertensas también hay que tener en cuenta el factor genético, ya que los diferentes polimorfismos del gen de la apelina se asociaban a la hipertensión esencial. Además, también habría que tener en cuenta la edad con la que se inició la hipertensión (Yamaleyeva et al., 2016). De este modo, dichos estudios apoyan el importante papel que tiene la apelina en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y, por lo tanto, en el desarrollo de la hipertensión.

En 2017 Hong Xie, Gaoqing Luo *et al.*, realizaron una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas y seleccionaron aquellos artículos que exponían información sobre la apelina circulante en pacientes tanto hipertensos como normotensos. Con estos, una vez seleccionados bajo un criterio de inclusión-exclusión, analizaron la relación entre la hipertensión y los niveles de apelina. De esta manera, observaron que los pacientes hipertensos tienen niveles reducidos de apelina, en comparación con los pacientes normotensos. Además, si incluimos la “raza” como variable, se observa una disminución más marcada en aquellos individuos caucásicos mientras que, tanto en los individuos chinos, como los afroamericanos, presentan un cambio menos

marcado. Esto puede ser debido al papel del factor genético en la hipertensión. Por tanto, una vez recabada y analizada la información, estos autores concluyeron que los niveles de apelina está disminuida en pacientes hipertensos lo cual puede estar estrechamente relacionada con el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión primaria (Xie et al., 2017).

Por otro lado, Brash *et al.*, en el 2018, relacionaron el papel de la apelina con la hipertensión pulmonar. Esta se caracteriza por ser una enfermedad donde la vascularización pulmonar sufre cambios tanto estructurales como funcionales. Esto dará lugar a un incremento de la resistencia vascular pulmonar lo cual originará una sobrecarga de presión en el ventrículo derecho (ya que este es el encargado de expulsar la sangre desoxigenada al tronco pulmonar, el cual, se divide en arteria pulmonar derecha e izquierda), y como causa final a esta sobrecarga se producirá una muerte prematura. Esto puede ser originada debido a un desequilibrio entre mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores, y como la apelina ejerce estos efectos se pretende observar lo que causa en este tipo de patología.

Para llevar a cabo dicho estudio, se seleccionaron 19 individuos con hipertensión pulmonar, algunos de los cuales, estaban con tratamiento para dicha enfermedad, siguiéndose un criterio de inclusión/exclusión. Con el fin de realizar el estudio correctamente, los pacientes se sometieron a un ayuno de 4h antes del procedimiento, además, se les prohibió el consumo de cafeína o alcohol (por ser conocidos factores que elevan la presión), y a los que estaban bajo medicación se les retrasó la toma hasta la finalización del protocolo. Los niveles de apelina en plasma fueron medidos al iniciar el estudio para luego poder establecer una comparación con los niveles tras la realización del mismo. Para determinar la concentración de dicho péptido se utilizó la técnica de inmunoprecipitación, seguida de un análisis por cromatografía líquida de masas y una espectrometría de masas. Además, se incluyeron otras variables como la presión de la aurícula y el ventrículo derecho, así como la presión arterial pulmonar. De forma aleatoria, a cada participante se le administró 3 infusiones intravenosas durante 5 minutos de dosis ascendentes de (Pyr)apelina-13 o bien de in placebo salino (control). Cada suministro se separaba del siguiente por un período de 30 minutos. Posteriormente, analizaron los resultados obtenidos y, antes de las administraciones exógenas del péptido no detectaron concentraciones significantes de apelina en el plasma basal en los sujetos, mientras que después de las administraciones sí

observaron un significativo aumento de los niveles de apelina plasmática (Brash et al., 2018).

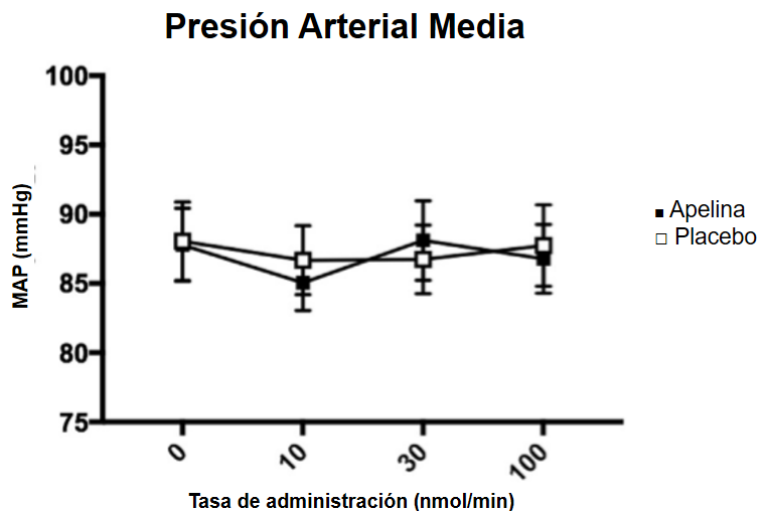


Ilustración 7. Comparación de la presión arterial media ante la infusión de Apelina o placebo (Brash et al., 2018).

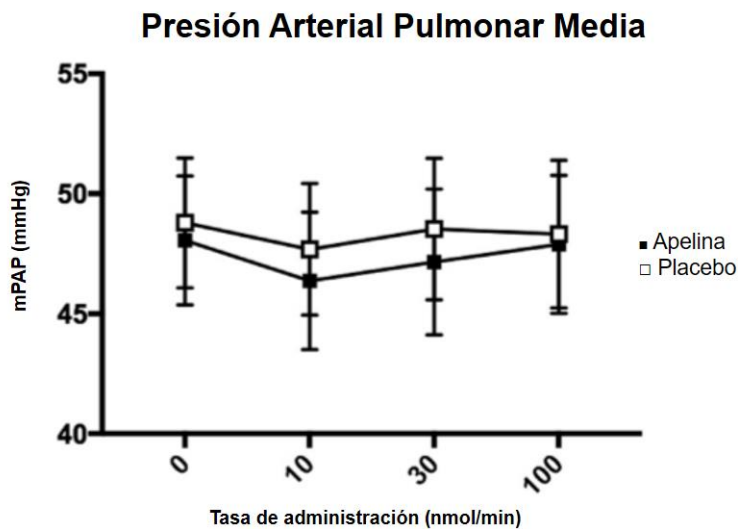


Ilustración 8. Comparación de la presión arterial pulmonar media ante la administración de apelina o placebo (Brash et al., 2018).

En estas imágenes se pueden ver los resultados que obtuvieron dichos investigadores en las diferentes presiones, en aquellos pacientes que recibieron una determinada dosis de apelina en comparación con aquellos que recibieron placebo. De esta manera, se puede observar una mejora (=disminución) de ambas presiones gracias al papel que ejerce la apelina en la regulación de la presión arterial. Por todo ello, los autores concluyeron que la infusión intravenosa de apelina desencadena una mejora en la hemodinámica pulmonar a corto plazo, así como un aumento del gasto cardíaco;

efecto observado incluso en aquellos pacientes que ya estaban recibiendo medicación para la hipertensión pulmonar arterial. Si bien es cierto que señalan que se necesitarían estudios más largos para determinar los beneficios, así como perjuicios de la administración de la apelina a largo plazo (Brash et al., 2018).

Mitra Samareh Fekri *et al.*, en 2018 investigaron también la relación de la apelina con la hipertensión pulmonar y patologías renales. Esta se establece dado que, en aquellos pacientes con fallo renal, la hemodiálisis va acompañada de un incremento en las enfermedades cardiovasculares. En ciertos estudios se señala que la hipertensión arterial pulmonar es un indicador independiente e importante de mortalidad en pacientes con hemodiálisis. Para este estudio se seleccionaron 40 pacientes en hemodiálisis que sufrían hipertensión arterial, así como otros 40 (similares en edad y en sexo) que tenían una presión pulmonar normal. De todos estos pacientes se cogió una muestra de sangre venosa el mismo día tras la diálisis y se midieron los niveles séricos de la apelina-13 mediante un ensayo inmunoenzimático. Los dos grupos fueron examinados en condiciones hemodinámicas estables. Después de analizar los resultados obtenidos en los 80 pacientes, destacaron que la causa predominante del fallo renal era la hipertensión con un 38,8%. En cuanto a los niveles de apelina, vieron que en los pacientes que sufrían hipertensión era menos con  $54,87 \pm 23,590$  ng/L mientras que en el grupo con una presión pulmonar normal era de  $76,85 \pm 34,66$  ng/L.

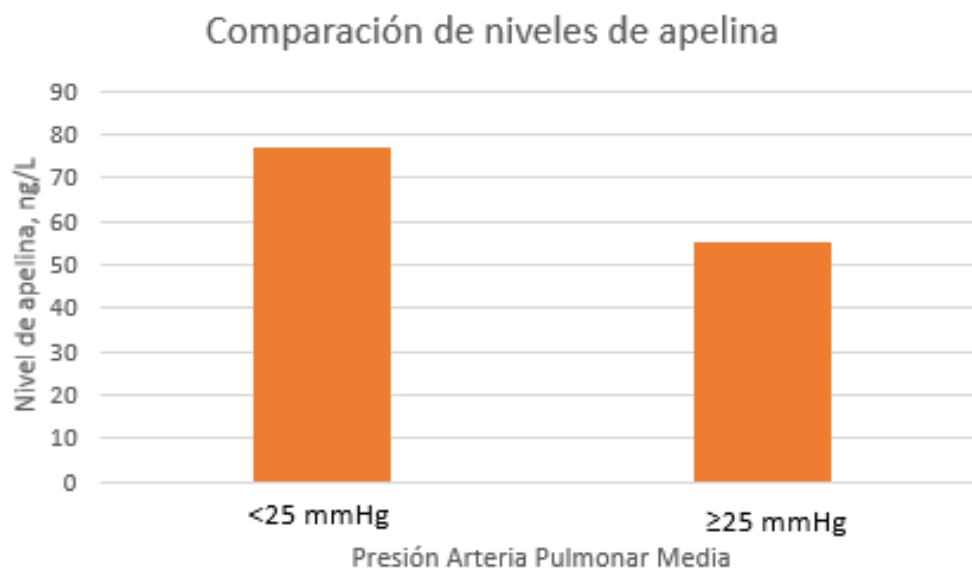


Ilustración 9. Niveles de apelina en pacientes normotensos VS. Hipertensos (Fekri et al., 2018).

Por ello, los autores de este estudio concluyeron que el nivel plasmático de la apelina es menor en aquellos pacientes con hipertensión pulmonar. Por lo tanto, sugirieron que la apelina se podría utilizar como un marcador para poder diagnosticar la hipertensión. Además, señalaron que deberían de hacerse más estudios para conocer el mecanismo y desarrollar medicamentos que ayuden a la síntesis endógena de este péptido o controlen su descomposición. De esta manera, pueda utilizarse como tratamiento para la hipertensión pulmonar reduciendo la mortalidad y morbilidad que llevan asociadas a las enfermedades renales crónicas (Fekri et al., 2018).

En el año 2016, Mohit D. Gupta *et al.*, publicaron un estudio en el cual relacionaban la apelina directamente con la hipertensión primaria, así como con otra patología, como es el síndrome coronario agudo. Para llevarlo a cabo participaron un total de 270 individuos y fueron divididos en tres grupos: control (presión sistólica  $\leq$  120 mmHg y diastólica  $\leq$  80 mmHg sin evidencia de patología cardiovascular, y ausencia de hipertensión secundaria), pacientes con hipertensión (presión sistólica  $\geq$  140 mmHg y/o presión diastólica  $\geq$  90 mmHg sin otra patología o complicación) y un tercero con pacientes con síndrome coronario agudo. Los datos recogidos se organizaron en tablas (nos centraremos en la información que pretende establecer la relación entre apelina e hipertensión de los grupos control y pacientes con hipertensión).

<b><u>PARÁMETROS</u></b>	<b>Control (n=118)</b>	<b>Pacientes con hipertensión primaria (n=92)</b>	
<b>Características clínicas</b>	<b>Media<math>\pm</math>DT</b>	<b>Media<math>\pm</math>DT</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad (años)</b>	43.5 $\pm$ 9.6	45.4 $\pm$ 9.7	Insignificante
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.4 $\pm$ 4.2	22.9 $\pm$ 2.7	Insignificante
<b>Presión sistólica</b>	115.5 $\pm$ 8.6	143.8 $\pm$ 7.3	<0,0001
<b>Presión diastólica</b>	73.9 $\pm$ 5.5	91.2 $\pm$ 4.9	<0,0001
<b>Estilo de vida</b>	<b>n (porcentaje)</b>	<b>n (porcentaje)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Consumo de alcohol</b>	25 (21,2%)	12 (13%)	Insignificante
<b>Consumo de tabaco</b>	28 (23,7%)	31 (33,7%)	Insignificante

Tabla 1. Datos de interés de los sujetos sometidos al estudio. IMC= Índice de Masa Corporal. DT= Desviación Típica (Gupta et al., 2016).

Como el gen de la apelina se encuentra en el cromosoma X, hicieron otras tablas en función hombres y mujeres quedando la información segregada de la siguiente forma:

<b><u>HOMBRES</u></b>	<b>Control (n=60)</b>	<b>Pacientes con hipertensión primaria (n=43)</b>	
<b>Características clínicas</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Media±DT</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad (años)</b>	47.1±7.7	44.3±9.8	Insignificante
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22.1±2.8	24±2.6	0,001
<b>Presión sistólica</b>	115.8±8.8	144.0±7.0	<0,0001
<b>Presión diastólica</b>	73.0±5.1	91.2±4.3	<0,0001
<b>Estilo de vida</b>	<b>n (porcentaje)</b>	<b>n (porcentaje)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Consumo de alcohol</b>	25 (47,7%)	12 (27,9%)	Insignificante
<b>Consumo de tabaco</b>	27 (45%)	31 (72,1%)	0,03

Tabla 2. Hombres. IMC= Índice de Masa Corporal, DT= Desviación Típica (Gupta et al., 2016).

<b><u>MUJERES</u></b>	<b>Control (n=58)</b>	<b>Pacientes con hipertensión primaria (n=49)</b>	
<b>Características clínicas</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Media±DT</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad (años)</b>	39.9±10	46.4±9.6	0,001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.7±4.9	21.8±2.5	0,0002
<b>Presión sistólica</b>	115.2±8.6	143.7±7.3	<0,0001
<b>Presión diastólica</b>	74.8±5.7	91.2±5.4	<0,0001
<b>Estilo de vida</b>	<b>n (porcentaje)</b>	<b>n (porcentaje)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Consumo de alcohol</b>	Ninguna	Ninguna	-
<b>Consumo de tabaco</b>	1 (1,7%)	Ninguna	-

Tabla 3. Mujeres. IMC= Índice de Masa Corporal, DT= Desviación Típica (Gupta et al., 2016).

A los individuos se les extrajo una muestra de sangre mientras se encontraban en posición supina. Además, se les extrajo plasma y leucocitos de la sangre periférica ya que serían usados para la extracción de ADN y su posterior genotipado. El nivel de

apelina-13 en el plasma sanguíneo fue medido mediante ELISA competitiva usando la apelina-13 humana. Luego realizaron los análisis estadísticos con los datos recopilados, ajustándolos a la edad, IMC (índice de masa corporal) y consumo de alcohol-tabaco (Gupta et al., 2016).

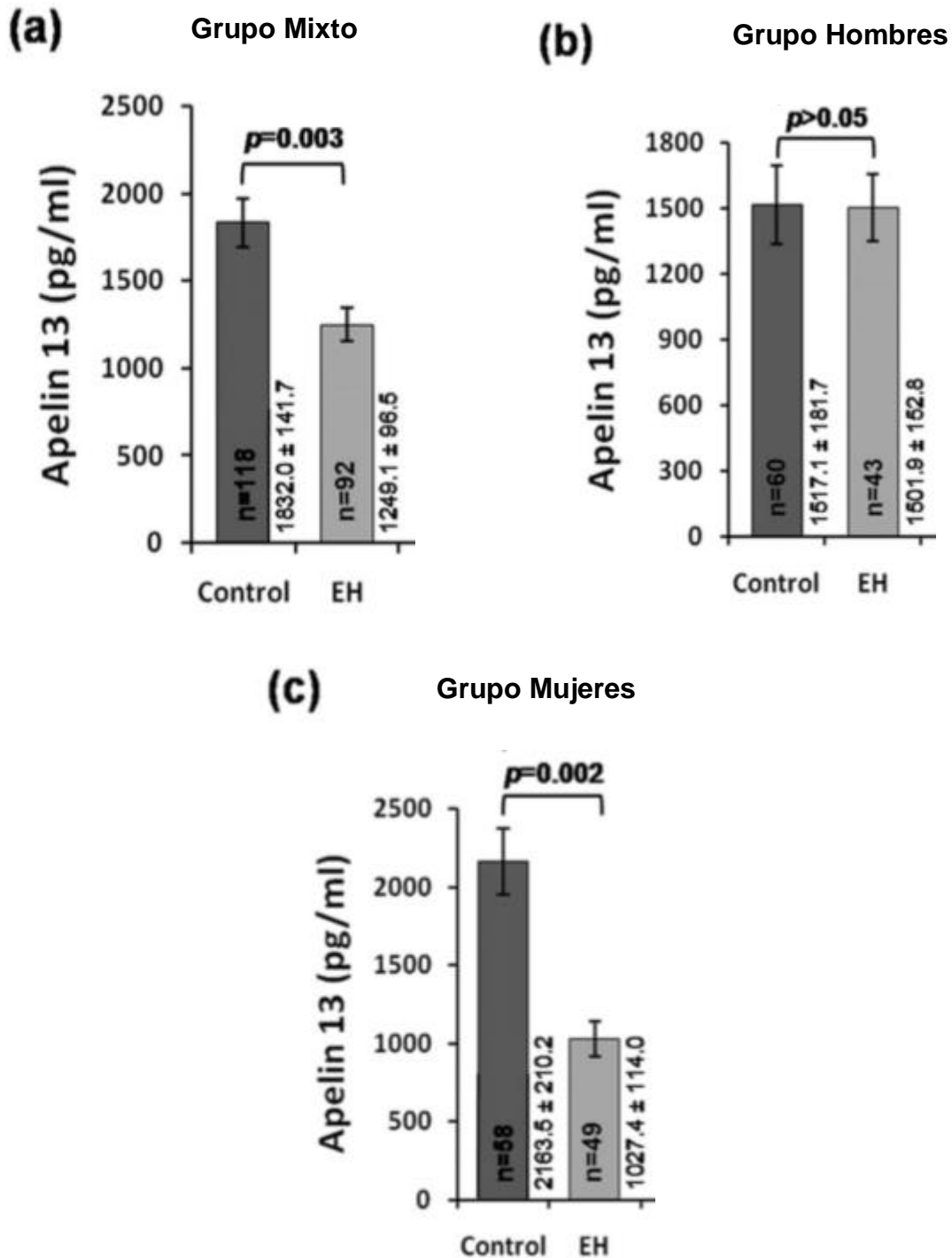


Ilustración 10. Niveles de apeplina-13 en el grupo control e hipertensión mixto (a), niveles de apelina-13 en hombres control e hipertensos (b), niveles de apelina-13 en mujeres control e hipertensas(c). Los niveles se presentan como la media y la desviación típica, también se presenta el p-valor obtenido después del ajuste con la edad, género, IMC, e historial de consumo de alcohol y/o tabaco (Gupta et al., 2016).

Como conclusión, los autores pudieron observar una disminución de los niveles de apelina-13 en los pacientes con hipertensión en comparación con el grupo control, siendo importante destacar que los niveles eran notablemente más bajos en las mujeres que en los hombres. Estos niveles disminuidos sugieren que se produce una vasoconstricción en los vasos sanguíneos periféricos, lo cual puede al final causar un aumento de la presión sanguínea. Por tanto, estos resultados pusieron en manifiesto que los bajos niveles de apelina observados en los pacientes con hipertensión, pueden ser una causa en el desarrollo de la enfermedad. Además de los factores de riesgo para la hipertensión ya establecidos, gracias al estudio de los polimorfismos, muestran que el factor genético también tiene un papel importante en la hipertensión ya que las mujeres ven un descenso más marcado, confirmando resultados de otros estudios previos (Gupta et al., 2016).

En el año 2017 Baysal *et al.*, publicaron otro estudio cuyo objetivo era ver los cambios en los niveles de apelina y la presión sistólica y diastólica en pacientes diagnosticados con hipertensión y que serían sometidos a tratamiento con dos fármacos. La hipótesis que barajaban era que la concentración de apelina en el plasma sería menor en pacientes con hipertensión no tratada en comparación con pacientes con una presión sanguínea normal, y que estos niveles mejorarían cuando se tratase a los pacientes que padecen esta patología. Para ello, compararon los niveles de apelina en el plasma de pacientes diagnosticados con hipertensión y los niveles de los pacientes control, luego compararían los niveles de apelina tras someter durante un mes a los pacientes con esta patología a un tratamiento. A los individuos del estudio primero se les hizo una evaluación médica donde se les tomó una muestra de sangre o se les midió la presión entre otras variables para poder agruparlos en grupo hipertenso o control. En aquellos diagnosticados con hipertensión, los niveles de la presión sistólica eran  $\geq 140$  mmHg y/o presión diastólica  $\geq 90$  mmHg. No estaban tomando previamente medicamentos para esta patología, con lo que se les asignó al azar un tratamiento que consistía en 80mg de *telmisartán*, o bien 10mg de *amlodipino*, ambos vía oral una vez al día. Después de un mes, los pacientes con hipertensión fueron llamados otra vez a consulta para obtener una muestra de sangre y, así medir los niveles de apelina y también se les medía nuevamente la presión arterial. Posteriormente, analizaron los resultados que obtuvieron (Baysal et al., 2017).

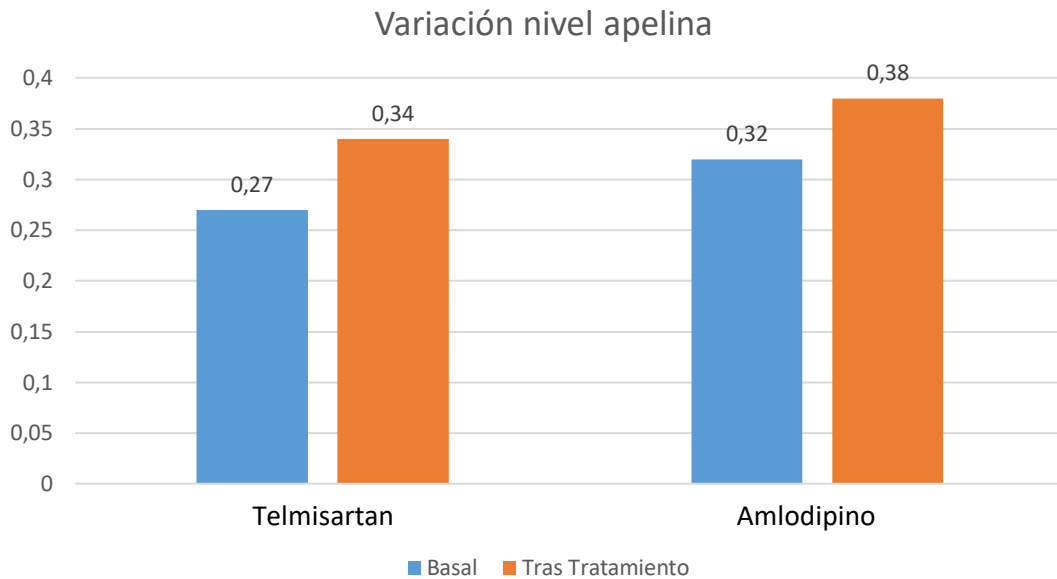
	Grupo <i>Telmisartán</i> (n=39)	Grupo <i>Amlodipino</i> (n=38)	Grupo Control (n=33)	P-Valor
Edad, años	48±11	48±9	49±5	0,735
Apelina, ng/mL	0,27±0,13	0,32±0,17	0,56±0,17	<0,001 <sup>1</sup>
PS, mm Hg	154±7	154±10	118±7	<0,001 <sup>1</sup>
PD, mm Hg	92±6	95±9	78±4	<0,001 <sup>1</sup>

Tabla 4. Características clínicas de los tres grupos sometidos al estudio. Se expresa la media+desviación típica. PS= Presión Sistólica, PD= Presión Diastólica (Baysal et al., 2017).

De esta manera, como podemos observar en la tabla 4, los niveles de apelina son más bajos en los grupos diagnosticados con hipertensión que en el grupo control, mientras que ambas presiones se muestran elevadas. Un mes más tarde, observaron los resultados mostrados en la tabla 5.

	Tratamiento	Antes	Después	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
Apelina, ng/mL	<i>Telmisartan</i>	0,27±0,13	0,34±0,18	0,009	0,922
	<i>Amlodipino</i>	0,32±0,17	0,38±0,17	0,013	
PS, mmHg	<i>Telmisartan</i>	154±7	122±8	<0,001	0,658
	<i>Amlodipino</i>	154±10	123±10	<0,001	
PD, mmHg	<i>Telmisartan</i>	92,6	74±9	<0,001	0,271
	<i>Amlodipino</i>	95±9	76±8	<0,001	

Tabla 5 Valores de los pacientes bajo tratamiento tras un mes, representados como media±desviación típica. PS= Presión Sistólica, PD= Presión Diastólica. P<sup>1</sup> p-valor de las muestras emparejadas, P<sup>2</sup> p-valor de comparación de los grupos después del tratamiento corregidos por los valores de referencia (Baysal et al., 2017).



*Ilustración 11. Comparación en los niveles basales y tras el tratamiento de la apelina (Baysal et al., 2017).*

Con estos resultados los autores concluyeron que se apreciaba un aumento en los niveles de apelina en los pacientes sometidos a alguno de los dos tratamientos, aunque siguen estando por debajo de los que se obtuvieron del grupo control. Además, se observó una disminución, tanto de la presión sistólica, como de la presión diastólica, en ambos tratamientos (tabla 5) acercándose a los niveles del grupo control mejorando la patología. Con lo cual, estos resultados demostraron que la concentración de apelina en sangre puede relacionarse con la patología hipertensión (Baysal et al., 2017).

## **8. DISCUSIÓN CRÍTICA.**

Como se ha podido observar, el péptido apelina, así como, su receptor APJ, están ampliamente distribuidos en el organismo y ejercen un papel importante en ciertas patologías relacionadas con los diferentes sistemas de este. En cuanto al cardiovascular, puede actuar como vasodilatador cuando se administra. De esta manera, cuando la apelina se administra externamente se observa un descenso en la presión arterial. No obstante, también hay estudios que han demostrado que la apelina puede actuar como vasoconstrictor. Esto puede ser debido a una activación del receptor APJ de las células endoteliales lisas.

En este trabajo nos hemos centrado en la patología relacionada con el sistema cardiovascular, como es la hipertensión, la cual, se caracteriza por una elevación de los valores de presión arterial, tanto la presión sistólica como diastólica, por encima de los valores considerados normales. El conocimiento y regulación de esta patología es muy importante porque en la actualidad es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y, además, si se da durante un periodo de tiempo prolongado, aunque no cause la muerte directa, puede infligir daños en otros órganos y sistemas, lo cual, disminuirá la calidad de vida. Desde el descubrimiento de la apelina se han hecho investigaciones sobre cómo este péptido se relaciona con la hipertensión. En los datos bibliográficos expuestos anteriormente, todos llegan a la conclusión de que los niveles de la apelina en el plasma en aquellos sujetos de estudio diagnosticados con hipertensión, se ven disminuidos en comparación con los sujetos que presentan una presión arterial normal. Por tanto, esta baja concentración de apelina pueden favorecer a una vasoconstricción en los vasos sanguíneos periféricos, o una mayor retención de sodio, así como, una no inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y todo ello desemboca en el desarrollo de la hipertensión. Además, de los resultados de los estudios expuestos anteriormente, también hay que tener en cuenta el factor genético, por ejemplo, al añadir la variable raza se ven diferencias entre grupos de individuos caucásicos, americanos o chinos. Asimismo, en los trabajos donde analizaron las diferencias que podrían existir entre los hombres y las mujeres, observaron que en el grupo de mujeres hipertensas muestran niveles aún más bajos de apelina que los pacientes hipertensos que son hombres, esto podría ser debido a que la apelina y sus diferentes polimorfismos son codificados por el gen X, con lo que se pueden separar entre pacientes XX e XY. Igualmente, en el primer estudio clínico expuesto, demuestra que los pacientes que se les administra apelina exógena por vía intravenosa presentan una mejora de la hipertensión. Por lo tanto, se podría decir que los niveles normales de apelina en sangre mantienen una presión arterial normal, y que, en caso de disminución, la administración exógena revierte la vasoconstricción periférica mejorando por tanto la patología diagnosticada. Además, en el estudio, en el cual, a los individuos con hipertensión se les trata con fármacos exclusivos para ello, al medir los niveles de apelina antes y después de dicho tratamiento, se observa que ha habido un aumento de este péptido en el plasma sanguíneo. De esta manera, es evidente que los niveles bajos de apelina podrían

participan en el desarrollo y mantenimiento de hipertensión, ya que al tratarse los niveles de apelina suben provocando en una mejoría de la hipertensión.

Todos estos resultados sugieren que un conocimiento exhaustivo del mecanismo de acción de la apelina en este sistema cardiovascular podría servir para desarrollar un nuevo tratamiento para la hipertensión, tanto a corto como a largo plazo, al observarse una disminución significativa de la presión arterial, tras la administración de apelina intravenosa al paciente. Por lo tanto, sería interesante desarrollar un fármaco oral para tratar la hipertensión. Además, se podría considerar utilizar a la apelina como un biomarcador a la hora del diagnóstico precoz de la hipertensión, ya que una medición de sus niveles séricos podría servir para evaluar la predisposición de un paciente a la hora de padecer esta enfermedad. De esta manera, controlar los factores de riesgo, teniendo en cuenta también el componente genético en la síntesis del péptido, puesto que constituye otro factor de riesgo en la hipertensión.

## **9. CONCLUSIÓN.**

En conclusión, la apelina, así como, su receptor APJ, tienen un papel biológico muy importante en el organismo. En el sistema cardiovascular, concretamente, en la hipertensión, se aprecian unos niveles disminuidos de este péptido en todos los pacientes diagnosticados con hipertensión. Esto lleva a sugerir que una falta de apelina podría desencadenar una vasoconstricción periférica, una mayor retención de sodio o la activación de alguna de las vías que provocan hipertensión. Por lo tanto, un tratamiento con apelina elevaría los niveles de esta en el plasma sanguíneo dando lugar a una vasodilatación, mejorando la hipertensión. Además, los sujetos con medicamento para la hipertensión presentan una mejora de los niveles sanguíneos de la apelina. Por lo tanto, esto confirma que el mantenimiento de los niveles de apelina en el plasma, ayudan a prevenir la hipertensión. Asimismo, unos niveles bajos de la concentración de apelina plasmática, podrían servir para un diagnóstico precoz de la hipertensión. De esta manera, se podría considerar utilizar la apelina en el tratamiento de las patologías cardiovasculares, tales como la hipertensión.

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

- Antushevich, H., & Wójcik, M. (2018). Review: Apelin in disease. *Clinica Chimica Acta*, 483(March), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.012>
- Baysal, S. S., Pirat, B., Okyay, K., Bal, U. A., Uluçam, M. Z., Öztuna, D., & Müderrisoğlu, H. (2017). Treatment-associated change in apelin concentration in patients with hypertension and its relationship with left ventricular diastolic function. *Anatolian Journal of Cardiology*, 17(2), 125–131. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.7035>
- Brash, L., Barnes, G. D., Brewis, M. J., Church, A. C., Gibbs, S. J., Howard, L. S. G. E., Jayasekera, G., Johnson, M. K., McGlinchey, N., Onorato, J., Simpson, J., Stirrat, C., Thomson, S., Watson, G., Wilkins, M. R., Xu, C., Welsh, D. J., Newby, D. E., & Peacock, A. J. (2018). Short-Term Hemodynamic Effects of Apelin in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC: Basic to Translational Science*, 3(2), 176–186. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.01.013>
- Fekri, M. S., Etminan, A., Rashidinedjad, A., Mojibian, A., & Masoomi, Y. (2018). Serum apelin peptide level in hemodialysis patients with pulmonary arterial hypertension. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 12(4), 209–214.
- Galanth, C., Hus-Citharel, A., Li, B., & Llorens-Cortes, C. (2012). Apelin in the Control of Body Fluid Homeostasis and Cardiovascular Functions. *Current Pharmaceutical Design*, 18(6), 789–798. <https://doi.org/10.2174/138161212799277770>
- Gupta, M. D., Girish, M. P., Shah, D., Rain, M., Mehta, V., Tyagi, S., Trehan, V., & Pasha, Q. (2016). Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*, 223, 374–378. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.242>
- Kleinz, M. J., & Davenport, A. P. (2005). Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology and Therapeutics*, 107(2), 198–211. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.04.001>
- Marsault, E., Llorens-Cortes, C., Iturrioz, X., Chun, H. J., Lesur, O., Oudit, G. Y., & Auger-Messier, M. (2019). The apelinergic system: A perspective on challenges

- and opportunities in cardiovascular and metabolic disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1455(1), 12–33. <https://doi.org/10.1111/nyas.14123>
- Mughal, A., & O'Rourke, S. T. (2018). Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology and Therapeutics*, 190, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.013>
- Sanidas, E., Tsakalis, K., Papadopoulos, D. P., Zerva, K., Velliou, M., Perrea, D., Mantzourani, M., Iliopoulos, D., & Barbetseas, J. (2019). The impact of apelin and relaxin plasma levels in masked hypertension and white coat hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, 21(1), 48–52. <https://doi.org/10.1111/jch.13449>
- Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M. X., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Hinuma, S., Kitada, C., Kurokawa, T., Onda, H., & Fujino, M. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(2), 471–476. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489>
- Wang, T., Liu, C., Jia, L., & Ding, J. (2019). The association between apelin polymorphisms and hypertension in China: A meta-analysis. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 20(1). <https://doi.org/10.1177/1470320319827204>
- Wu, D., He, L., & Chen, L. (2014). Apelin/APJ system: a promising therapy target for hypertension. *Molecular Biology Reports*, 41(10), 6691–6703. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3552-4>
- Wysocka, M. B., Pietraszek-Gremplewicz, K., & Nowak, D. (2018). The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Frontiers in Physiology*, 9(MAY), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00557>
- Xie, H., Luo, G., Zheng, Y., Hu, D., Peng, F., & Xie, L. (2017). Lowered circulating apelin is significantly associated with an increased risk for hypertension: A meta-analysis. *Clinical and Experimental Hypertension*, 39(5), 435–440. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1267199>
- Yamaleyeva, L. M., Shaltout, H. A., & Varagic, J. (2016). Apelin-13 in blood pressure regulation and cardiovascular disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 25(5), 396–403. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000241>

Zhou, Y., Wang, Y., Qiao, S., & Yin, L. (2017). Effects of apelin on cardiovascular aging. *Frontiers in Physiology*, 8(DEC). <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01035>

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

ANEXO I. Tabla bibliografía (Xie et al., 2017).

Autor (año)	Raza	Fuente	Historial familiar	Agrupados	Variable	Tamaño de la muestra	
						Pacientes	Control
Liakos et al (2016)	Caucásico	Hospital	No	Sí	Presión normal alta	25	35
Horai et al-SCH (2016)	Afroamericano	Población	ND	ND	Hipertensión severa controlada	98	134
Horbal et al-SRC (2016)	Afroamericano	Población	ND	ND	Hipertensión severa resistente	18	134
Zhu et al-M (2015)	Chino	Población	ND	ND	Hipertensión	160	150
Zhu et al-F (2015)	Chino	Población	ND	ND	Hipertensión	229	315
Zhu et al (2013)	Chino	Población	ND	ND	Hipertensión	794	259
Papadopoulos et al (2013)	Caucásico	Hospital	ND	ND	Hipertensión enmascarada	24	106
Przewlocka et al-HT (2011)	Caucásico	Hospital	ND	ND	Hipertensión tratada	176	76
Przewlocka et al-UHT (2011)	Caucásico	Hospital	ND	ND	Hipertensión no tratada	56	76
Sonmez et al (2010)	Turco	Hospital	No	Sí	Hipertensión	30	30