



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN CAMPO 1**

"Efecto de los Compuestos Morfolínicos (LQM 301, 302, 304, 308, 309, 310) y Tiomorfolínicos (LQM 318, 319, 320 y 322) en Rata Hipertensa Espontánea Consciente"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A N :

pQFB. NANCY IVONNE LÓPEZ JIMÉNEZ

pQFB. ALICIA HERNÁNDEZ CRUZ

Asesor de Tesis:

Dra. Luisa Martínez Aguilar

Laboratorio de Farmacología del Miocardio Unidad de

Posgrado

Cuautitlán Izcalli, Edo de México 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

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

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

"Efecto de los compuestos Morfolínicos (LQM 301,302,304,308,309,310)
y Tiomorfolínicos (LQM 318, 319, 320 y 322) en rata Hipertensa
Espontánea Consciente".

que presenta la pasante: Alicia Hernández Cruz
con número de cuenta: 09813983-1 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Febrero de 2008

PRESIDENTE	MVZ. Gerardo Cruz Jiménez	
VOCAL	QFI. Leticia Zúñiga Ramírez	
SECRETARIO	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
PRIMER SUPLENTE	MAP. Ma. Virginia Oliva Arellano	
SEGUNDO SUPLENTE	MFC. Cecilia Hernández Barba	



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

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

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

"Efecto de los compuestos Morfolínicos (LQM 301,302,304,308,309,310)

y Tiomorfolínicos (LQM 318, 319, 320 y 322) en rata Hipertensa

Espontánea Consciente".

que presenta la pasante: Nancy Ivonne López Jiménez

con número de cuenta: 40106395-6 para obtener el título de :

Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Febrero de 2008.

PRESIDENTE	MVZ. Gerardo Cruz Jiménez	
VOCAL	QFI. Leticia Zúñiga Ramírez	
SECRETARIO	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
PRIMER SUPLENTE	MAP. Ma. Virginia Oliva Arellano	
SEGUNDO SUPLENTE	MFC. Cecilia Hernández Barba	

Gracias **UNAM** por hacer de mi vida la persona que soy. Por darme los conocimientos necesarios para lograr lo que siempre soñé. Porque gracias a ti conocí a mucha gente que quiero y que me ha brindado su amistad, ayuda y comprensión.

Hablo de todos mis amigos de la **generación 28**, pero principalmente de mis amigas **Nancy, Gaby, Fabos y Norma** que siempre estuvieron ahí, con las que pase momentos muy divertidos, quienes fueron mis mejores compañeras, asesoras, consejeras, confidentes, porque sin ustedes nada habría sido igual, las quiero y recordare toda mi vida.

Porque aquí conocí a mi **equipo Halcones** en donde pase momentos increíbles e inolvidables junto a mis **compañeras y coach** al que estimo mucho por brindarnos su tiempo y dedicación, de quien aprendí que cuando de verdad te gusta realizar algo no importa la tempestad o la situación harás todo lo posible por realizarlo .

Porque por ti supe el papel tan importante que desempeñan los profesores en la formación de sus alumnos, por brindarnos sus conocimientos para podernos superarnos, aprender y salir adelante, en especial quiero agradecer a la **Dra. Luisa Martínez Aguilar** por confiar y creer en nosotras, por ser el pilar más importante para realizar este trabajo.

Gracias principalmente a mis papas **Jovita A. Cruz** y **José Hernández** por darme su apoyo, sostén y aliento de seguir adelante y poder llegar hasta aquí, a **Kathy** mi hermana, que más que eso es mi amiga y confidente, por acompañarme cada noche de desvelo y por estar conmigo siempre.

Gracias a todos, los quiero y estimo mucho.

Alicia Hernández Cruz

Terminar una carrera, construir un sueño, es más que estudiar en la biblioteca con un sin fin de libros durante toda la tarde, es más que asistir a todas tus clases y hacer todas tus tareas, es luchar contigo mismo y con el mundo, es rendirte y convencerte nuevamente de que lo lograras.

Hoy después de tantas luchas he llegado al final del recorrido, pero no lo hice sola, en mi camino muchas manos me ayudaron, muchos hombros me sostuvieron, escuche voces animándome cuando el llanto me invadió, me regalaron su confianza cuando ni yo creía en mí, compartí risas y festejos quincenales, el sufrir cada inicio de semestre regateando las materias, destruyendo los horarios hechos minutos antes de la inscripción; es por ello que agradezco con todo el corazón:

A Pedro Eimar López Heras y Yolanda Jiménez Bernal “Mis Padres”, por su eterna paciencia, su confianza indestructible, por su apoyo incondicional, por su vida ejemplar y sobre todo por su gran amor.

A mis Hermanos: Eimar, Omar e Isma que tantas noches no durmieron brindándome su apoyo.

A la Dra. Luísa que es más que una profesora, es una gran mujer y un gran ser humano, gracias por ser el motor de este proyecto.

A mi gran amiga Alicia a quien quiero y admiro por su sencillez, su espíritu alegre, su inteligencia y su hermosa amistad.

A ti Belen mi hija, que como dice la canción” Eres el regalo que nunca pedí, la porción de cielo que no merecí”, eres mi aliento, mi pedacito de carne rosada, Te Amo y siempre tratare de ser mejor por mí y para tí. A Iván pues es mi mejor y más sincero amigo, un gran apoyo para mí, el reforzador de mis sueños e ilusiones, un gran padre y esposo, Te Amo.

A ti UNAM porque ahora puedo gritar orgullosamente y llena de emoción que llevo sangre azul y oro con todo el corazón.

Nancy Ivonne López Jiménez

Agradecemos el apoyo a la DGAPA- UNAM mediante los proyectos PAPIIT IN207705 y PAPIME EN201004 y CATEDRA DE INVESTIGACION IN-17

Este trabajo fue presentado en el Congreso Nacional de Química celebrado en el mes de septiembre 2006, con el título "Determinación del efecto hipotensor de los compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos en rata hipertensa espontánea"

INDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	3
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE GRAFICAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. ANTECEDENTES	8
2.1 Diseño. Síntesis y Desarrollo de nuevos fármacos	8
2.2 Modelos farmacológicos para la evaluación de nuevos fármacos con actividad antihipertensiva	9
2.2.1 Modelo de rata descerebrada y desmedulada	9
2.2.2 Ensayos de estimulación sináptica	9
2.2.3 Presión arterial y frecuencia cardiaca en rata consciente	10
2.2.4 Presión arterial y frecuencia cardiaca en rata anestesiada	10
2.2.5 Modelo experimental SIEVART	11
3. SISTEMA CIRCULATORIO	11
3.1 Corazón	12
3.2 Vasos sanguíneos	14
3.3 Venas	15
3.4 Arterias	19
3.5 Capilares	22
4. PRESIÓN ARTERIAL	24
4.1 Definición, presión sistólica y presión diastólica	24
4.2 Medición de la presión arterial	25

4.3 Variaciones fisiológicas de la presión arterial	26
4.5 Mecanismos reguladores de la presión arterial	27
5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	30
5.1 Concepto	30
5.2 Clasificación	31
5.3 Etiología	33
5.4 Epidemiología	36
5.5 Incidencia	37
5.6 Síntomas y complicaciones	37
5.7 Tratamiento	39
6. JUSTIFICACIÓN	67
7. HIPOTESIS	67
8. OBJETIVO GENERAL	68
9. OBJETIVOS PARTICULARES	68
10. DIAGRAMA DE FLUJO	69
10.1 Desarrollo experimental	70
10.2 Método de evaluación para la determinación de la presión arterial en rata consciente	71
10.3 Calibración del equipo experimental	72
11. RESULTADOS	77
12. ANÁLISIS DE RESULTADOS	91
13. CONCLUSIONES	94
14. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	95
15. REFERENCIAS	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Anatomía del corazón.	13
Fig. 2. Esquema del sistema arterial.	16
Fig. 3. Esquema del sistema venoso.	16
Fig. 4. Esquema de partes de una vena mediana.	17
Fig. 5. Esquema de partes de una vena grande.	18
Fig. 6. Esquema de una sección de una arteria.	22
Fig. 7. Esquema de los capilares.	23
Fig. 8. Esquema de Sistema renina- angiotensina aldosterona.	29
Fig. 9. Mecanismo de acción de tiazidas.	44
Fig. 10. Sitios de acción de los diuréticos asa.	46
Fig. 11. Mecanismo antihipertensivo para bloqueadores β.	51
Fig. 12. Mecanismo de acción de los antagonistas bloqueadores de calcio.	54
Fig. 13. Mecanismo de acción de los inhibidores de la ECA.	57
Fig. 14. Equipo utilizado para la determinación de presión arterial en rata consciente.	73
Fig. 15. Estructura química de los compuestos Morfolínico que se evaluaron biológicamente.	75
Fig. 16. Estructura química de los compuestos Tiomorfolínicos que se evaluaron biológicamente.	76

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas secundarias que generan hipertensión.	31
Tabla 2. Clasificación de la Hipertensión.	34
Tabla 3. Diuréticos de asa disponible en México.	47
Tabla 4. Clasificación de los diuréticos y dosis recomendada para el manejo de la hipertensión arterial.	49
Tabla 5. Medicamentos disponibles y dosis recomendadas.	52
Tabla 6. Tipos de conductos o canales de calcio.	55
Tabla 7. Inhibidores de la ECA, dosis empleadas y características farmacocinéticas.	58
Tabla 8. Distribución y efectos en los órganos de los receptores de la angiotensina-II.	59
Tabla 9. Dosis recomendadas para el tratamiento de la hipertensión arterial.	60
Tabla 10. Bloqueadores alfa-1 posinapticos disponibles.	62
Tabla 11. Agonistas alfa centrales.	63
Tabla 12. Decrementos máximos de presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca.	90

ÍNDICE DE GRÁFICAS.

Gráfica 1. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/Captopril en rata hipertensa espontánea consciente.	78
Gráfica 2. Curva temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/Losartán en rata hipertensa espontánea consciente.	79
Gráfica 3. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-301 en rata consciente.	80
Gráfica 4. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-302 en rata consciente.	81
Gráfica 5. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-304 en rata consciente	82
Gráfica 6. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-308 en rata consciente	83
Gráfica 7. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-309 en rata consciente	84
Gráfica 8. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-310 en rata consciente	85
Gráfica 9. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-318 en rata consciente	86
Gráfica 10. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-319 en rata consciente	87
Gráfica 11. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-320 en rata consciente	88
Gráfica 12. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-322 en rata consciente.	89

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial constituye uno de los grandes retos de la medicina moderna y de la salud pública en general. Es un proceso extraordinariamente prevalente sobre todo en la sociedad occidental. Varios estudios clínicos han demostrado que la hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. Aunque algunas veces ha sido considerada una enfermedad "asintomática" las consecuencias médicas de no tratarla se manifiestan dando lugar a un riesgo mayor. La hipertensión arterial causa lesiones de órgano blanco que resultan en hipertrofia cardíaca, enfermedad coronaria, disfunción ventricular izquierda, trastornos de las arterias, microalbuminuria, entre otras, las cuales constituyen hoy en día la primera causa de mortalidad y morbilidad en nuestra población ^(7, 3,10).

El control de la hipertensión es un proceso complejo y multidimensional y el objetivo principal es la prevención primaria, la detección precoz y un tratamiento adecuado que prevenga la aparición de complicaciones ⁽²³⁾.

Comúnmente, se ha utilizado la elevación de la presión arterial diastólica para definir a la hipertensión. Esta elección arbitraria tenía como base el hecho de que la presión diastólica se utilizaba como criterio de inclusión en la mayoría de los ensayos terapéuticos aleatorios. Cada vez se tienen más pruebas de que se deben tomar en consideración los valores sistólicos a la hora de definir el padecimiento, así como de tratarla ⁽²³⁾.

En la actualidad, el ritmo cardiovascular está tan íntimamente ligado a los valores sistólicos como a los diastólicos. Más aún, algunos de los ensayos en casos de hipertensión leve indican que los episodios cardiovasculares están más estrechamente relacionados con los valores sistólicos que con los diastólicos ⁽²³⁾.

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad y mortalidad del paciente adulto en todo el mundo y México no escapa de esto. Aproximadamente 15.2 millones de personas en México padecen de hipertensión arterial y sólo el 14.6% de la población se encuentra controlada ⁽⁵⁶⁾. A pesar de la gran cantidad de fármacos que existen, uno de los mayores obstáculos expuestos por los pacientes es el hecho de que se sienten mejor sin el tratamiento antihipertensivo que con el tratamiento, debido a las reacciones adversas que dichos fármacos les producen como adormecimiento, fatiga, pérdida de libido en el hombre, entre otros. Además los problemas en el tratamiento de la hipertensión es el desarrollo de la tolerancia con los fármacos antihipertensivos ^(22, 25,43). Es por ello que requerimos de investigaciones novedosas en el desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos a nivel nacional, ya que la mayoría de los medicamentos antihipertensivos son de importación, lo cual incrementa considerablemente su costo, dejando fuera de alcance económico a gran parte de la población de nuestra nación.

Por lo que en el presente trabajo nos decidimos a reforzar la investigación acerca del desarrollo de una nueva serie de compuestos LQM-300's morfólinicos y tiomorfólinicos, los cuales fueron desarrollados y sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal en la Unidad de Posgrado. Estos compuestos han mostrado tener efectos hipotensores ^(44, 56, 64) por lo que aplicamos el modelo de rata conciente para medir la presión arterial en rata hipertensa espontánea después de haber administrado los compuestos morfólinicos (LQM301, 302, 304, 308, 309, 310) y tiomorfólinicos (LQM 318, 319,320 y 322).

2. ANTECEDENTES

2.1 Diseño, Síntesis y Desarrollo de Nuevos Fármacos.

El diseño, desarrollo y síntesis de nuevas moléculas surge de la necesidad de obtener una mayor cantidad de opciones para el tratamiento de la hipertensión arterial, en este caso para obtener nuevas moléculas con actividad farmacológica, con menos efectos adversos y de bajo costo, la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, se ha dedicado a la investigación y desarrollo de nuevos compuestos con actividad antihipertensiva⁽⁴⁴⁾.

En el área de diseño y síntesis de nuevos compuestos que esta a cargo del Dr. Enrique Ángeles Anguiano se ha llevado a cabo la caracterización de diversos compuestos mediante métodos espectroscópicos, como resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de C¹³, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas. Los compuestos se sintetizaron de acuerdo a una comparación teórica de la influencia de los sustituyentes presentes en la changrolina^(44,63).

Este proyecto nace a raíz de finales de los años 70's, donde un grupo de investigadores de la República China examinaba las propiedades contra la malaria de varios derivados de la febrifugina y notaron que uno de estos compuestos derivados de la changrolina poseía una acción antiarrítmica efectiva. La molécula de la changrolina puede dividirse en 3 regiones, siendo una de ellas la responsable de la actividad antiarrítmica. Los mismos autores encontraron que los anillos pirrolidínicos podrían sustituirse por otros anillos heterocíclicos como la morfolina. En base a los hallazgos anteriormente mencionados, el grupo de química medicinal de la FESC modeló un diseño por computación y luego sintetizó una serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos, los cuales teóricamente deberían de poseer actividad antihipertensiva, lo cual a través del presente trabajo fue demostrado. Estos compuestos fueron sintetizados a partir de derivados del fenol, formaldehído y morfolina o tiomorfolina⁽⁶⁴⁾.

2.2 Modelos farmacológicos para la evaluación de nuevos fármacos con actividad antihipertensiva .

2.2.1 Modelo de rata descerebrada y desmedulada.

Este modelo consiste en anestesiarse a la rata con éter, mediante el uso de una cámara especialmente diseñada para este propósito, una vez que se encuentra la rata bajo los efectos de la anestesia, se procede a realizar una traqueotomía; esto se logra mediante la disección por la cara anterior del cuello, hasta exponer la traquea, a la cual se le realiza un corte transversal de aproximadamente 0.3 cm, insertando en este orificio una cánula de polietileno para posteriormente descerebrarla y desmedularla; utilizando un estilete de acero que se inserta por la fisura infraorbital derecha para destruir el cerebro seguido de la introducción del canal medular.

Enseguida se procede a proporcionar respiración artificial empleando una bomba Palmer (56 ciclos /min, volumen 20 ml/Kg) y se realiza vagotomía a nivel cervical. Se coloca el catéter en la vena femoral para la administración de fármacos y en la arteria carótida izquierda para la medición de la presión arterial diastólica a través de un transductor de presión acoplado a un polígrafo Grass ⁽⁵⁷⁾.

2.2.2 Ensayos de estimulación sináptica.

Para realizar este tipo de ensayos se lleva a cabo una modificación; en donde el estilete se sustituye por un electrodo apropiado, con el fin de estimular eléctricamente una sección específica del tórax, de donde se derivan los nervios sinápticos que regulan la presión arterial, administrando a su vez un bloqueador neuromuscular ⁽⁵⁸⁾.

2.2.3 Presión arterial y frecuencia cardiaca en rata consciente.

Este modelo es empleado para el estudio de los beta agonistas, dado que uno de sus efectos farmacológicos es la disminución de la frecuencia cardiaca e investigar si fármacos de este tipo son absorbidos al ser administrados oralmente. En este modelo se mide la presión arterial sistólica, la frecuencia cardiaca y el pulso de la arteria caudal, por medio de un método esfigmomanométrico. La toma de la presión arterial se lleva a cabo en un ambiente cerrado y controlado a una temperatura de 30°C con el propósito de dilatar las arterias y permitir un mejor flujo sanguíneo a través de la arteria caudal, previo a la experimentación los animales se deben mantener en condiciones de temperatura de 36°C a 38°C y someterse a un calentamiento con lámparas de luz infrarroja durante un lapso de 5 minutos para que la arteria sea dilatada y facilite el registro de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. El sistema de registro consta de un sensor IITC con un haz de luz dirigido a una celda fotosensible, montada en un manguillo de hule látex inflable, en donde se introduce la cola de la rata. Un esfigmomanómetro conectado al manguillo suministra la presión necesaria para que se infle rápidamente, obstruyendo la arteria caudal y posteriormente este manguillo se desinfe de manera gradual y constante, hasta recuperar el pulso. Las señales provenientes de la fotocelda y del esfigmomanómetro son captadas simultáneamente por un tacógrafo Grass acoplado al polígrafo ⁽⁵⁹⁾.

2.2.4 Presión arterial y frecuencia cardiaca en rata anestesiada.

Se anestesia a la rata con pentobarbital sódico, posteriormente se procede a exponer la traquea y canularla, permitiendo la respiración espontánea del animal. Los nervios vagos seccionan a nivel cervical y la arteria carótida derecha se expone y se conecta a través de una cánula insertada en ella a un transductor, que acoplado a un polígrafo, permite el registro de la presión arterial media de la rata, se registra simultáneamente la frecuencia cardiaca empleando un tacografo Grass 7 P44 alimentado por las ondas de

presión sistólica en un canal adicional del polígrafo. La vena femoral derecha es canulada y sirve para la administración de las sustancias en estudio mediante la revisión detallada de los diversos modelos experimentales actualmente empleados para la determinación de la presión arterial, el modelo empleado en esta investigación es el de presión arterial en rata anestesiada ⁽⁵⁹⁾.

2.2.5 Modelo experimental SIEVART

Este modelo experimental fue utilizado para llevar a cabo la realización de esta Tesis, por lo que su descripción se observa en el punto 10.2 y es argumentado mediante la técnica 2.2.3.

3. SISTEMA CIRCULATORIO.

El corazón y el aparato circulatorio (también llamado aparato cardiovascular) trabajan en estrecha cooperación con otros aparatos y sistemas de nuestro cuerpo. Proporciona oxígeno y nutrientes a nuestro organismo, trabajando con el aparato respiratorio. Al mismo tiempo, el aparato circulatorio ayuda a transportar desechos y bióxido de carbono fuera del organismo. El aparato circulatorio está compuesto por una bomba llamada corazón, una serie de distribuidores y colectores que son los vasos sanguíneos, que incluyen arterias, venas y capilares que son conductos musculares elásticos que distribuyen y recogen la sangre de todos los rincones del cuerpo así como también un extenso sistema de finos vasos que permite el rápido intercambio de sustancias entre los tejidos y los conductores vasculares ^(21,26).

La sangre describe dos circuitos complementarios. En la circulación pulmonar o menor la sangre va del corazón a los pulmones, donde se oxigena y descarga el dióxido de

carbono. En la circulación general o mayor, la sangre da la vuelta a todo el cuerpo antes de retornar al corazón.

3.1 Corazón.

El corazón es un órgano muscular y hueco, rodeado por el pericardio ⁽¹⁴⁾. Situado entre los pulmones en su parte interna está dividido en cuatro cavidades o espacios: dos aurículas y dos ventrículos. La parte inferior del corazón se divide en dos cavidades, denominadas ventrículos derecho e izquierdo, que expulsan la sangre del corazón. Una pared conocida como tabique intraventricular, divide los ventrículos ^(14, 21, 26). La parte superior del corazón está formada por las otras dos cámaras denominadas aurícula derecha e izquierda. La aurícula derecha e izquierda reciben la sangre que ingresa al corazón. Una pared denominada tabique interauricular, divide las aurículas que están separadas de los ventrículos por las válvulas aurículo-ventriculares. La válvula tricúspide separa la aurícula derecha del ventrículo derecho y la válvula mitral separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo (Fig.1).

Otras dos válvulas cardíacas separan los ventrículos y los grandes vasos sanguíneos que transportan la sangre que sale del corazón. Estas válvulas se denominan válvula pulmonar, que separa el ventrículo derecho de la arteria pulmonar que llega a los pulmones y válvula aórtica que separa al ventrículo izquierdo de la aorta ^(16,39).

Del corazón salen arterias y venas, su función principal es impulsar la sangre a través del cuerpo, permitiendo así que cada órgano del cuerpo reciba la cantidad de oxígeno y nutrientes que necesita. Este impulso se transmite a través de las arterias.

El corazón recibe mensajes del cuerpo que le informa cuándo bombear más o menos sangre, dependiendo de las necesidades de la persona. Cuando está en reposo bombea lo suficiente para proporcionar las menores cantidades de oxígeno requeridas por nuestro cuerpo en reposo. Cuando se realiza ejercicio o el cuerpo se encuentra con

mayor actividad, el corazón bombea más rápido para que el organismo obtenga más oxígeno.

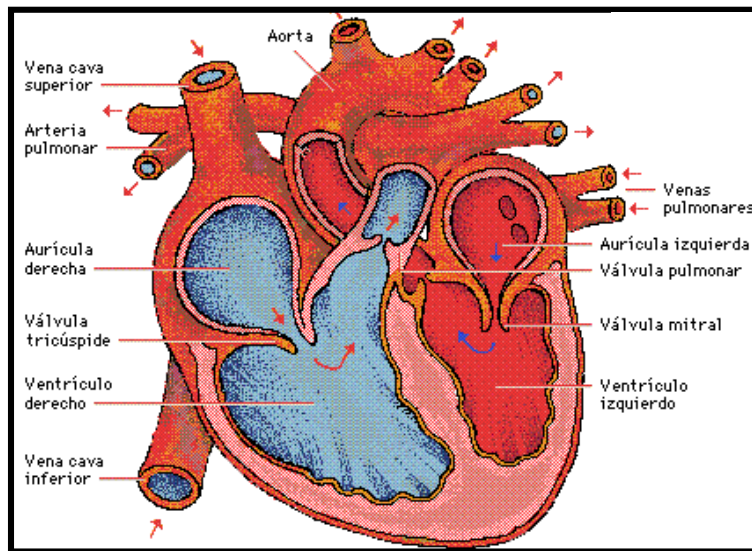


Fig. 1. Anatomía del corazón. En este esquema observamos la constitución morfológica del corazón. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo ⁽³⁹⁾.

La actividad del corazón consiste en la alternancia sucesiva de movimiento de contracción llamado sístole y movimiento de relajación llamado diástole ^(3,4) de las paredes musculares de las aurículas y los ventrículos. Durante el periodo de relajación, la sangre fluye desde las venas hacia las dos aurículas y las dilata de forma gradual. Al final de este periodo la dilatación de las aurículas es completa. Sus paredes musculares se contraen e impulsan todo su contenido a través de los orificios auriculoventriculares hacia los ventrículos.

Este proceso es rápido y se produce casi de forma simultánea en ambas aurículas. La sístole ventricular sigue de inmediato a la sístole auricular. La contracción ventricular es más lenta pero más enérgica. Las cavidades ventriculares se vacían casi por completo con cada sístole.

Después de que se produce la sístole ventricular el corazón queda en completo reposo durante un breve espacio de tiempo. En sístole la sangre no retrocede a las aurículas porque se lo impide el cierre de las válvulas tricúspide y mitral. El ciclo completo se puede dividir en tres periodos:

- 1.- Las aurículas se contraen.
- 2.- Se produce la contracción de los ventrículos.
- 3.- Aurículas y ventrículos permanecen en reposo.

La frecuencia e intensidad de los latidos cardiacos están sujetas a un control nervioso a través de una serie de reflejos que los aceleran o disminuyen. Sin embargo, el impulso de la contracción no depende de estímulos nerviosos externos, sino que se origina en el propio músculo cardiaco.

El responsable de iniciar el latido cardiaco es una pequeña fracción de tejido especializado inmerso en la pared de la aurícula derecha, llamado nodo o nódulo sinusal. Después, la contracción se propaga a la parte inferior de la aurícula derecha por los llamados fascículos internodales: es el nodo llamado auriculoventricular. Los haces auriculoventriculares, agrupados en el llamado fascículo o haz de His, conducen el impulso desde este nodo a los músculos de los ventrículos y de esta forma se coordina la contracción y relajación del corazón.

3.2 Vasos sanguíneos.

Los vasos sanguíneos son conductos por los que circula la sangre bombeada por el corazón, son conductos musculares elásticos que distribuyen y recogen la sangre de todos los rincones del cuerpo, consiste en un sistema cerrado de tubos que transporta sangre hacia todas las partes del cuerpo y de regreso al corazón ^(39,60).

El sistema arterial como su nombre lo indica está constituido por los grandes vasos sanguíneos del cuerpo: las arterias (Fig.2). Por este sistema se distribuye la totalidad de la sangre oxigenada, encargada de nutrir y mantener en buenas condiciones el organismo. El sistema venoso está formado por todas las venas del organismo, su función orgánica es vital, pues transporta la sangre impura cargada de desechos hasta los pulmones para ser nuevamente renovada (Fig.3).

3.3 Venas.

Son vasos de paredes delgadas y poco elásticas que recogen la sangre y la devuelven al corazón, desembocan en las aurículas.

En la aurícula derecha desembocan la vena cava superior formada por las yugulares que vienen de la cabeza y las subclavias que proceden de los miembros superiores. La vena cava inferior a la que van las ilíacas que vienen de las piernas, las renales de los riñones y la suprahepática del hígado.

Las venas se clasifican en tres tipos según su tamaño ^(13, 39,60):

- a) Venas pequeñas o vénulas se subclasifican en vénulas poscapilares y musculares.
- b) Venas medianas.
- c) Venas grandes.

Las vénulas musculares se diferencian de las vénulas poscapilares por la presencia de la túnica media.

Las vénulas poscapilares reciben sangre de los capilares, el endotelio de las vénulas poscapilares es el principal sitio de acción de los agentes vasoactivos como la histamina y la serotonina.

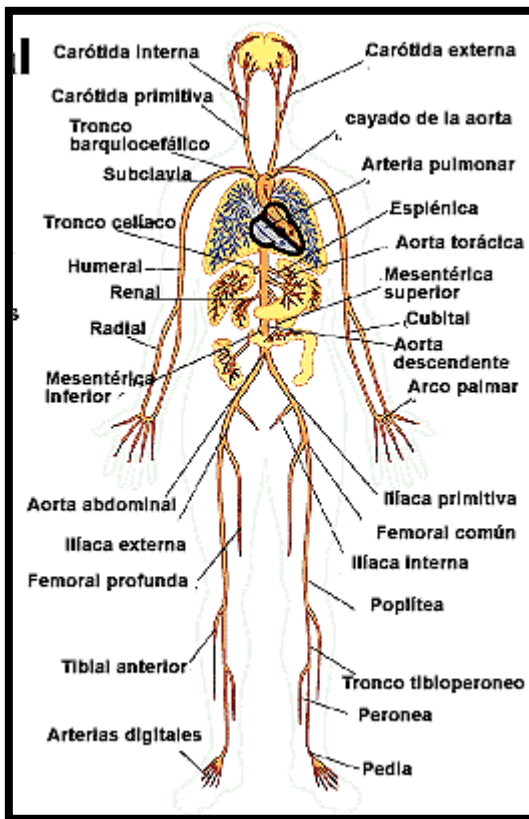


Fig.2. Esquema del sistema arterial.

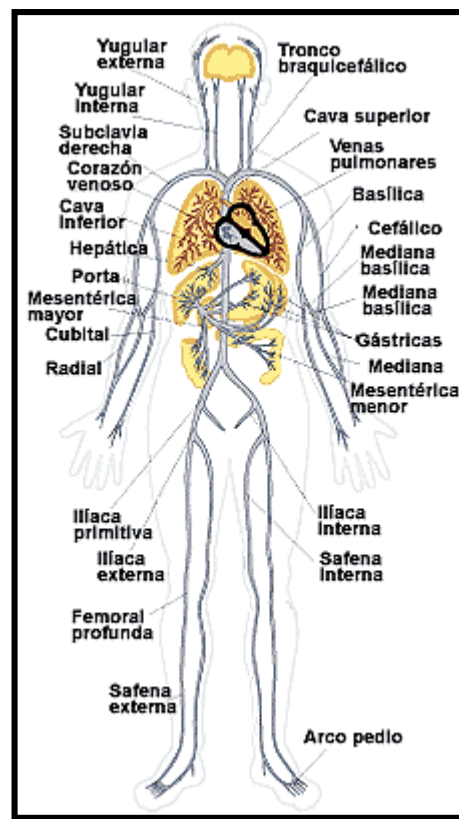


Fig.3. Esquema del sistema venoso.

Las vénulas musculares tienen una o dos capas de músculo liso que constituyen la túnica media y poseen una fina túnica adventicia.

En las venas de mediano calibre las tres túnicas de la pared venosa son más evidentes que en las venas de mediano calibre (Fig.4).

La túnica íntima consiste en un endotelio con su lámina basal, una capa fina subendotelial con algunas células musculares lisas dispersas entre los elementos del tejido conectivo. La túnica media de las venas de mediano calibre es mucho más delgada que la misma capa en las arterias medianas y contienen células musculares lisas y fibras colágenas en disposición circular. La túnica adventicia suele ser más gruesa que la túnica media y está compuesta por haces de células musculares lisas, fibras colágenas y redes de fibras elásticas dispuestas en forma longitudinal.

En las venas de gran calibre ⁽¹³⁾, la túnica media es relativamente delgada y la túnica adventicia bastante ancha (Fig.5).

La túnica íntima de las venas de gran calibre consiste en un endotelio con su lámina basal, una pequeña cantidad de tejido conectivo subendotelial y algunas células musculares lisas. La túnica media es relativamente fina y contiene células musculares lisas, fibras de colágeno y algunos fibroblastos. Las células musculares cardíacas se extienden hasta el interior de la túnica media de las venas de mayor calibre, las venas cava y las venas pulmonares, cerca de su unión al corazón.

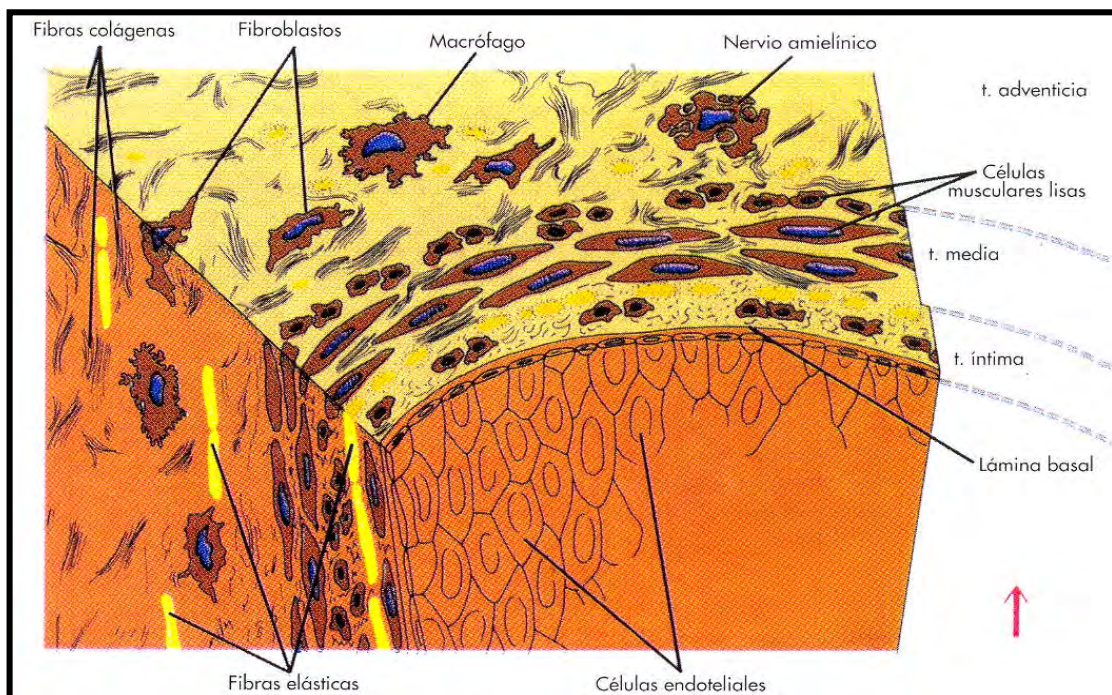


Fig. 4. Esquema de las partes de una vena mediana ⁽¹³⁾.

En la túnica adventicia de las venas de mayor calibre, por ejemplo las venas subclavias y las venas cava, se encuentran haces de células musculares lisas dispuestas longitudinalmente a lo largo de las fibras de colágeno, elastina y fibroblastos ⁽¹³⁾.

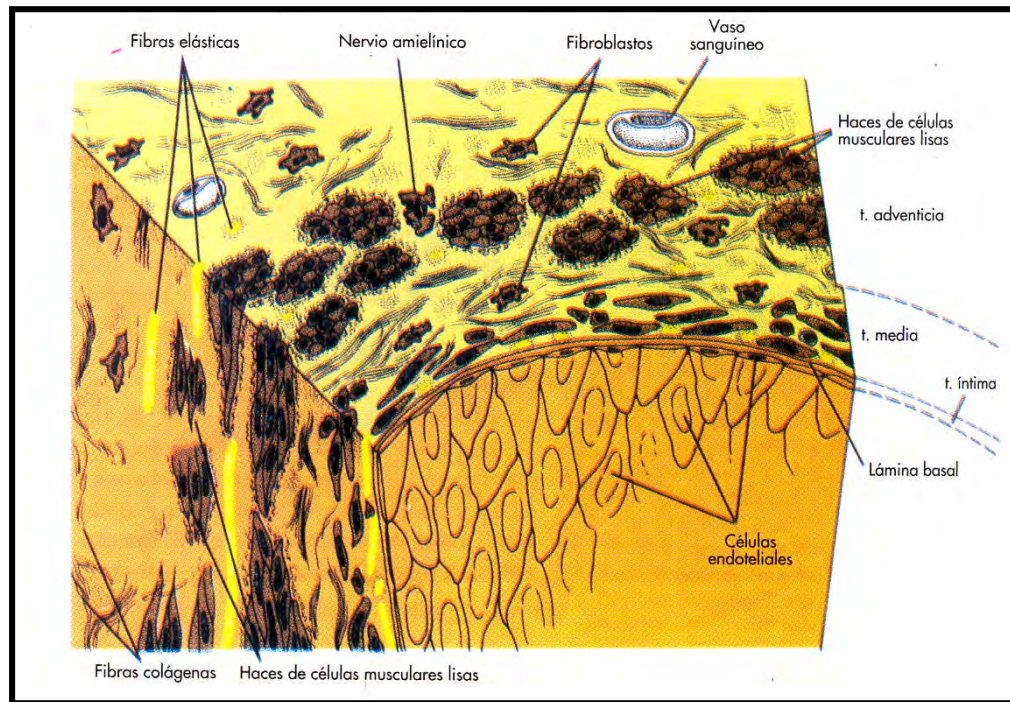


Fig. 5. Esquema de las partes de una vena grande ⁽¹³⁾.

Las venas atípicas ⁽¹³⁾ se pueden localizar en los canales venosos de la cavidad craneana, denominados senos venosos o derales, que son espacios revestidos por células endoteliales, otras localizaciones son la retina, placenta y trabéculas del brazo.

3.4 Arterias.

Son los vasos sanguíneos más gruesos y elásticos con paredes musculares que se contraen para mantener el movimiento de la sangre del corazón a través de todo el cuerpo ⁽⁶⁰⁾. La función principal que cumplen es llevar la sangre oxigenada a todo el organismo desde el corazón. En la circulación sistémica, la sangre rica en oxígeno es expulsada del corazón a la aorta. Dos arterias coronarias se ramifican en el inicio de la aorta y se dividen en una red de arterias más pequeñas que proporcionan oxígeno y nutrición a los músculos del corazón.

Otra gran arteria del cuerpo, la arteria pulmonar, transporta sangre con poco oxígeno. Desde el ventrículo derecho, la arteria pulmonar se divide en ramas derecha e izquierda, en su camino a los pulmones, donde la sangre toma oxígeno.

Las arterias están formadas histológicamente por tres capas. La interna se denomina túnica íntima, y se encuentra formada por un endotelio que le da a las arterias un revestimiento interno totalmente liso. La capa media de estos vasos, llamada túnica media, está formada por músculo liso y tejido conjuntivo elástico que integra las láminas elásticas interna y externa. Por último la capa más externa que recubre las arterias es la adventicia que está constituida por tejido conjuntivo fibroso. La capa de tejido muscular liso es la más gruesa de las tres que conforman las arterias.

Las arterias se dividen en tres tipos según el tamaño y las características de la túnica media ⁽¹³⁾:

- Grandes arterias o arterias elásticas
- Arterias medianas o musculares
- Arterias pequeñas y arteriolas

Las arterias elásticas ⁽⁶²⁾ tienen láminas de tejido elástico en la pared, son las arterias de mayor diámetro. Sirven principalmente como vías conductoras pero también facilitan el

movimiento continuo de la sangre, la distensión de las arterias es limitada por la red de fibras colágenas de las tunicas media y adventicia.

La túnica íntima es relativamente gruesa compuesta por:

- Un revestimiento endotelial con su lámina basal
- Una capa subendotelial de tejido conectivo
- La membrana elástica interna

La túnica media es la capa más gruesa de las tres que forman las arterias elásticas y consisten en:

- Elastina, en forma de láminas entre las capas musculares
- Células musculares lisas distribuidas en capas
- Fibras de colágeno

La túnica adventicia es una capa de tejido conectivo relativamente delgada que mide aproximadamente menos de la mitad del espesor de la túnica media consiste en:

- Fibras de colágeno
- Fibras elásticas (no laminillas)
- Fibroblastos y macrófagos

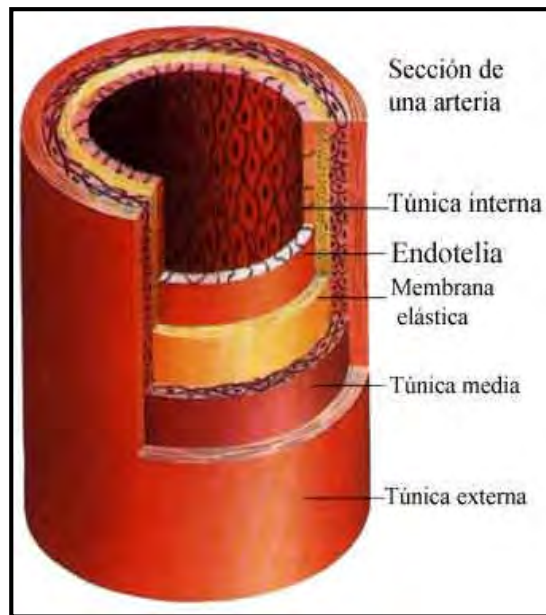


Fig. 6. En este esquema se muestra la sección de una arteria de pared gruesa su forma es tubular, formada por diferentes capas ubicadas en todo el cuerpo ⁽¹⁷⁾.

Las arterias musculares ⁽⁶²⁾ poseen mayor cantidad de músculo liso y menos elastina en la túnica media que las arterias elásticas. Uno de los rasgos que diferencian las arterias musculares de las arterias elásticas es la presencia de una membrana elástica interna y una membrana elástica externa prominentes.

La túnica interna es más delgada en las arterias musculares que en las elásticas y consisten en un revestimiento endotelial con su lamina basal, escasa capa subendotelial de tejido conectivo y una notable membrana elástica interna. La túnica media de las arterias musculares consiste en células musculares lisas entre fibras de colágeno y relativamente escaso material elástico. Las células musculares lisas están dispuestas en forma de espiral en la pared arterial, al igual que en las arterias elásticas no hay fibroblastos.

La túnica adventicia de las arterias musculares está compuesta por fibras de colágeno, fibras elásticas, fibroblastos y adipositos dispersos. Las arterias pequeñas y las arteriolas se distinguen entre si por la cantidad de capas de músculo liso de la túnica

media. Las arteriolas sólo poseen una o dos capas de músculo liso en la túnica media y una arteria pequeña puede tener hasta alrededor de 8 capas.

La túnica media de una arteria pequeña presenta una membrana elástica interna, mientras que la arteriola puede tenerla o no. El endotelio en ambas es similar a las otras arterias, la túnica adventicia es una delgada vaina de tejido conectivo difícil de distinguir del tejido conectivo que rodea los vasos.

Las arteriolas actúan como reguladores del flujo a los lechos capilares y la contracción del músculo liso de la pared de la arteriola reduce o cierra el paso de sangre hacia los capilares.

3.5 Capilares

Los capilares⁽¹³⁾ son los vasos sanguíneos de menor calibre tienen un diámetro entre 7 y 9 micras, constituyen una de las partes más importantes del aparato circulatorio, ya que a través de ellos se produce el intercambio de nutrientes con las células: oxígeno, dióxido de carbono y desechos. Los capilares permiten la unión entre venas y arterias (Fig.7). Están compuestos por una sola capa de endotelio monoestratificado plano de origen mesodérmico asentado sobre una lámina basal. Otro tipo de células que suelen aparecer asociadas a los capilares son los pericitos o células adventicias. Las células adventicias están rodeadas por la membrana basal aunque se sitúan por fuera de la misma. Las células adventicias son fibroblastos modificados con capacidad contráctil. Se distinguen tres tipos de capilares:

- Capilares continuos, característicos del músculo, los pulmones y el sistema nervioso central

-
- Capilares fenestrados, propios de las glándulas endocrinas y de los sitios de absorción de líquidos y metabolitos, tales como la vesícula biliar y el tubo digestivo
 - Capilares discontinuos, característicos del hígado, el bazo, la médula ósea también llamados sinusoides

En los capilares continuos las células del endotelio están imbricadas, de forma que el capilar está sellado. La función de este tipo de capilares es fundamentalmente de conducción, pues las sustancias deberán atravesar las células para salir o entrar en el vaso. Las células del endotelio presentan uniones y en el citoplasma se pueden observar vesículas por pinocitosis.

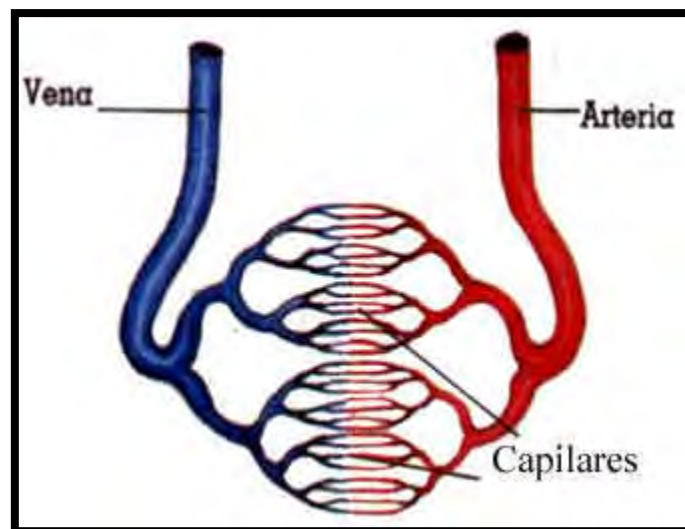


Fig.7. En el esquema se puede observar a los capilares que permiten la unión entre venas y arterias. Son de vital importancia ya que a través de ellos se produce el intercambio de nutrientes con las células.

Los capilares fenestrados se caracterizan por la presencia de poros que proveen canales a través de la pared capilar también tienen vesículas de pinocitosis. Los capilares fenestrados del tracto gastrointestinal y de la vesícula biliar tienen menos

fenestraciones y una pared más gruesa cuando no se produce absorción. Cuando hay absorción la pared se hace más delgada y aumenta la cantidad de vesículas de pinocitosis y las fenestraciones. Estos capilares se encuentran en zonas donde se produce un mayor intercambio de sustancias con la sangre, como en las glándulas endocrinas o en la mucosa intestinal.

Los capilares discontinuos también llamados sinusoides son más grandes y tienen forma más irregular que otros capilares, la estructura de estos capilares es muy variable, incluyen la presencia de células especializadas (células de Kupffer) y las células de almacenamiento de vitamina A en el hígado, presencia de aberturas inusualmente anchas entre las células endoteliales, como en el hígado y el bazo. Algunos poseen ausencia parcial o total de lámina basal subyacente al endotelio.

4. PRESIÓN ARTERIAL

4.1 Definición, presión sistólica y presión diastólica.

La tensión arterial o presión arterial ^(3, 24,25) es el producto del gasto cardiaco (GC) por la resistencia vascular periférica (RVP)

$$PA= GC \times RVP.$$

La presión que soporta la pared de las arterias se denomina entonces presión arterial, esta presión es mayor cuanto más cerca está del corazón y va disminuyendo hasta que llega a los vasos más pequeños, los capilares.

La presión arterial está condicionada por los factores siguientes:

Depende del volumen o de la cantidad de sangre contenida en el sistema circulatorio, de la intensidad de la contracción del músculo cardiaco y de la resistencia que las

arterias ejercen al desplazamiento de la sangre ^(3,4) que depende del mayor o menor diámetro de su luz o abertura.

La presión arterial es un mecanismo en perfecto equilibrio, que intenta mantener la irrigación de los diversos órganos del cuerpo por lo que es imprescindible para que la sangre avance por el sistema circulatorio ⁽³⁾.

La presión arterial se expresa por dos cifras, que corresponden a la presión máxima o sistólica y la presión mínima o diastólica.

La contracción del corazón o sístole se traduce por un latido, el corazón late entre un promedio de 60-90 veces x minuto ⁽⁴⁾, por lo que cada sístole o latido equivale a un impulso de transmisión de la sangre por nuestro sistema arterial y a esto se le conoce como presión arterial sistólica o en algunos casos se le llama presión "máxima".

El periodo de relajación o descanso del corazón, entre contracción y contracción se le denomina diástole o presión "mínima" ambas cifras de presión arterial son de suma importancia para el organismo ⁽⁴⁾.

La PA sistólica viene determinada preferentemente por el volumen sistólico y por la elasticidad de la aorta. Así pues cualquier alteración de uno de estos parámetros provocará una hipertensión arterial con predominio sistólico.

La PA diastólica es definida por las resistencias periféricas. Cualquier aumento de éstas se reflejará en un aumento de la PA diastólica ⁽⁵⁾.

4.2 Medición de la presión arterial.

La presión puede medirse de manera directa (o cruenta) o indirecta (o incruenta).

La toma de presión directa se lleva a cabo abriendo la arteria y colocando una cánula, este método se sigue llevando a cabo pero sólo en algunas circunstancias, lo habitual es

la medida indirecta de la presión esto es sin la necesidad de penetrar en el interior del sistema circulatorio ^(3,7).

Para medir la presión arterial se tienen en cuenta dos valores: el punto alto o máximo denominado sistole y el punto bajo o mínimo que corresponde a la diástole.

4.3 Variaciones fisiológicas de la presión arterial.

La presión arterial no es siempre la misma. A lo largo del día se van produciendo aumentos y descensos normales dependiendo de la actividad que se realice o del estado afectivo en que se encuentre el organismo. Se han comprobado oscilaciones de la presión de hasta 120 mmHg ⁽³⁾. Una serie de circunstancias como lo son el ejercicio, el frío, el estrés, el dolor, el miedo, pueden producir un aumento temporal de presión arterial, mientras el sueño y el descanso producen un descenso de la misma ⁽³⁾.

Los principales factores de estas variaciones son ^(23,30):

- Edad y sexo. Las presiones arteriales son mayores en varones jóvenes que en mujeres, pero a partir de los 50 años, éstas tienden a presentar valores de presión arterial más elevadas. En el lactante y en los niños es más baja y después de los 50 años la presión es más alta por la distensibilidad de las paredes arteriales.
- La digestión. La presión puede aumentar de 6 a 8 mmHg durante la hora siguiente a la ingestión de comida.
- El sueño. En el curso de un sueño profundo la presión tiende a disminuir entre 15 y 30 mmHg.
- El embarazo. En el embarazo existe un descenso de la presión arterial.

4.4 Mecanismos reguladores de la presión arterial ^(3, 7,25)

Una vez mencionados los factores en los que la presión arterial se ve incrementada, es preciso estudiar en que forma el organismo logra mantener valores normales de presión arterial, existen varios factores implicados en la regulación de la presión arterial.

Los barorreflejos ⁽²⁵⁾ son responsables de los rápidos ajustes en la presión arterial, están situados principalmente a nivel del corazón, grandes vasos y arteriolas eferentes del riñón. Los denominados de alta presión están localizados en seno carotídeo y cayado aórtico, los denominados de baja presión se encuentran en arteria pulmonar y ambas aurículas; los de tipo mixto, expuestos a altas y bajas presiones se localizan en el ventrículo izquierdo. Estos barorreceptores responden a la distensión de la pared vascular con aumento de la frecuencia de descarga de hormonas reguladoras de la presión arterial ⁽⁷⁾. El Sistema de control arterial baro-receptor-reflejos es también llamado presoreceptores.

Un aumento de la presión hace que los barorreceptores transmitan señales hacia el sistema nervioso central y a su vez otras señales lleguen a la circulación para disminuir nuevamente la presión arterial hasta valores normales. Los barorreceptores responden con gran rapidez a cambios de la presión arterial. El número de impulsos aumenta incluso durante la sístole y disminuye durante la diástole. Responde más a una presión que sube, que a una estacionaria.

Los impulsos barorreceptores inhiben el centro simpático del bulbo y excitan el centro vagal, el efecto es:

- Vasodilatación en toda la circulación periférica.
- Disminución de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción.

Por lo tanto, la excitación de los barorreceptores por presión en las arterias origina por vía refleja una disminución de la presión arterial. La presión baja tiene efectos opuestos y por vía refleja aumenta la presión arterial a valores normales. Podría decirse que el sistema barorreceptor, cumple una función amortiguadora ya que se opone a los aumentos y disminuciones de la presión arterial, por eso los nervios barorreceptores reciben el nombre de nervios amortiguadores o buffer.

El sistema barorreceptor disminuye los cambios de presión arterial hasta aproximadamente la tercera parte de lo que sería si tal sistema no existiera, tiene implicancia también en los cambios posturales, se encarga de mantener la presión arterial relativamente constante cuando una persona se sienta o se pone de pie, después de haber estado cierto tiempo acostado. Al ponerse de pie, la presión arterial de la cabeza y partes altas del cuerpo tiende a disminuir, esto podría causar pérdida del conocimiento lo que desencadena un reflejo inmediato que produce una descarga simpática por todo el cuerpo, esto reduce al mínimo la disminución de presión en cabeza y parte alta del cuerpo.

Regulación humoral

La presión puede estar regulada por sustancias como hormonas o iones que se encuentran en los líquidos corporales.

Sistema Renina –Angiotensina ^(7, 45,53)

La renina es una enzima proteolítica aspartilproteasa que es sintetizada, almacenada y secretada por las células modificadas del músculo liso de las arteriolas eferentes del aparato yuxtaglomerular. El sistema renina–angiotensina II-aldosterona se activa como reacción a una disminución de la presión arterial media. La renina aumenta por disminución de la presión renal, depleción sódica en el tubo distal, aumento de la actividad beta–adrenérgica y prostaglandinas PGE2 e PGI2; inhibe su formación, el potasio que se consume en la dieta, vasopresina y angiotensina II por un mecanismo de retroalimentación negativa. A través de una alfa 2-globulina que se sintetiza en el

hígado se genera el decapeptido angiotensina I que por medio de la enzima ECA fijada a las células del endotelio vascular sobre todo en pulmón, se transforma en angiotensina II octapéptido que tiene las acciones de vasoconstricción arterial, aumenta la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal y en dosis bajas retiene sal y agua con descenso del flujo plasmático renal y a grandes dosis genera un aumento de excreción sodio y agua, estimula el centro de la sed y la secreción de ACTH y ADH, desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y aumento del tono adrenérgico periférico a través del hipotálamo. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y la eliminación

de potasio y de iones hidrogeno por el riñón, contribuyendo a la regulación de la volemia y del metabolismo del potasio, por lo que desempeña un papel importante en la elevación de la presión arterial (Fig.8).

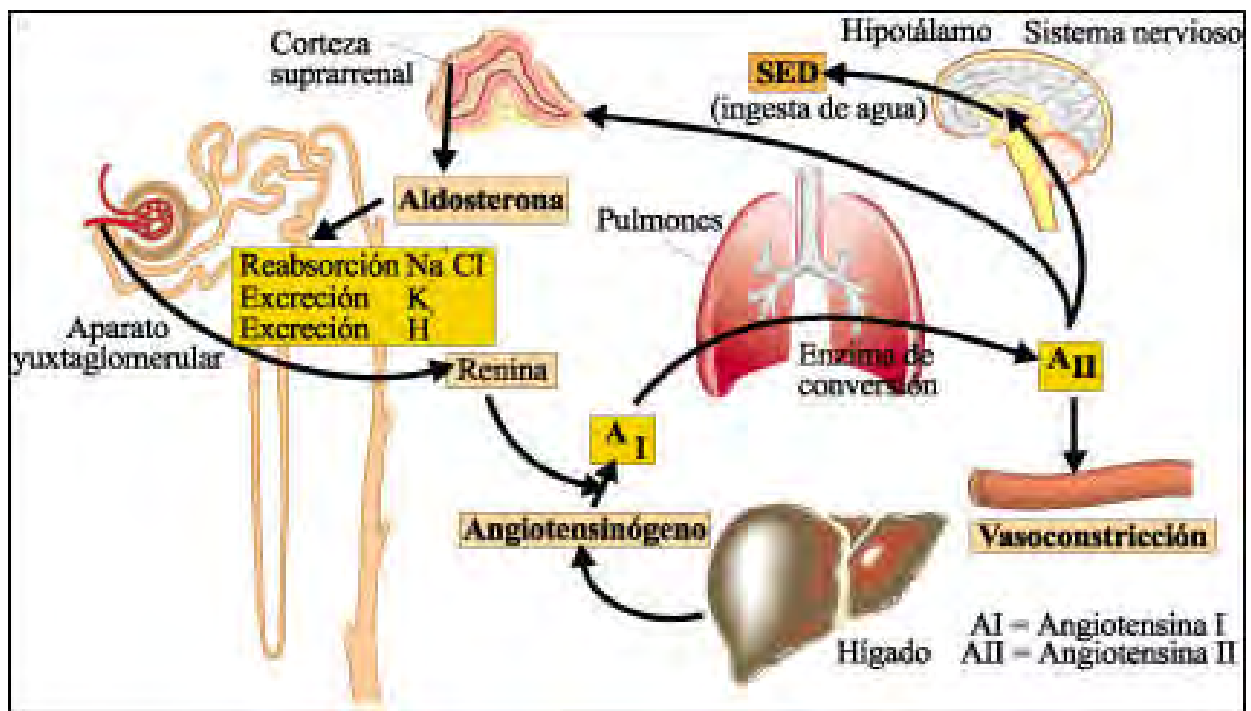


Fig. 8. Esquema del Sistema renina- angiotensina aldosterona ⁽²⁶⁾.

5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial se manifiesta como un proceso multifactorial ^(21, 32, 49,61) en donde están implicados numerosos factores genéticos y ambientales que determinan cambios estructurales del sistema cardiovascular, produciendo el estímulo hipertensivo e iniciando el daño cardiovascular. Aunque la forma de interacción de estos factores no se aclara definitivamente, en el proceso intervienen alteraciones del sistema nervioso simpático, riñón, sistema renina-angiotensina y otros mecanismos humorales, así como la disfunción endotelial ⁽⁷⁾.

La presión arterial se determina por el gasto cardiaco y las resistencias periféricas al flujo sanguíneo. El gasto cardiaco depende del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y de la frecuencia cardiaca. Las resistencias periféricas dependen del estado y características de la capa muscular de las arteriolas. Ante un aumento de las cifras de presión arterial ocurre en primer lugar una respuesta inmediata por la estimulación de los barorreceptores arteriales que conducen a una hipotensión y bradicardia. Si persiste la presión arterial elevada, los barorreceptores se acostumbran a este nivel de presión y pierden sensibilidad. En este punto se pone en marcha otros puntos fisiológicos que modificaran la presión arterial a su normalidad. Si los cambios de presión arterial suceden inmediatamente, los barorreceptores modifican estos cambios a través del sistema nerviosos simpático, se genera una liberación de renina con síntesis de angiotensina y aldosterona ^(9,10).

5.1 Concepto

La hipertensión arterial se define según la OMS como un padecimiento multifactorial, caracterizado por un aumento sostenido de la presión arterial, (PA) (sistólica, diastólica o ambas) igual o mayor a 140/90 mmHg, medida en condiciones basales, por la mañana, en decúbito, en ayunas y después de un reposo de diez minutos ^(4, 9,10, 23,49).

5.2 Clasificación

Principalmente la HA puede clasificarse desde dos puntos de vista: por su etiología y según las cifras de presión arterial ^(4, 49, 56,54, 63).

La clasificación etiológica es la siguiente:

Primaria. En la mayoría de los casos no existe causa identificable. La herencia, los mecanismos fisiopatológicos mejor conocidos, son las alteraciones en el sistema nervioso simpático; en el volumen sanguíneo; en el gasto cardíaco; en el estado de las resistencias arteriolas periféricas; en el sistema renina angiotensina-aldosterona; en la sensibilidad a la sal y en la resistencia a la insulina, entre otros.

Secundarias. Entre ellas se encuentran las causas renales, vasculares, endocrinas, las inducidas por medicamentos y tóxicos y por el efecto de la gestación (Tabla 1).

Las de origen renal y las causadas por medicamentos, son las más comunes. La causa más frecuente de hipertensión sistólica aislada es la secundaria a la arteriosclerosis.

Tabla 1. Causas secundarias que generan hipertensión

TIPOS	EJEMPLO
Renales	Glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales
Vasculares	Coartación de la aorta, hipoplasia de aorta, renovascular (aterosclerosis, 75% o fibrodisplasia muscular, 25%), trombosis de la vena renal, arteritis
Endocrinas	Enfermedad de la tiroides y las paratiroides; aldosteronismo primario; síndrome de Cushing;

	feocromocitoma, etc.
Del sistema nervioso central	Tumores, encefalitis, apnea del sueño
Físicas	Quemaduras, ruido
Inducidas por medicamentos	Medicamentos esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos (anticongestivos nasales, anoréxicos), anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos
Inducidas por tóxicos	Cocaína, orozus, plomo
Por el embarazo	Con preeclampsia o eclampsia

La clasificación establecida por la OMS, está enfocada a determinar el grado de afectación orgánica por la enfermedad o síndrome ^(23,43).

Estadio I: Sin Existencia de signos de lesiones orgánicas.

Estadio II: Existe al menos uno de los siguientes signos de afectación:

Hipertrofia de ventrículo izquierdo, documentada por cualquier método, estrechamiento de las arterias, microalbuminuria, proteinuria o insuficiencia renal leve.

Estadio III: Existen ya signos y síntomas de lesiones específicas de los distintos órganos:

Hemorragias y/o exudados retinianos, accidentes cerebro-vasculares o encefalopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica o insuficiencia ventricular izquierda.

La HA también se puede clasificar en base a la severidad de las cifras:

Leve: Presión arterial de 140- 159 y/o 90-99 mmHg

Moderada: Presión arterial de 160-179 y/o 100-109 mmHg

Severa: Presión arterial 180-209 y/o 110-119 mmHg

Muy severa: Presión arterial mayor a 210 y/o 120 mmHg

5.3 Etiología ^(21,23)

En más de 95 % de los pacientes hipertensos no es posible conocer una causa específica del padecimiento, este tipo de hipertensión es denominada esencial. En la mayoría de los casos la hipertensión se relaciona con un incremento global en la resistencia al flujo sanguíneo a través de las arteriolas, en tanto que por lo general el gasto cardiaco es normal.

La hipertensión es causada generalmente por una combinación de diversas anormalidades, es un padecimiento multifactorial que involucra la herencia genética, estrés psicológico, factores ambientales y dietéticos, como posibles contribuyentes al desarrollo de la hipertensión.

Los medicamentos y las sustancias capaces de provocar una elevación de los valores de presión arterial son los siguientes (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la hipertensión por su etiología ^(23, 36, 54)

- HIPERTENSIÓN ESENCIAL O PRIMARIA
- HIPERTENSIÓN SECUNDARIA
 - Provocada por medicamentos o sustancias exógenas
 - Anticonceptivos hormonales
 - Corticosteroides
 - Cocaína
 - Antiinflamatorios no esteroides
 - Ciclosporina
 - Eritropoyetina
 - Asociada con trastornos renales
 - Enfermedades del parénquima renal
 - Hipertensión renovascular
 - Tumores reninosecretores
 - Retención primaria de sodio.
 - Asociada con trastornos endocrinos
 - Acromegalia
 - Hipotiroidismo
 - Hipercalemia

-
-
- Hipertiroidismo
 - Transtornos endocrinos
 - Tumores carcinoides
-
- Asociada a coartación de la aorta y aortitis
 - Debida a embarazo

Factores que influyen en la presión arterial (21, 23,25)

Edad: existe una relación positiva entre edad y presión arterial en la mayoría de las poblaciones, pese a la diversidad de sus características geográficas, culturales y socioeconómicas. En base a estudios y encuestas las poblaciones occidentales tienden a aumentar gradualmente durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta.

Sexo: en las primeras etapas de la vida no hay pruebas de que existan diferencias de presión arterial entre los sexos, a partir de la adolescencia, los varones tienden a presentar un nivel medio más elevado.

Peso corporal: existe una relación directa, intensa y sistemática entre el peso corporal y presión arterial. El exceso de peso está asociado con un riesgo entre dos a seis veces mayor de padecer hipertensión.

Obesidad y síndrome metabólico: la coexistencia de obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión se ha determinado por varios estudios que existe gran asociación.

Cloruro de sodio: La ingesta de cloruro sódico por encima de las necesidades fisiológicas está asociada a una elevación de la presión arterial.

Alcohol: el consumo de alcohol se ha relacionado sistemáticamente con la presión arterial elevada en diferentes estudios. Se han señalados efectos agudos y crónicos, con independencia de la obesidad, el tabaquismo, la actividad física, el sexo y la edad.

Actividad Física: un individuo normotenso sedentario y en deficiente forma física corre un riesgo mayor de contraer hipertensión, cuando se le compara con su igual más activo y en mejor forma física. La práctica habitual de ejercicios aeróbicos, ha mostrado ser beneficiosa tanto como para la prevención como para el tratamiento de la hipertensión.

Frecuencia cardíaca: cuando se comparan grupos de personas normotensas e hipertensas, se descubre que la frecuencia cardíaca del grupo hipertenso es invariablemente más alta. Esto quizás refleje un reajuste, a nivel más alto, de la actividad simpática. Es necesario realizar más investigación sobre el papel de la variabilidad cardíaca en la presión arterial para averiguar si la relación es de naturaleza causal o pronóstica.

Factores psicosociales: existen pruebas de que diversas formas de estrés mental agudo aumentan la presión arterial.

Factores ambientales: la exposición al ruido y la contaminación atmosférica y al agua blanda se ha considerado factor de riesgo en el caso de la presión arterial elevada ⁽²¹⁾.

5.4 Epidemiología ⁽⁹⁾

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000), estimó una prevalencia 30.05%, es decir que en México existen 15.2 millones de personas que tienen HA entre los 20 y 69 años. Sin embargo a partir de los 50 años la prevalencia supera el 50% o dicho de otra manera uno de cada 2 mexicanos la padece.

El incremento en la prevalencia se debe a varios factores: el aumento de la población en riesgo, mayor esperanza de vida y asociación de otros factores de riesgo como obesidad,

tabaquismo, diabetes y factores genéticos. De acuerdo a la ENSA 2000, la prevalencia de HA se relaciona directamente con la edad y a partir de los 50 años en la mujer es mayor.

De todos los pacientes hipertensos, sólo una proporción (39%) tenía diagnóstico médico previo y el resto lo ignoraba (61%). A su vez, de los pacientes con diagnóstico médico previo, sólo el 46.9% se encontraba bajo tratamiento médico al momento de la entrevista, mientras que el 53.1% a pesar de saberse hipertenso, no tomaba tratamiento. De los hipertensos con tratamiento farmacológico, el 23.9% se encontraron controlados (< 140/90 mmHg).

5.5 Incidencia

En el año 2003 se notificaron 435,579 casos nuevos de hipertensión arterial con una tasa de 41.9/10,000 habitantes. Se observó un incremento con respecto a los años 2001 en donde se notificaron 371,443 casos y 2002 con 390,664 casos ⁽⁴⁹⁾.

5.6 Síntomas y complicaciones ^(10,23)

La hipertensión no tratada aumenta el riesgo de lesiones vasculares que afectan tanto a las pequeñas arterias y arteriolas (resistencia) como a las grandes arterias (conducto).

En corazón se producen cardiopatías hipertensivas, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica en donde la velocidad máxima del flujo durante la contracción arterial en relación con la velocidad máxima del flujo durante la fase de llenado rápido al comienzo de la diástole se eleva, arterias coronarias grandes y pequeñas es decir placas de ateroma en las arterias coronarias epicárdicas, insuficiencia cardiaca congestiva.

Enfermedad cerebrovascular en donde pueden producirse todo el tipo de accidentes cerebrovasculares (hemorrágico, lacunar y trombótico) están asociados a la hipertensión, crisis de isquemia transitoria y demencia vascular.

En la retina se producen cambios vasculares menores como el engrosamiento simple de las arterias retinianas.

Las arterias carótidas sufren de lesiones ateroscleróticas, morfológicas, presencia de placas y codificación de su naturaleza y velocidad de formación.

En riñón se desemboca insuficiencia renal debido a la necrosis fibrinoide de las pequeñas arterias renales, proteinuria y neuropatías.

Enfermedad aortica y arterial periférica, especialmente de la aorta abdominal que puede desembocar en aneurisma aórtico. Enfermedad de las arterias periféricas ilíacas, femorales y poplíteas⁽²³⁾.

Las complicaciones que provoca la hipertensión arterial corresponden al daño de los órganos blancos afectados en forma directa, en el interior de los vasos sanguíneos y en el corazón, produciendo:

1. Descompensación funcional temprana
2. Complicaciones tardías

El daño a órgano provocado por la aterosclerosis se asocia a oclusión y trombosis vascular, se proponen dos grupos, el primero corresponde al periodo oclusivo temprano y el segundo al periodo oclusivo tardío.

5.7 Tratamiento ^(9, 10, 11,61)

➤ **Concepto de antihipertensivo**

Se designa fármacos antihipertensivos aquellos que producen un descenso en la presión arterial. Existen diversos grupos de fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión, cuyo mecanismo de acción es muy variado.

➤ **Antihipertensivo ideal**

Las condiciones que debe reunir un antihipertensivo ideal, son las siguientes:

- Activo por vía oral y parenteral.
- Debe provocar un descenso de la presión arterial en forma progresiva hasta alcanzar los valores normales o convenientes.
- Ejercer una acción antihipertensiva sostenida durante su administración prolongada.
- Producir retroceso o una mejoría manifiesta del estado cardiaco anormal, evidenciado por signos radiológicos y electrocardiográficos.
- Producir el restablecimiento de la función renal si estaba alterada y retroceso de las alteraciones retinianas.
- No debe provocar reacciones adversas ni hipotensión ortostática.
- No debe producir tolerancia.
- Debe ser económico, ya que se debe emplear en un tratamiento muy prolongado.

➤ **Bases del tratamiento**

La farmacoterapia es supresora y no curativa. No se orienta específicamente contra la causa subyacente, porque ésta se desconoce. La meta terapéutica es disminuir el nivel absoluto de presión arterial en tanto se conserva el riego sanguíneo adecuado a órganos vitales y en la medida de lo posible, se conservan mecanismos compensadores normales en la circulación. En muchos pacientes suele bastar un régimen medicamentoso estandarizado, pero en el tratamiento para la hipertensión arterial existen muchos fármacos, que varían en sus mecanismos, de tal modo que puede adaptarse el tratamiento a las manifestaciones particulares e individuales de la enfermedad. El tratamiento debe ser satisfactorio y aceptable para el paciente en particular, pues una vez iniciado debe ser continuado durante toda la vida. El empleo de uno o más fármacos combinados y la dosis en que se emplearan depende de la afectación de los órganos diana y comprobar la eficacia del tratamiento sobre el paciente es decir la disminución de la presión arterial.

➤ **Enfoque clínico del tratamiento antihipertensivo** ^(61,62)

Determinar el sitio de acción de los fármacos antihipertensivos es importante para mejorar la terapia, para la comprensión de la fisiopatología de la hipertensión y para el desarrollo de nuevos compuestos, así como para confeccionar la terapéutica mas adecuada en un paciente individual. Sin embargo; en el enfoque clínico del tratamiento de la hipertensión puede usarse un esquema simple, que muestra la hipertensión en términos de su hemodinámica vascular. Como tal la presión sanguínea (PS) igual al gasto cardiaco (GC) multiplicado por la resistencia vascular periférica (RVP) ^(10,25).

Un concepto de importancia fundamental inherente es que un agente antihipertensivo que actúa sobre un componente del sistema puede inducir variaciones reflejas en los otros componentes, pudiendo ser su efecto neto el mantenimiento de la presión

sanguínea elevada a pesar de la terapia. Por ejemplo un compuesto que disminuye la resistencia vascular periférica puede reducir inicialmente la presión sanguínea; sin embargo este efecto puede disiparse con el tiempo debido a que un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca junto con la retención de sodio (que aumenta el volumen sanguíneo) puede incrementar el gasto cardiaco en forma suficiente para anular el beneficio del vasodilatador debido a los argumentos anteriores, se deduce que en pacientes que presentan hipertensión moderada a severa, que a menudo requiere el uso de múltiples agentes, deben emplearse compuestos que afectan a distintos componentes del sistema hemodinámico. Es decir si un paciente requiere la combinación de fármacos antihipertensivos se recomienda prescribir un vasodilatador, un diurético y un beta-bloqueador que tres vasodilatadores distintos.

➤ **Manejo Farmacológico** ⁽⁴⁾

El tratamiento debe referirse al paciente y no aisladamente a las cifras de presión arterial (PA) elevada. Los objetivos del tratamiento del paciente hipertenso son alcanzar la normotensión y el control de todos los factores de riesgo asociados, mejorar o al menos mantener la calidad de vida y evitar las complicaciones y de esta manera prolongar la vida.

• **Diuréticos** ^(10,50)

Los diuréticos pueden ser utilizados en el manejo y control de pacientes con hipertensión arterial. Existen 3 grupos: los diuréticos tiazídicos de larga duración, usados para el control a largo plazo de la presión arterial y los diuréticos de asa de corta duración, usados en las crisis hipertensivas y en la insuficiencia renal crónica, y los diuréticos ahorradores de potasio.

- **Diuréticos tiazídicos** ^(10,50)

Estos compuestos reducen la morbi-mortalidad provocada por la enfermedad hipertensiva.

Los diuréticos tiazídicos son medicamentos de primera elección en el manejo de esta enfermedad.

- **Tiazidas o benzotiazidas** ^(10,50)

Este grupo de fármacos son los empleados con mayor frecuencia. Después del descubrimiento de la clorotiazida, la primera benzotiazida, se sintetizaron diversos diuréticos orales que poseen una estructura aril-sulfonamida. Algunos de estos fármacos no son benzotiazidas, pero dado que muestran características estructurales y funciones moleculares similares a los compuestos benzotiazídicos originales, se han designado como miembros de la clase tiazida. El grupo de fármacos de las benzotiazidas fueron sintetizados en un intento de aumentar la potencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica y pronto demostraron ser capaces de aumentar la excreción de sodio en forma independiente a su acción sobre la anhidrasa carbónica.

El mecanismo de acción de estos fármacos es mixto, uno muy pobre en el túbulo contorneado proximal atribuible a su acción sobre transporte de sodio y otro, el más importante y significativo, al bloquear el transportados acoplado de Na^+/Cl^- en el túbulo contorneado distal.

La potencia diurética de las tiazidas es menor que la de los diuréticos de asa, ya que tan sólo 5% de la carga filtrada de sodio llega para ser manejada en el túbulo contorneado distal, ya que más del 90% del sodio se reabsorbe en los segmentos anteriores.

Producen aumento en la excreción de potasio, pero a diferencia de los diuréticos de asa cuando las tiazidas se administran en forma crónica disminuyen la eliminación de calcio;

este efecto, aunque no esta bien establecido, parece producirse por un aumento en la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal.

A diferencia de los diuréticos de asa, las tiazidas no producen cambios significativos en el flujo sanguíneo renal o en la tasa de filtrado glomerular y sus principales efectos con el uso crónico son sobre los electrolitos al repletar sodio, cloro y potasio e incrementar los niveles de calcio y ácido úrico. Un efecto que ha adquirido capital importancia en fechas recientes es su capacidad de aumentar o inducir resistencia a la insulina, e incrementar los niveles de LDL-colesterol y triglicéridos, cuando se emplean en dosis diuréticas convencionales. Este efecto se ha atribuido al menos en forma parcial a la hipokalemia, ya que cuando se administra potasio en forma suplementaria este efecto es menor, al igual que sucede con los diuréticos ahorradores de potasio.

➤ Mecanismo de acción.

Inhiben el transporte de sodio y de cloro a través de la membrana luminal del segmento proximal del tubo contorneado distal, en este lugar se reabsorbe el 5-8% del sodio filtrado, lo que incrementa la natriurésis.

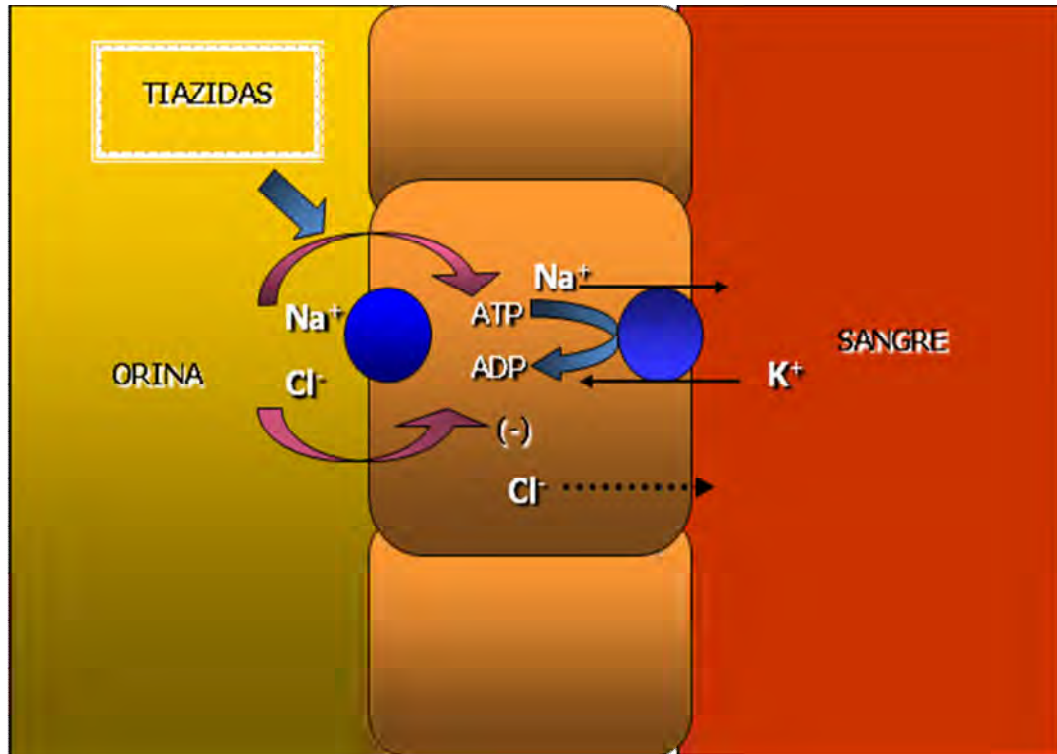


Fig. 9. Mecanismo de acción de Tiazidas

➤ Efectos antihipertensivos de las tiazidas.

Los pacientes con hipertensión arterial tienen una elevada concentración de sodio intracelular, como consecuencia de una reducción en el transporte activo de sodio hacia el exterior iniciado el tratamiento con estos fármacos la presión arterial y el volumen circulante disminuyen, mientras que la resistencia vascular periférica se incrementa, al final del tratamiento continúan disminuyendo la presión arterial y la resistencia vascular periférica, mientras que se recupera el volumen circulante, de tal manera que el efecto final de los diuréticos tiazídicos, es producir una disminución de la concentración de sodio en la célula muscular lisa y como consecuencia producir vasodilatación arteriolar.

- **Diuréticos de asa**

Este grupo de fármacos también es denominado de cima elevada, debido a que su curva dosis-respuesta diurética alcanza un máximo muy alto, mayor a los demás diuréticos. Corresponden a dos subgrupos principales:

Los derivados del ácido antranílico, con la furosemida, que a pesar de su eficacia diurética mayor que las tiazidas, posee una potencia antihipertensiva semejante a ellas.

Los derivados de la metanilamida, con la bumetamida con potencia mayor a la anterior.

Los diuréticos de asa presentan una elevada potencia y eficacia, presentan una importante desventaja debido a su corta duración de acción, 4 a 6 horas. Este tipo de fármacos está indicado cuando existe insuficiencia renal. Los diuréticos de asa incrementan en forma significativa la pérdida de potasio, calcio y magnesio, algunos de ellos (furosemida) tienen cierto efecto inhibitor de anhidrasa carbónica en el túbulo contorneado proximal y otras (bumetamida y otras piretanida) carecen de este efecto.

Los diuréticos de asa aumentan la capacidad venosa y por consiguiente reducen el retorno venoso y disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo; además producen hiperreninemia secundaria por disminución del flujo plasmático renal, de la presión de perfusión glomerular, disminución del sodio e incremento en la liberación de prostaglandinas; este último mecanismo es interferido cuando se bloquea la síntesis de prostaglandinas al utilizar tratamiento concomitante con analgésicos no esteroideos. Su uso se limita a casos de crisis hipertensivas y a pacientes con insuficiencia renal crónica.

- Mecanismo de acción.

Incluye la inhibición del sistema acoplado $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ localizado en la membrana luminal de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe del 35 al 45% de sodio. Al inhibir este transportador, reduce la reabsorción de

NaCl y también disminuyen el potencial positivo normal de la luz, que deriva de la recirculación de potasio, lo que explica su efecto natriurético potente y la pérdida de potasio.

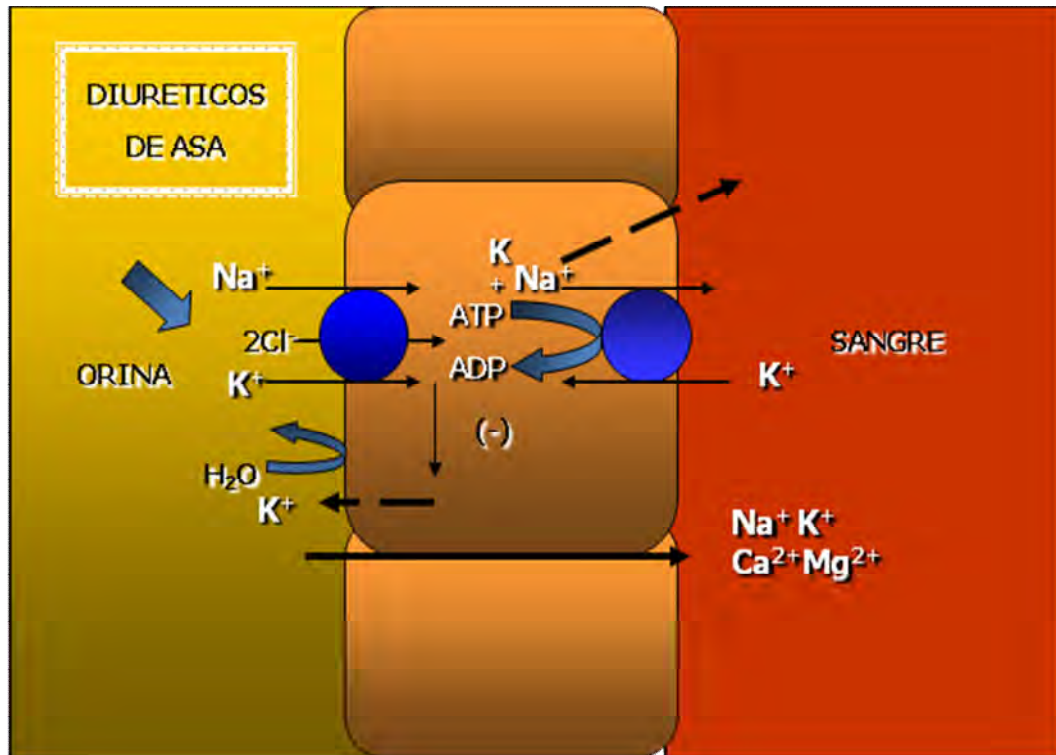


Fig.10. Sitios de acción del diurético de asa en las células del asa de Henle ⁽⁵⁰⁾.

Tabla 3. Diuréticos de asa disponibles en México.

TIPOS	DOSIS DIARIA (mg)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (hrs)	FRECUENCIA DE LAS DOSIS/DÍA
DIURÉTICOS DE ASA	0.5-5	4-6	2
FUROSEMIDA	20-480	4-6	2-3
TORASEMIDA	2.5-40	6-12	1-2

- **Diuréticos economizadores de potasio** ⁽⁵⁰⁾

Este grupo de fármacos producen una pérdida renal de este catión, son capaces de ahorrar potasio, disminuyendo su excreción y corresponden a los agonistas de la aldosterona y afines, con dos subgrupos.

Las espirolactonas.

Las pirazinas, con el triamtereno y la anildorida, ambos antagonistas no competitivos de dicha hormona, y de acción antihipertensiva muy escasa.

Para comprender el mecanismo de acción recordemos que la aldosterona promueve la resorción de Na⁺ y con esto aumenta la secreción de potasio; cuando esta inhibida se acumula el potasio en el organismo y se aumenta la excreción de sodio.

Los miembros de este grupo antagonizan los efectos de la aldosterona en el túbulo colector cortical y en la porción terminal del túbulo distal.

La inhibición puede ocurrir por ⁽¹⁾ antagonismo farmacológico o por inhibición del transporte de sodio a través de los conductos iónicos en la membrana luminal ⁽²⁾

(Triamtereno y Amilorida): la espironolactona provoca un aumento en la depuración de sodio y una disminución en la excreción de potasio, al inhibir la aldosterona. El triamtereno y la amilorida son inhibidores del flujo de sodio.

Los diuréticos ahorradores de potasio reducen la absorción de sodio y aumentan la reabsorción de potasio en los túmulos y conductos colectores. La absorción de Na^+ y excreción de K^+ en este sitio es regulada por la aldosterona. Esto lo logra incrementando la acción de la Na^+/K^+ ATPasa y de los conductos de sodio y potasio. La absorción de sodio en el túbulo colector genera un potencial eléctrico negativo en la luz, que incrementa la secreción de K^+ . Los antagonistas de la aldosterona interfieren este proceso. Como se dijo anteriormente, la espironolactona es un inhibidor directo de aldosterona en el receptor del esteroide. Provoca un aumento en la depuración de sodio y una disminución en la excreción de potasio. El triamtereno y la amilorida son inhibidores del flujo de potasio, ellos no bloquean el receptor de aldosterona sino que interfieren directamente en la entrada de sodio a través de los conductos iónicos selectivos para sodio en la membrana apical del túbulo colector y, como la secreción de potasio está acoplada a la entrada de sodio en este segmento, estas sustancias también son diuréticos ahorradores de potasio eficaces. Como ya se menciono los diuréticos ahorradores de potasio inhiben el transporte de sodio a través de los conductos iónicos de la membrana luminal en el tubo distal, favoreciendo la excreción del mismo y la retención de potasio y magnesio. Como no tienen efecto antihipertensivo potente su uso se restringe a limitarse con otros diuréticos para evitar las pérdidas de potasio y magnesio.

Tabla 4. Clasificación de los diuréticos disponibles en México y dosis recomendadas para el manejo de la Hipertensión arterial.

TIPOS		DOSIS DIARIA (mg)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (hrs)	FRECUENCIA DE LAS DOSIS/DÍA
TIAZIDICOS	Hidroclorotiazida	12.5-25	12-18	1
ANALOGOS	Clortalidona	12.5-25	24-72	1
TIAZIDICOS	Metolazona	0.5-10	24	1
AHORRADORES DE POTASIO	Espironolactona	5-10	24	1-2
	Triantereno*	25-100	8-12	1
	Amilorida*	50-150	18-2	1

*Solo está disponible en forma combinada con otros diuréticos

- **Bloqueadores de los receptores adrenérgicos β ⁽²⁴⁾.**

El antagonismo de los receptores beta-adrenérgicos afecta la regulación de la circulación por medio de diversos mecanismos, entre ellos regulación de la contractibilidad miocárdica y del gasto cardíaco. Una consecuencia importante del bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos es el decremento de la secreción de renina, con disminución resultante de angiotensina II. La reducción de la angiotensina II provoca múltiples consecuencias sobre el control circulatorio y sobre la aldosterona, contribuye de manera importante al efecto antihipertensivo de esta clase de fármacos que actúa junto con los efectos cardíacos. Los bloqueadores beta-adrenérgicos generan efectos que no parecen depender de la renina, en particular cuando se administran a dosis más altas. Los bloqueantes beta-adrenérgicos son capaces de provocar un condicionamiento de los

barorreceptores, de manera que quedan "reajustados" a una presión arterial a nivel más bajo por una posible reducción de la resistencia periférica.

La acción antihipertensiva de los bloqueantes beta-adrenérgicos se debe por lo menos parcialmente a una acción en el SNC a nivel del hipotálamo; la disminución de los impulsos nerviosos simpáticos centrales, con la consiguiente vasodilatación y disminución de la resistencia periférica.

Por lo tanto, los fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos producen el descenso de la presión arterial por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos en corazón, riñón y SNC, con lo que se produce una disminución del gasto cardiaco principalmente, que provoca descenso tensional cuando la resistencia periférica disminuye con su consiguiente vasodilatación, por acción central y por supresión de la liberación de renina. El efecto antihipertensivo se atribuye a la disminución de frecuencia y gasto cardiaco, la inhibición de la liberación de renina y la reducción del tono simpático central.

En el ámbito cardiovascular los principales problemas de inseguridad que se producen están relacionados con la disminución de la frecuencia y conducción aurícula-ventricular, lo que puede conducir a bradicardia intensa e incluso a bloqueo aurícula ventricular. El mencionado efecto puede ser más significativo con la utilización simultánea de otros medicamentos depresores de la función cardiaca, como es el caso de los bloqueantes de los canales de calcio.

➤ Clasificación

Se clasifican en selectivos y no selectivos. Los bloqueadores β cardiosselectivos tienen un efecto predominante sobre los receptores β_1 del músculo cardiaco, mientras que los no selectivos tienen efecto sobre los receptores β_1 y β_2 .

Un tercer grupo de beta-bloqueadores se caracteriza por tener efecto bloqueador alfa, además del efecto beta (Tabla 6).

➤ Mecanismo de acción.

Los receptores beta se clasifican en receptores 1, que se encuentran en el músculo cardíaco, y los receptores 2, que se encuentran en el músculo liso de los bronquios y de los vasos sanguíneos. En el tejido miocárdico existe una cantidad notable de receptores 2 (cerca de 20-25%). El receptor 1 regula la actividad del nodo sinoauricular (SA) incrementando o disminuyendo la corriente del marcapaso, y el ritmo de conducción nerviosa del mismo. Los receptores 2 regulan la capacidad de contracción del músculo cardíaco. Actúan por inhibición competitiva de los receptores beta-adrenérgicos.

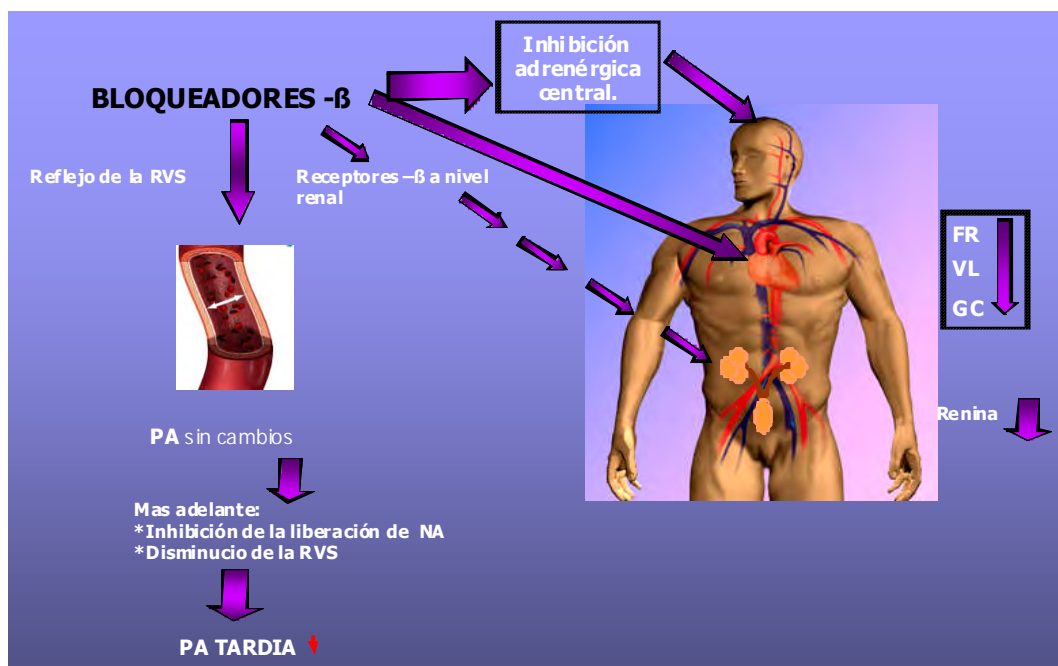


Fig.11. Mecanismo antihipertensivo para bloqueadores beta ⁽²⁴⁾.

La disminución inicial de la FC, Volumen latido VL y gasto cardiaco GC no produce una disminución equivalente de la presión arterial. El efecto de los bloqueadores beta sobre los receptores α a la unión en las terminales neuronales inhibe la liberación de noradrenalina NA, lo cual explica por que la RVS vuelve más adelante a un nivel normal es entonces cuando se reduce la PA (Fig.11).

Tabla 5. Medicamentos disponibles y dosis recomendadas.

MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA
	(mg) () frecuencia/día
ATENOLOL	25-100 (2)
METROPOLOL	50-200 (1-2)
PINDOLOL	10-60 (2)
PROPANOLOL	40-240 (1-2)
BISOPROLOL	2.5-10 (1)
CARVEDIOL	50-100 (2)

- **Bloqueadores de los canales de calcio** ⁽²⁴⁾

Los agentes bloqueadores de los canales de calcio, llamados a veces antagonistas pertenecen a un grupo de fármacos que se usan en el tratamiento de la hipertensión, angina o enfermedad coronaria y latido cardíaco rápido o irregularidades del ritmo. El calcio es el mineral más abundante del cuerpo y esencial para el funcionamiento normal de músculos y nervios y para mantener el latido cardíaco. Los efectos de los agentes bloqueadores de calcio resultan de su habilidad para bloquear la entrada del calcio en las

células de los músculos del corazón y en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos. Los principales efectos de los bloqueadores de los canales de calcio son la disminución del latido, la disminución en la contractibilidad o bombeo del corazón y la vasodilatación o relajación de los vasos sanguíneos, produciendo como consecuencia una caída en la tensión arterial. Algunos de los bloqueadores más usados son el verapamil, diltiazem y nifedipina. Aunque los tres se usan para tratar la hipertensión arterial, el verapamil y el diltiazem, disminuyen el latido cardiaco y se usan comúnmente para la angina y los ataques cardíacos y también para controlar el acelerado ritmo cardiaco y los ritmos irregulares. La nifedipina es un vasodilatador potente y es muy útil en el tratamiento de la hipertensión. Pero al contrario de los otros dos, la nifedipina aumenta el latido cardiaco y es útil en el tratamiento de pacientes que

padecen de ritmo cardiaco lento. Disminuyen la resistencia periférica, contractilidad miocárdica, (inotropismo negativo), el volumen minuto.

Son fármacos de primera elección para el tratamiento de la presión arterial en el anciano, son antianginosos potentes y no producen alteraciones metabólicas.

Producen aldosterona ya que se requiere calcio para la liberación de dicha hormona. Aumenta el flujo sanguíneo renal, con el consiguiente aumento de la diuresis y natriurésis.

➤ Clasificación

Existen dos grupos de bloqueadores de los canales de calcio de importancia clínica, los dihidropiridínicos (DHP) como el nifedipino, y los no dihidropiridínicos (no DHP) como el verapamil y el diltiazem.

El grupo de los DHP presenta una mayor selectividad vascular y un menor efecto depresor del miocardio.

Mientras que los no DHP como el verapamil y diltiazem tienen un mayor efecto depresor tanto sobre los nodos SA y AV como en el músculo cardíaco.

➤ Mecanismo de acción

Existen tres tipos de conductos o canales del calcio dependientes de voltaje, que son los tipos L, T o N según sean sus características. El canal L (large) se encarga de la conductancia, el T llamado así por el efecto transitorio que tiene en la duración de la apertura, y el N (neuronal) por su distribución en el tejido respectivo.

Los BCC actúan al inducir vasodilatación arterial periférica y ejercer un menor efecto diurético. También activan mecanismos de contra regulación, dependiendo de la estimulación de renina y la formación de angiotensina, así como de la liberación de noradrenalina. La inhibición de la liberación de aldosterona evita la retención de líquidos Aldo (aldosterona), AngioII (angiotensina II), D (diltiazem), V (verapamil), RVP (resistencia vascular periférica) (Fig. 12).

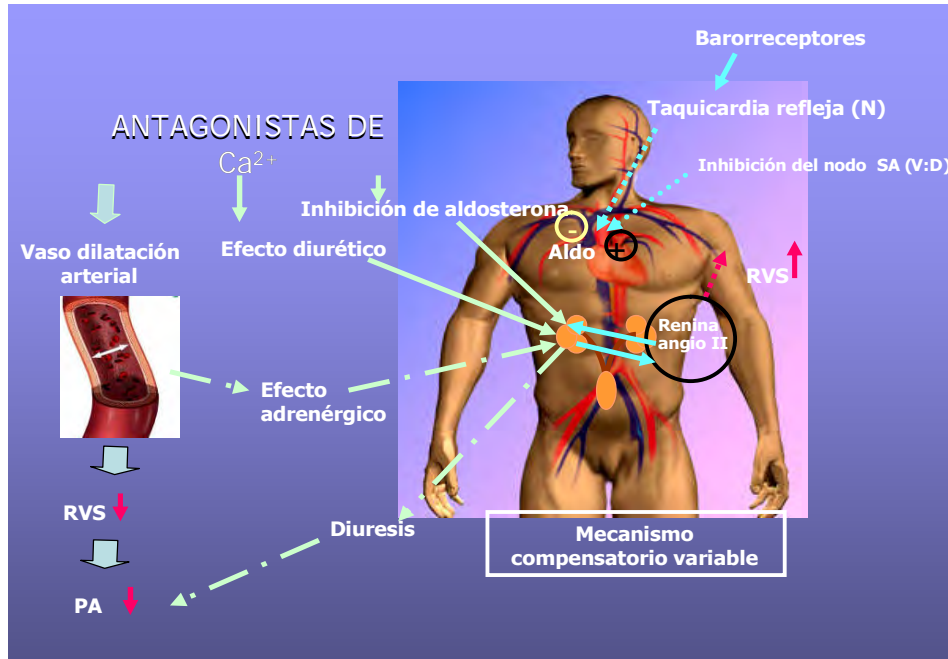


Fig. 12. Mecanismo de acción de los antagonistas o bloqueadores de calcio ⁽²⁴⁾

Tabla 6. Tipos de conductos o canales del calcio.

TIPO DE CANAL	LOCALIZACIÓN	EFECTO FISIOLÓGICO
CANALES L	Abundan en las células del músculo cardíaco y en el sistema de conducción (nodo AV) y en el músculo liso vascular.	Regulan la contracción del músculo cardíaco. Permiten la excitación del nodo AV. Favorecen la contracción del músculo liso vascular.
CANALES T	Existen en pequeñas cantidades en las células del músculo cardíaco y en el sistema de conducción (nodo SA). Abundan en el músculo liso vascular.	Afectan levemente la contracción del miocardio. Regulan la excitación del nodo SA. Favorecen la contracción del músculo liso vascular.

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** ^(10,24)

En los pacientes con hipertensión arterial los niveles elevados de renina plasmática están asociados a un mayor número de complicaciones cardiovasculares, como son los eventos vasculares cerebrales y los eventos coronarios. La renina activa al angiotensinógeno el cual actúa sobre dos sistemas, el primero centrado en mantener el volumen circulante, al afectar el filtrado glomerular estimulando la liberación de aldosterona.

El segundo se conoce como el sistema local o tisular y parece estar presente a nivel del endotelio capilar, del corazón y de varios tejidos; algunos autores han propuesto que la actividad del sistema local tiene que ver con la hipertrofia, tanto del músculo liso vascular, como del ventrículo izquierdo.

➤ Mecanismo de acción

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se explica porque la inhibición de la ECA bloquea la síntesis de A-II, provocando vasodilatación periférica, reduciendo la presión arterial, la retención de sodio por el riñón y la pérdida de potasio (Fig.13).

La ECA también se encarga de inactivar la hormona vasopresora bradiquinina, y al aumentar sus niveles se estimulan prostaglandinas, que tienen acción vasodilatadora.

Los altos niveles de bradiquinina pulmonar generados al bloquear la ECA en los pulmones, pueden ser los responsables de la producción de tos.

Los principales efectos tienen lugar sobre las arteriolas periféricas, lo que produce vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica. La inhibición directa de la actividad adrenergica favorece la vasodilatación arterial. La reducción del nivel de angiotensina II también produce un aumento de la formación de bradicinina y disminución de la formación de endotelina, así como inhibición de los efectos centrales de la angiotensina II y supresión indirecta de la actividad adrenergica .

Estos efectos no ocurren rápidamente, si no que requieren de varias semanas para hacerse presente en los tejidos (Fig. 13).

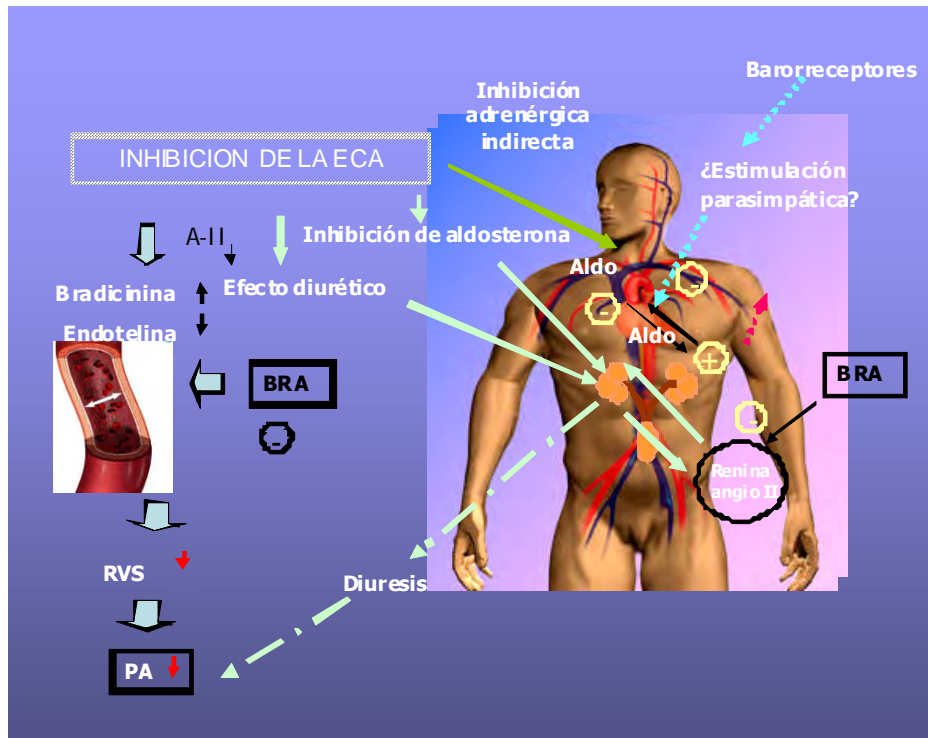


Fig.13. Posibles mecanismos de acción por los cuales los inhibidores de la ECA ⁽²⁴⁾.

Un paso crucial en estas conversiones está determinado por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que es producida en el pulmón y que permite la conversión de angiotensina I en angiotensina II.

La angiotensina II es el vasoconstrictor más potente que se conoce, su actividad fisiológica ocurre en segundos y protege al organismo en casos de emergencia como en una hemorragia aguda.

Tabla 7. Inhibidores de la ECA, dosis empleadas y características farmacocinéticas

FÁRMACO	VÍA DE ELIMINACIÓN	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (horas)	DOSIS(mg) () frecuencia/día
CAPTORPIL	RENAL	6-10	12.5-15.0(3)
ENALAPRIL	RENAL	18-24	5-40(2)
FOSINOPRIL	RENAL-HEPATICA	24	10-40(2)
LISINOPRIL	RENAL	18-24	5-40(1)
QUINAPRIL	RENAL	24	5-80(1)
RAMIPRIL	RENAL	24	1.25-20(1)
PERINDOPRIL	RENAL	24	4-16(1)

- **Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II** ⁽²⁴⁾

En años recientes se han descubierto vías alternas de activación de la A-II, una de ellas utiliza la enzima llamada quinasa, localizada principalmente en el miocardio.

La activación de esta vía alterna no depende de la ECA, por lo que la producción de A-II no es suprimida en su totalidad cuando se usan medicamentos como los inhibidores de la ECA, por lo que se pueden provocar alteraciones hemodinámicas y tisulares que conducen a daño estructural.

La angiotensina –II actúa sobre varios receptores específicos designados por la abreviatura AT1 y AT2 según sea el caso.

Tabla8. Distribución y efectos en los órganos de los receptores de la angiotensina-II

ÓRGANOS	RECEPTORES	FUNCIONES
ARTERIAS	AT ₁	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la contracción y el crecimiento.
RIÑÓN	AT ₁	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la liberación de renina • Incrementa la reabsorción tubular de sodio • Estimula la vasoconstricción de la arteriola eferente.
SUPRARRENALES	AT ₁ AT ₂	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la secreción de aldosterona en la zona glomerulosa (retiene sodio y elimina potasio).
CORAZÓN	AT ₁ AT ₂	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la contractibilidad • Aumenta la hipertrofia ventricular.
SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO	AT ₁	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la actividad simpática central. • Incrementa la liberación suprarrenal de adrenalina.
CEREBRO	AT ₁	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la sed y liberación de vasopresina.

➤ Mecanismo de acción

Los receptores AT₁ y AT₂ son específicos de la A-II y tienen una afinidad elevada por este componente. La unión con el receptor desencadena una serie de reacciones que conducen a la generación de diacilglicerol y de trifosfato de inositol, este último compuesto aumenta la liberación de calcio de los depósitos intracelulares.

Este efecto fisiológico permite a la A-II llevar a cabo sus funciones tanto sistémicas como locales. En condiciones patológicas como es el caso de los pacientes hipertensos la A-II favorece el crecimiento del músculo liso arteriolar y la hipertrofia del músculo cardíaco.

Los bloqueadores de la angiotensina II desplazan en forma competitiva a la A-II de su receptor específico AT1, antagonizando sus efectos principales.

Tabla 9. Dosis recomendadas para el tratamiento de la hipertensión arterial

MEDICAMENTO	DOSIS(mg) () Frecuencia/día
VALSARTAN	80-160 (1)
LOSARTAN	50-100 (1-2)
IRBESARTAN	50-100 (1)
CANDESARTAN	8-16 (1)

- **Bloqueadores de los receptores adrenérgicos: bloqueadores α** ⁽¹⁰⁾

Estos fármacos bloquean la actividad simpática y modifican profundamente la fisiología de los órganos y tejidos inervados por el simpático. A nivel presináptico bloquean la actividad simpática a nivel central o periférica a nivel postsináptico bloquean los receptores adrenérgicos α , por lo que produce vasodilatación arteriolar, disminuyendo la resistencia periférica. Administrados por vía oral producen un descenso de la presión arterial sistólica, diastólica y media en pacientes con hipertensión arterial leve, moderada y grave. La respuesta antihipertensiva se ve incrementada por los diuréticos. Los fármacos capaces de antagonizar selectivamente a los receptores alfa-1 adrenérgicos muestran sus principales efectos sobre las fibras musculares lisas de arteriolas y venas.

Esto conduce a una reducción de la resistencia vascular periférica y del retorno venoso hacia el corazón. Dado que no actúan de forma significativa sobre los receptores alfa-2, no provocan taquicardia refleja y además reducen la precarga cardíaca (resistencia al

llenado del corazón), por lo que no suelen aumentar el débito ni el ritmo cardíaco , frente a lo que ocurre con otros vasodilatadores.

El grupo de bloqueadores específicos alfa-1 adrenérgicos ha estado limitado a la prazosina, y se consideraba un medicamento de segunda línea, por que los efectos adversos cardiovasculares lo hacen menos conveniente que los beta-bloqueadores o los diuréticos.

A pesar de tener algunas ventajas, los bloqueadores α no se consideran como fármacos de primer paso en el tratamiento de la hipertensión arterial.

➤ Mecanismo de acción

Estos medicamentos tienen mayor afinidad por los receptores alfa-1 post-sinápticos, localizados en las células del músculo liso vascular. El bloqueo de estos receptores impide la fijación de las catecolaminas por las células del músculo liso vascular de las arteriolas, produciendo vasodilatación periférica.

La resistencia vascular periférica disminuye mientras que el gasto cardíaco, no cambia, debido a la disminución del retorno venoso (precarga), y a una leve estimulación simpática consecuencia de la vasodilatación.

Tabla 10. Bloqueadores alfa-1 posinapticos disponibles

MEDICAMENTO	DOSIS(mg) Frecuencia/día
DOXAZOSINA	1-16 (1)
PRAZOSINA	2-30 (2-3)
ERAZOSINA	1-20 (1)

- **Agonistas alfa centrales** ⁽¹⁰⁾

El principal fármaco representante de este grupo es la metildopa, que es un pro fármaco que ejerce su acción antihipertensiva por medio de un metabolito activo, el mecanismo mediante el cual se provoca el efecto antihipertensivo, se explica debido a que la metildopa es metabolizada por los aminoácidos L-aromáticos descarboxilasa en neuronas adrenérgicas hacia alfa-metildopamina, que después se convierte en alfa-metilnoradrenalina, este compuesto se almacena en las vesículas neurosecretoras de neuronas adrenérgicas y sustituye a la noradrenalina de este modo cuando la neurona adrenérgica descarga su neurotransmisor, se libera alfa-metilnoradrenalina en lugar de noradrenalina.

Dado que la alfa-metilnoradrenalina es igual de potente que la noradrenalina como vasoconstrictor, la sustitución de esta última por aquella en las vesículas neurosecretoras adrenérgicas periféricas no altera la respuesta vasoconstrictora a la neurotransmisión adrenérgica. Más bien la alfa-metilnoradrenalina actúa en el cerebro para inhibir los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico, y este efecto central constituye la principal causa de su efecto antihipertensivo.

La metildopa reduce la resistencia vascular sin causar gran cambio del gasto o de la frecuencia cardiaca en pacientes más jóvenes con hipertensión esencial no complicada.

Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina disminuyen en relación con el decremento de la presión arterial, y esto refleja la disminución del tono simpático. La metildopa también reduce la secreción de renina, y su administración prolongada retiene sal y agua de manera gradual, lo cual tiende a disminuir el efecto antihipertensivo.

Los agonistas alfa centrales provocan una disminución en la calidad de vida del paciente y por ello se ha limitado su utilidad. Debido a su seguridad, siguen siendo medicamentos de primera elección en el tratamiento de hipertensión arterial asociada al embarazo.

➤ Mecanismo de acción

Los agonistas alfa centrales actúan como agonistas de los receptores alfa-II, que están localizados en los centros vasomotores del SNC, disminuyendo el flujo simpático hacia la vasculatura arteriolar. El principal efecto hemodinámico que producen es una disminución de la resistencia vascular periférica y del gasto cardíaco.

Tabla 11. Agonistas alfa centrales

MEDICAMENTO	DOSIS(mg) ()frecuencia/día
CLONIDINA	0.1-0.8 (2)
CLONIDINA EN PARCHES	0.1-0.2 *
ALFA-METILDOPA	250-1000 (2)

*Una vez a la semana

- **Vasodilatadores** ^(28,29)

Los fármacos vasodilatadores producen, por distintos mecanismos, relajación del músculo liso de los vasos, que por tanto se dilatan.

Su empleo está indicado en el fallo cardiaco, tanto si cursa con un gran aumento de la PCP (insuficiencia cardiaca congestiva o edema agudo de pulmón) como si cursa con una disminución del gasto cardiaco. Así mismo su uso también está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial.

El efecto beneficioso de los fármacos vasodilatadores se produce por un doble mecanismo:

1. Por el efecto de vasodilatación venosa, aumentan la capacidad del sistema venoso (aumentan el volumen de sangre contenido en el sistema venoso), con lo que disminuye el retorno venoso y la precarga, disminuyendo así la PCP y mejorando así el edema pulmonar. Esta disminución de la precarga no produce disminución del gasto cardiaco.
2. Por efecto de vasodilatación arterial se produce disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la postcarga, consiguiéndose de este modo un aumento del gasto cardiaco. La disminución de las resistencias vasculares sistémicas no disminuye la presión arterial, ya que se compensa con el aumento de gasto cardiaco.

Aunque todos los vasodilatadores actúan tanto sobre las arteriolas como sobre las venas, algunos actúan predominantemente sobre uno de esos lechos vasculares. Los vasodilatadores se clasifican en: arteriales (efecto predominantemente arterial), venosos (efecto predominantemente venoso) y mixtos (efecto equilibrado entre el sistema arterial y venoso). Según la situación hemodinámica del paciente puede requerirse un mayor efecto de disminución de la precarga que de la postcarga, o viceversa, siendo entonces preferible un vasodilatador arterial o venoso respectivamente.

- **Vasodilatadores arteriales** ^(28,29)

Actúan preferentemente sobre los vasos de resistencia dilatando las arteriolas. Aumentan el gasto cardiaco disminuyendo la postcarga, al reducir las resistencias vasculares sistémicas. El efecto sobre la presión arterial depende de la relación entre el descenso de resistencias vasculares sistémicas y el aumento del gasto cardiaco, cuanto más aumente el GC menos descenderá la presión arterial.

Entre los fármacos antihipertensivos clásicos se encuentra la hidralazina, cuyo modo de acción es la vasodilatación por acción directa sobre el músculo liso de las arteriolas, con disminución de la resistencia periférica. En el hombre la administración de hidralazina provoca un descenso de la presión arterial sistólica, diastólica y media, dicha acción es facilitada por los diuréticos. Su potencia y eficacia resultan menores que las de los simpaticopléjicos. Los estudios hemodinámicos revelan que la hidralazina, además de provocar un rápido descenso de la presión arterial sistólica y diastólica, producen un aumento manifiesto del gasto cardiaco, del volumen sistólico y de la frecuencia, con disminución de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar; no existe acción sobre las venas y el fármaco no da lugar a una hipotensión ortostática. El caudal plasmático renal se incrementa, con poco aumento de la filtración glomerular, a pesar del descenso de la presión arterial lo que indica vasodilatación renal, la circulación cerebral aumenta por disminución de la resistencia cerebrovascular.

- **Vasodilatadores mixtos**

Actúan sobre la capacidad y resistencia de los vasos. El efecto hemodinámico es la suma del efecto de los venosos y de los vasodilatadores arteriales, reduciendo por tanto la precarga y la postcarga. Dentro de este grupo se encuentran el nitroprusiato, la fentolamina, el prazosin y captopril.

- **Venosos** ^(28,29)

Este tipo de fármacos produce un aumento de la capacidad del lecho venoso periférico, por lo que aumenta la cantidad de sangre retenida en la periferia, disminuyendo por tanto la precarga con lo que se consigue una disminución de las presiones ventriculares de llenado mejorando por tanto la insuficiencia cardiaca congestiva.

6. JUSTIFICACIÓN

La mortalidad nacional por HA muestra una tendencia ascendente, ya que en 1980 la tasa de mortalidad fue de 4.8/100,000 habitantes y para 2002 de 9.9/100,000 habitantes, con un aumento relativo del 97%. Además forma parte de las causas multifactoriales de la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica. Se considera que está involucrada en el 42% de las muertes por enfermedad cerebrovascular y en el 27% de las debidas a cardiopatía isquémica. En el año 2002 se registraron 48,573 defunciones por enfermedades del corazón con una tasa de 47.4/ 100,000 habitantes y 26,583 defunciones por enfermedad cerebrovascular con una tasa de 25.9/100,000 habitantes ⁽¹⁵⁾.

7. HIPOTESIS

Los compuestos morfolínicos (LQM 301, 302, 304, 308, 309, 310) y tiomorfolínicos (318, 319, 320 y 322) de la serie LQM, han mostrado un efecto hipotensor en el modelo experimental usando ratas normotensas anestesiadas. Es de gran importancia comprobar este efecto en un modelo más próximo a las condiciones de hipertensión arterial, por lo que se determinarán los cambios importantes en la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca por parte de estos compuestos en el modelo de rata hipertensa espontánea consciente mediante la realización de las Curvas Efecto versus Tiempo.

8. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de los nuevos compuestos sintetizados en el laboratorio de Química Medicinal en la Unidad de Posgrado de la FES Cuautitlán, mediante el modelo experimental SIEVART, el cual registra la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca en rata hipertensa espontánea consciente para determinar su actividad antihipertensiva con relación al tiempo.

9. OBJETIVOS PARTICULARES

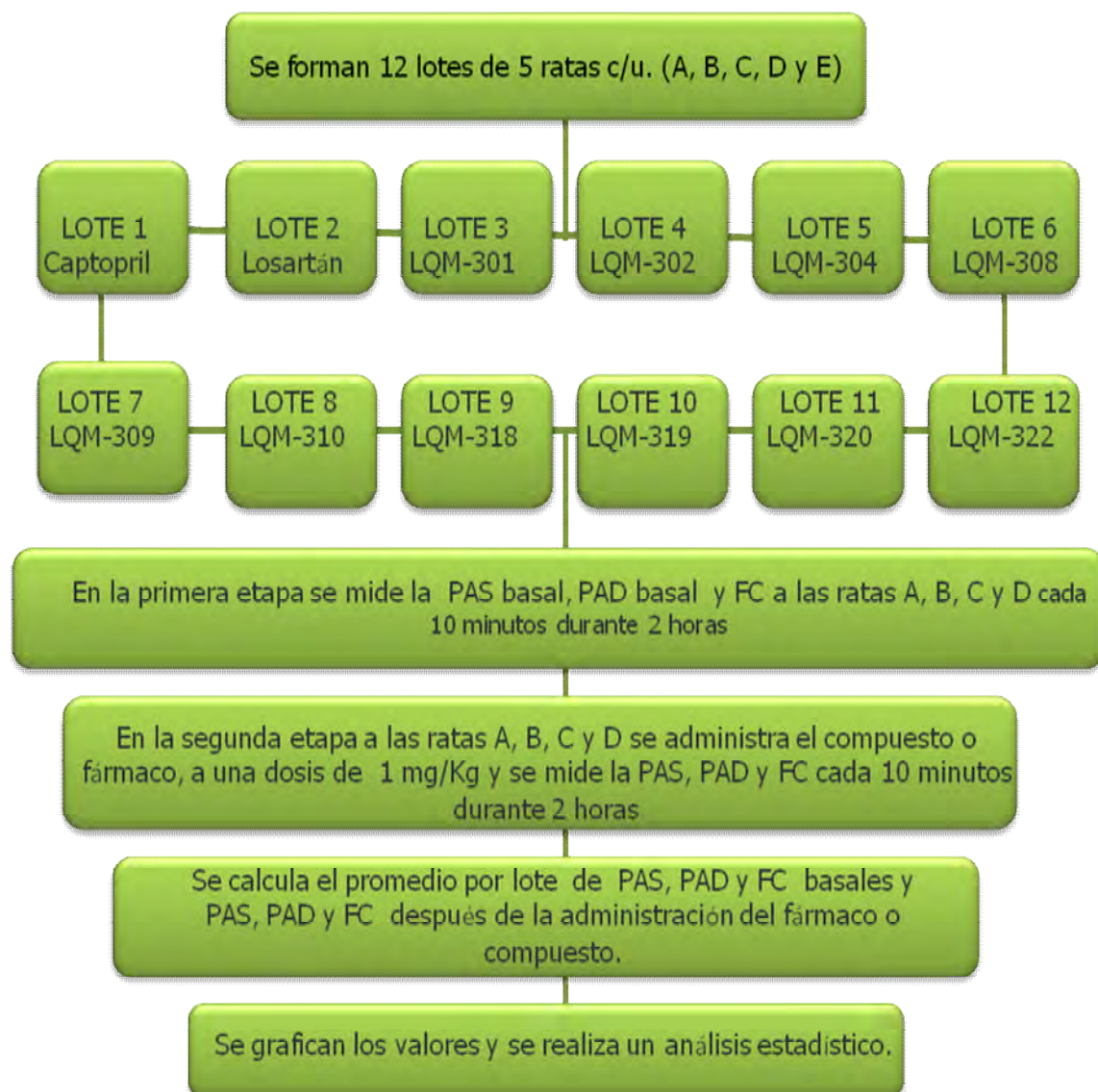
* Aprender el uso del equipo SIEVART y la interpretación de los resultados que este modelo registra en forma de gráficas mediante un software diseñado para este modelo experimental in vivo.

* Evaluar y comparar el efecto de nuevos compuestos morfolínicos (LOM 301, 302, 304, 308, 309, 310) y tiomorfolínicos (318, 319, 320 y 322) administrados por vía oral a rata hipertensa espontánea consiente, mediante la elaboración de curvas temporales de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca en relación al tiempo.

* Determinar el efecto temporal del Captopril y del Losartán, administrándolos a ratas hipertensas por vía oral, para establecer la respuesta hipotensora en el modelo experimental de presión arterial en rata conciente.

10. DIAGRAMA DE FLUJO

Determinación del efecto antihipertensivo de Captopril, Losartán y serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos.



10.1 Desarrollo Experimental

1. - Material biológico

60 ratas hipertensas espontáneas (SHR) de 6 meses de edad, obtenidas del bioterio del CINVESTAV

Equipo

Equipo de evaluación de presión arterial no invasiva SPAM

Software SIEVART 1

Fármacos

Captopril Store at RT, lote CMG-994A. RBI Research Biomedical International

C-157.PM 217.28

Losartán potásico, lote 00053 ASIG-MERCK SHARP & DOHME de México. S.A.

Compuestos a evaluar

Compuesto LQM morfolínicos (LQM 301, 302,304, 308, 309, 310) y tiomorfolínicos (318, 319, 320 y 322)

Material de laboratorio

Balanza analítica SARTORIUS BL 60 S. Serie 12803452. Alemania

Frascos viales

Micropipeta PIPETMAN WILSON F95400. Villers-Le-Bel. Serie 061527M Francia capacidad 1 000 µl

Dispositivos orales

Espátula

Reactivos utilizados

Agua destilada

Acido Clorhídrico 0.01 N

10.2 Método de evaluación para determinar la presión arterial en rata consciente

- Se realizaron 12 lotes de 5 ratas hipertensas cada uno por medio de una curva culebra japonesa y se marcaron. El motivo por el cual se utilizaron 5 ratas hipertensas por lote fue el costo elevado de las mismas, así como la dificultad para conseguirlas; sin embargo, a los resultados obtenidos experimentalmente se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA) el cual permite utilizar un número de individuos menor o igual a cinco y hace significativos los resultados. El modelo experimental que se empleó para la evaluación es llamado Sievert. La técnica de evaluación fue la siguiente:
- El animal de experimentación se introduce en una caja que en la superficie inferior tiene cuatro placas metálicas, mismas donde la rata coloca cada una de sus extremidades, estas placas metálicas tienen conectadas un cable transductor, cada una hasta un plug de salida donde se recibe la señal, misma que se introduce a un decodificador el cual convierte los impulsos provenientes del animal en señales gráficas que detecta la computadora. El modelo está provisto de un sensor de pulso, el cual se sujeta a la cola de la rata y percibe la señal de la misma en la vena de la cola. Este sensor traduce la señal hasta el decodificador, el cual pasa la señal a la PC en forma de gráfica. Cuenta también con una bomba de aire conectada mediante una manguera a una membrana elástica en

forma de anillo por donde se introduce la cola del animal y también se comunica hacia el decodificador.

- Se inyecta aire por medio de una jeringa que funge como bomba, la cual ejerce una presión directamente sobre la cola de la rata, esta presión de aire ejercida se registra en la computadora como incremento de presión en mm Hg y al retraer el émbolo de la misma jeringa disminuye la presión sobre la cola del animal.
- El software permite realizar la captura y el registro de los datos por los sensores y transductores. Este software está organizado para operarse mediante el sistema operativo de la PC cada una de las acciones se efectuaron con las teclas de función F1, F2, F3, etc., así como de algunas teclas adicionales. Este software es capaz de registrar distintos parámetros como el pulso, presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardíaca en mm Hg, Estos parámetros se reconocen como canales activos y son con los cuales se realizaron los monitoreos.

10.3 Calibración del equipo experimental.

La calibración consiste en verificar que cada elemento del modelo este adecuadamente conectado con el decodificador; y que éste a su vez con la PC. Posteriormente se da inicio al programa Sievart 1. El primer paso es inyectar aire para que incremente la presión del sistema hasta una presión entre 250 y 300 mmHg esta presión se debe mantener constante durante unos segundos. La presión no debe variar en este lapso de tiempo. Así se verificó que funcionó adecuadamente y se corrobora que no exista fuga de aire y por consiguiente una falsa presión ejercida. En el caso que exista una variación de la presión al momento de inyectar aire, se reemplaza la membrana elástica que recubre el anillo (donde se introduce la cola del animal) o se verifica que no exista ninguna fuga de aire en algunas de las mangueras que conducen el aire hacia la membrana, para corroborar se vuelve a inyectar aire para medir el incremento de

presión; cuando la presión permanece constante entonces se realiza el monitoreo. El sistema operativo que controla el registro de los datos no requiere calibración.

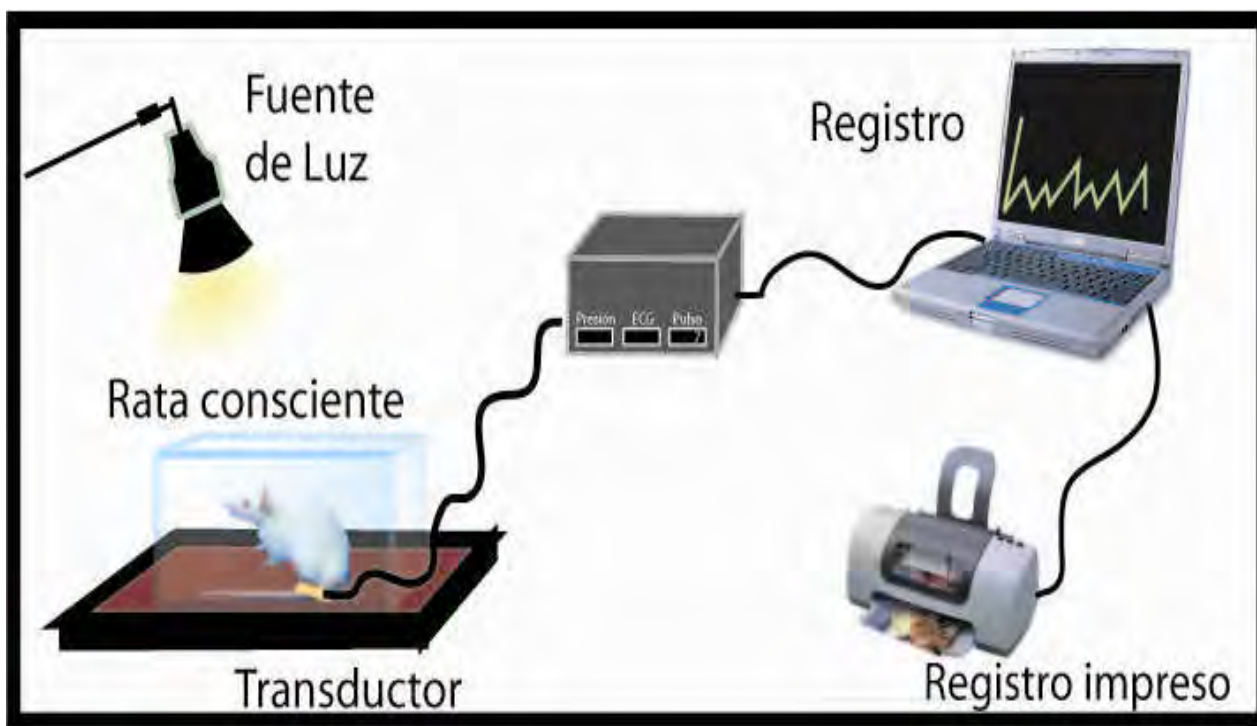


Fig. 14. Equipo utilizado para la determinación de presión arterial en rata consciente.

PROTOCOLO 1

Evaluación del efecto antihipertensivo del fármaco captopril y losartán.

Se trabajo con lotes de 5 ratas de la cepa hipertensa espontánea (SHR), de 6 meses de edad; Se pesaron y se marcaron.

La primera semana de experimentación se monitoreo la frecuencia cardiaca, la presión sistólica y diastólica básicas cada 10 minutos durante 2 horas por 4 días, utilizando el modelo de evaluación SIEVART. Se procuro realizar las lecturas a la misma hora para controlar las variables.

En la segunda semana de experimentación se administro el fármaco captopril en una dosis de 1 mg/Kg por vía oral cada 24 horas. Para la administración del fármaco se aplico la posología. De la misma manera se monitorearon las variables de presión y frecuencia cardiaca cada 10 minutos durante 2 horas por 4 días.

La solución de captopril se preparo de la siguiente manera:

Primero se peso en una balanza analítica la cantidad de fármaco necesaria según la dosis conforme al peso de cada rata, posteriormente se adicionó el volumen de agua destilada necesaria con ayuda de una micropipeta. El captopril se administro por vía oral e inmediatamente se monitoreo la presión arterial y frecuencia cardiaca.

Al termino de las 4 semanas de experimentación se calcularon los valores promedio de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca y se graficaron como curvas temporales del efecto hipotensor.

El protocolo de evaluación que se empleo para medir la actividad del losartán fue el mismo que el empleado para captopril.

PROTOCOLO 2

Confirmación del efecto antihipertensivo de los compuestos morfólinicos y tiomorfólinicos en rata consiente.

La técnica que se empleo para determinar el efecto hipotensor de los compuestos morfólinicos y tiomorfólinicos fue el mismo para establecer los controles positivos.

Fig. 15. Estructura química de los compuestos Morfolínicos que se evaluaron biológicamente.

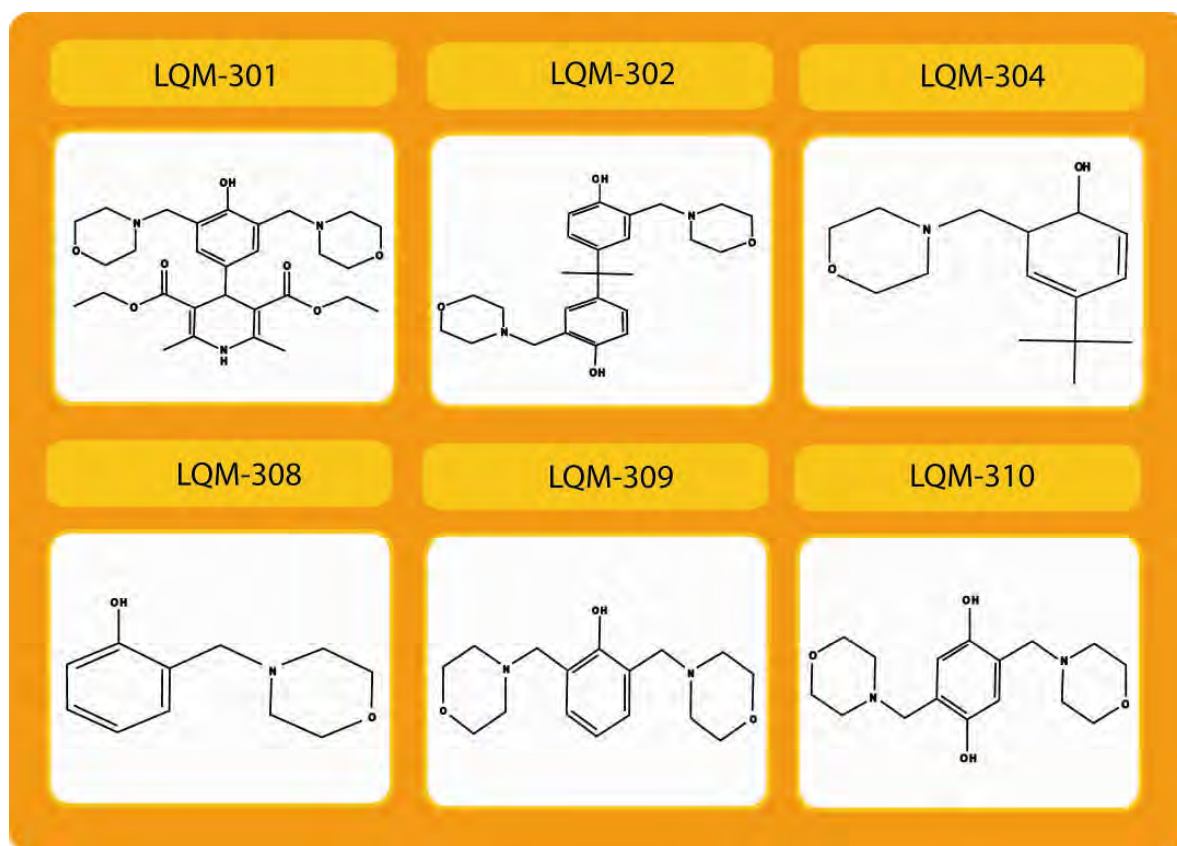


Fig. 16. Estructura química de los compuestos Tiomorfolínicos que se evaluaron biológicamente.

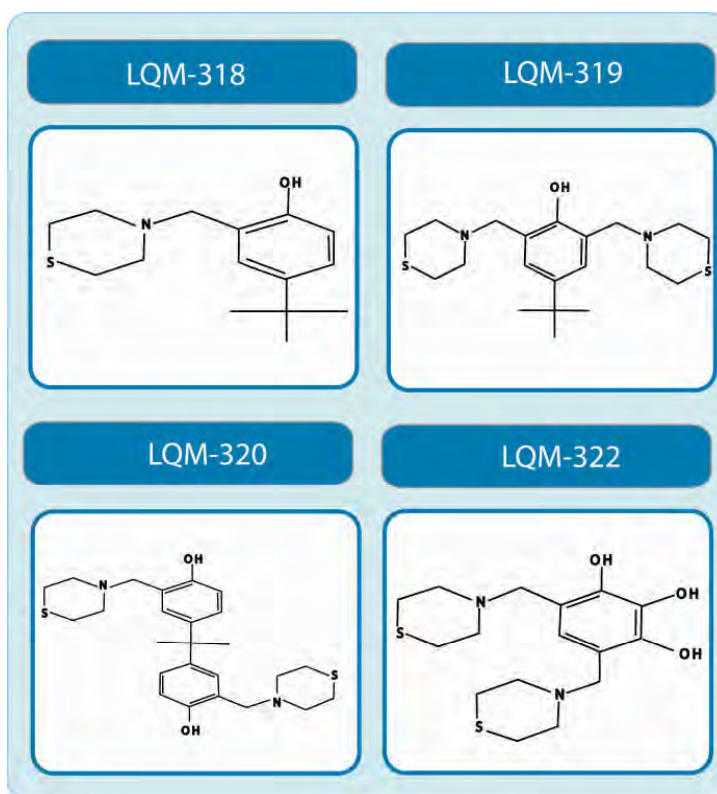
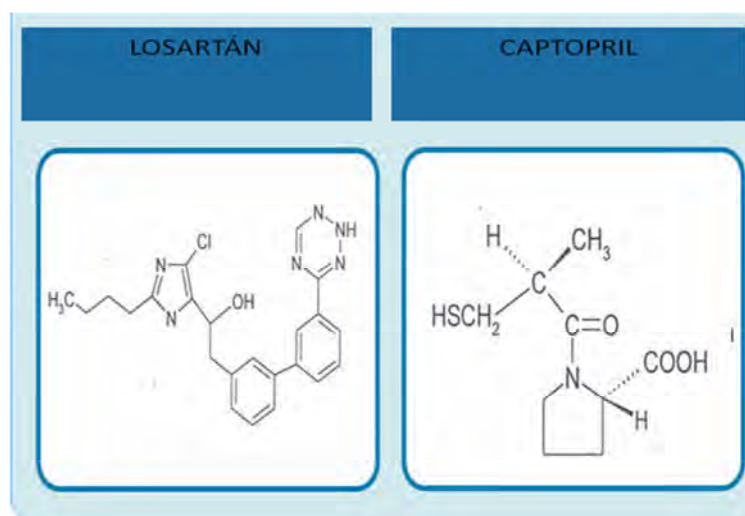


Fig. 17. Estructura química de Captopril y Losartán



11. RESULTADOS

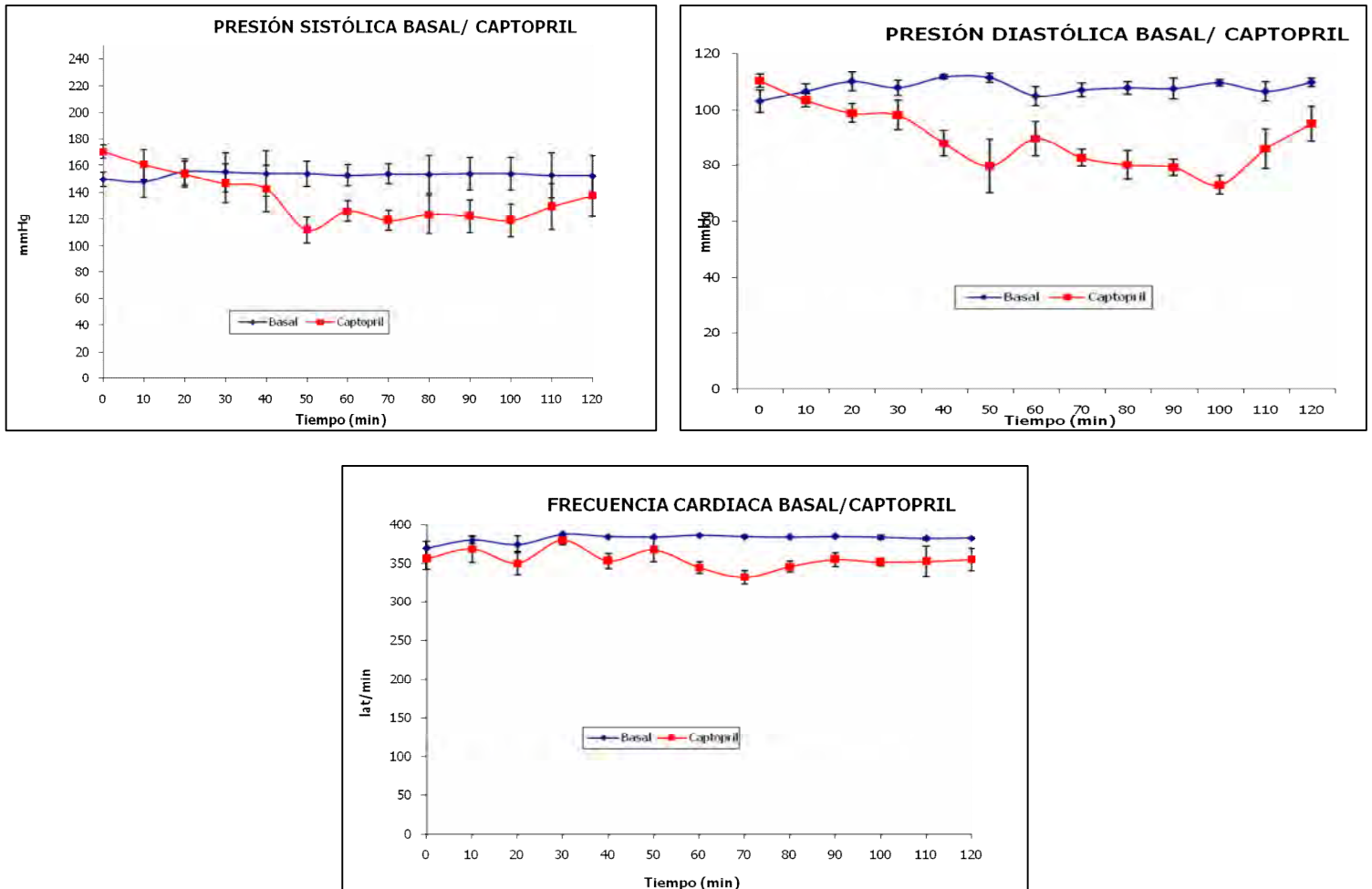
A continuación se presentan los resultados obtenidos tanto para los controles positivos captopril y losartán, como para los compuestos morfolínicos (LQM 301, 302,304, 308, 309, 310) y tiomorfolínicos (318, 319, 320 y 322) en el modelo de rata consciente o no invasiva.

Evaluación del efecto hipotensor del captopril y losartán.

Se realizaron las curvas temporales de presión versus tiempo de los efectos del captopril y losartán. Estos fármacos se administraron en una dosis de 1 mg/Kg /24h en rata hipertensa espontánea (SHR). Se obtuvieron los valores promedio de las presiones sistólica y diastólica, además de la frecuencia cardiaca durante 2 horas por 4 días. Los resultados se graficaron para cada parámetro como presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca versus tiempo de los 4 días con tratamiento. En la (Gráfica 1) se muestran los resultados del efecto del captopril sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica de los 4 días, lo que resulto ser significativo. El efecto máximo hipotensor del captopril se presenta aproximadamente después de 1 hora de administración y posteriormente el efecto hipotensor. Con respecto a la frecuencia cardiaca se observa que no varía significativamente.

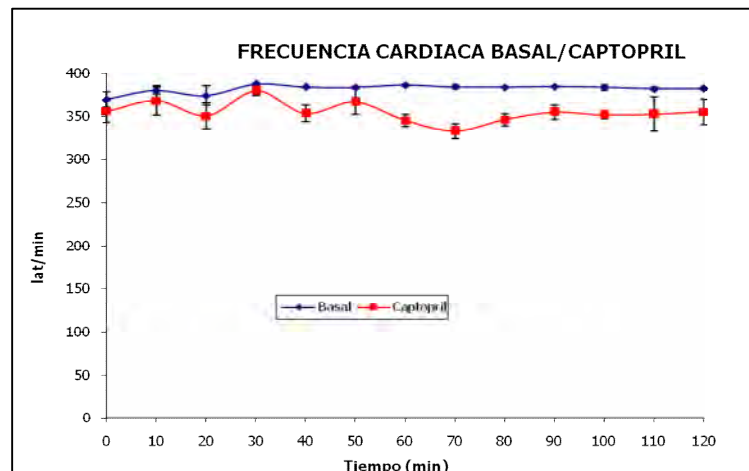
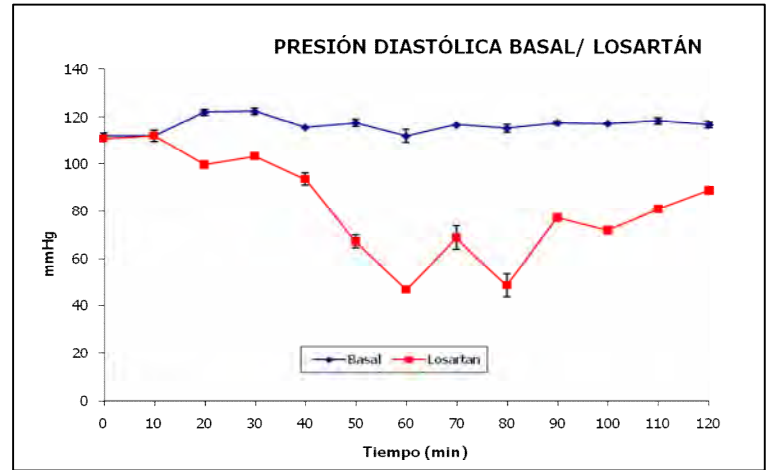
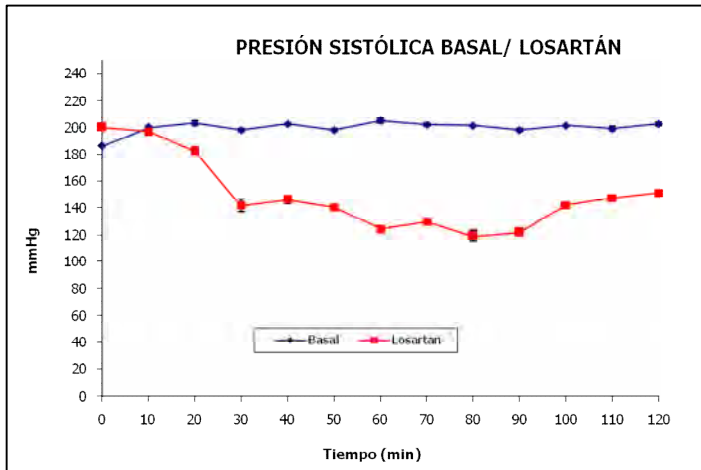
En la (Gráfica 2) se muestran los resultados del efecto hipotensor de losartán el cual también resulto ser significativo. El efecto máximo hipotensor de losartán se observa aproximadamente en 80 minutos después de su administración y posteriormente el efecto tiende a revertirse. Con respecto a la frecuencia cardiaca se observa que este parámetro no varía significativamente.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/CAPTOPRIL EN RATA CONSCIENTE



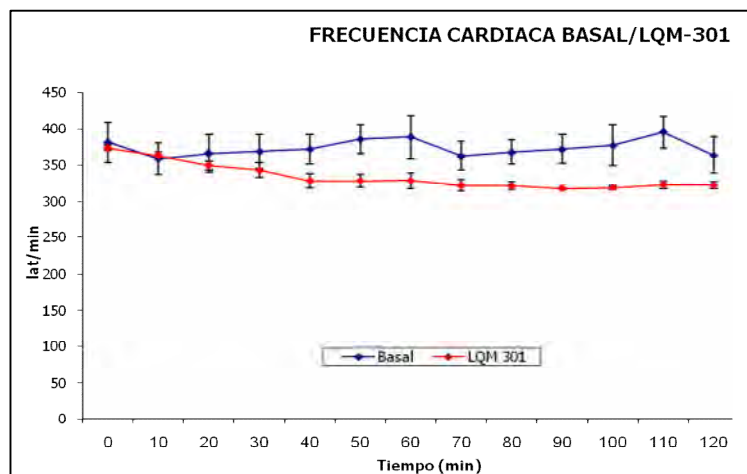
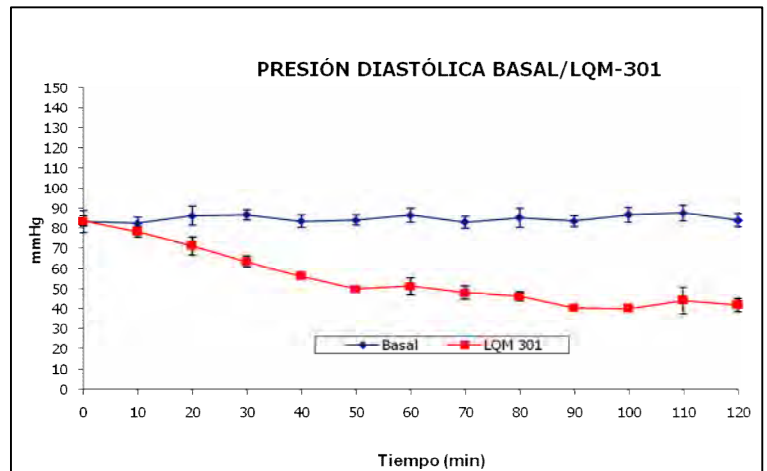
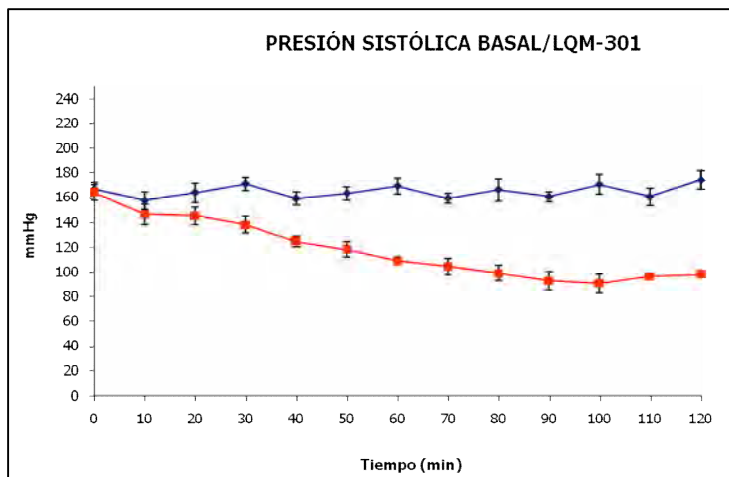
Gráfica 1. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto de Captopril sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa la presión basal (sin administración de fármaco) y la línea roja, la presión después de administrar el Captopril (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar el efecto hipotensor que presenta Captopril en rata consciente que es aproximadamente de 17 mmHg menos que en la presión sistólica basal, en la grafica de presión diastólica se puede observar el efecto hipotensor que presenta Captopril de aproximadamente 18 mmHg menos que en la presión diastólica basal y en el caso de la frecuencia cardiaca se puede observar el efecto que presenta Captopril en rata consciente que es aproximadamente de 27 lat/min. menos que en la frecuencia cardiaca basal.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LOSARTÁN EN RATA CONSCIENTE



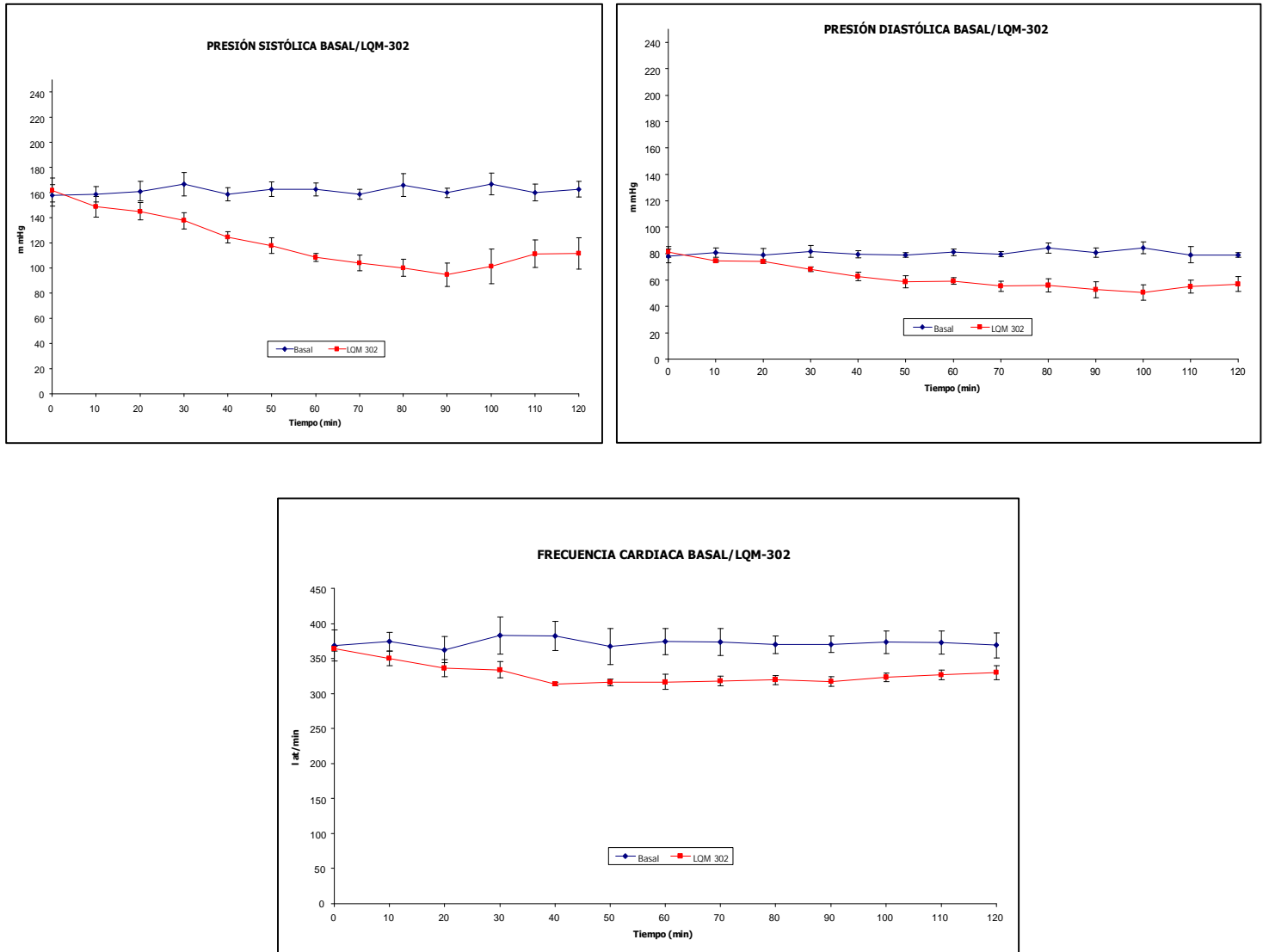
Gráfica 2. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto de Losartán sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca. La línea azul representa la presión basal (sin administración de fármaco) y la línea roja, la presión después de administrar Losartán (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar el efecto hipotensor que presenta Losartán en ratita consciente que es aproximadamente de 50 mmHg menos que en la presión sistólica basal, en la grafica de presión diastólica se puede observar el efecto hipotensor que presenta Losartán en ratita consciente que es aproximadamente de 34 mmHg menos que la presión diastólica basal y en el caso de la frecuencia cardíaca se puede observar el efecto que presenta Losartán en ratita consciente que es aproximadamente de 10 lat/min. menos que en la frecuencia cardíaca basal.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-301 EN RATA CONSCIENTE



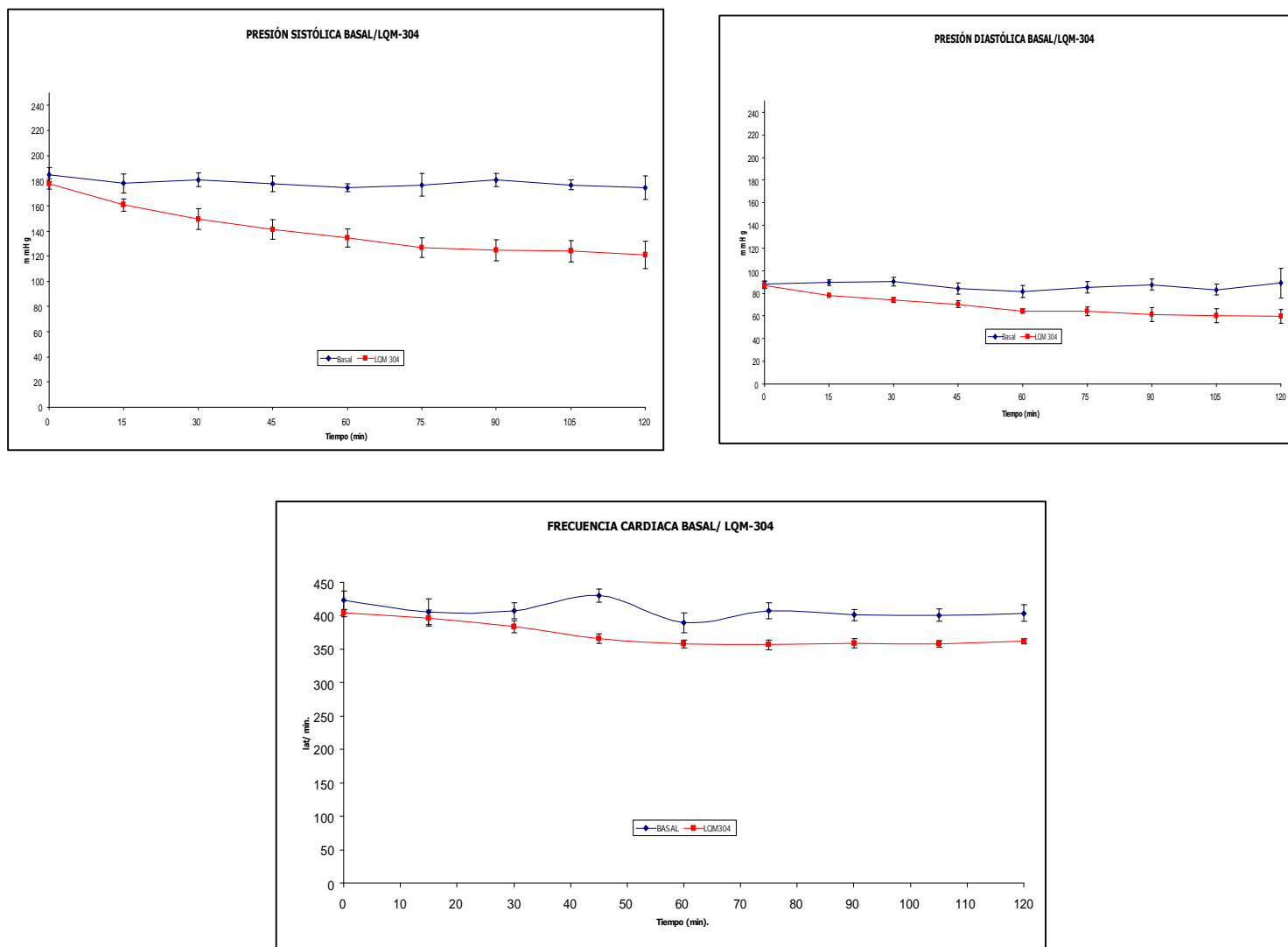
Gráfica 3. En esta figura se muestra la curva temporal del efecto del compuesto LQM-301 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar Captopril (Dosis=1mg/Kg). En la gráfica se puede observar que el compuesto LQM-301 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica a los 100 min. después de su administración y que este se mantiene hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardíaca, el efecto es mínimo y tiende a permanecer relativamente constante a lo largo del experimento.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-302 EN RATA CONSCIENTE



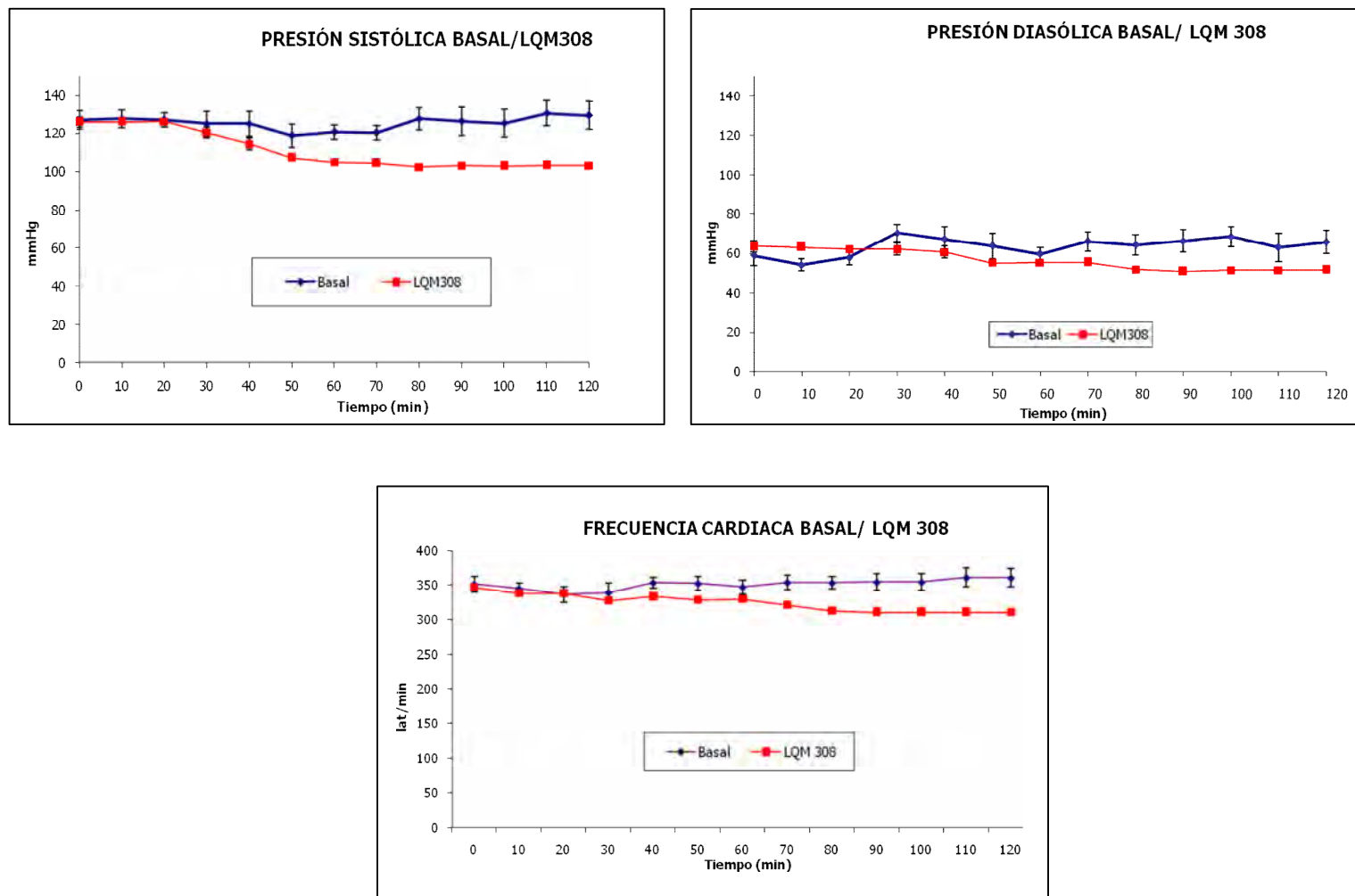
Gráfica 4. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-302 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-302 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-302 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastolica a los 90 y 100 min. respectivamente después de su administración y que este tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto es mínimo y tiende a permanecer relativamente constante.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-304 EN RATA CONSCIENTE



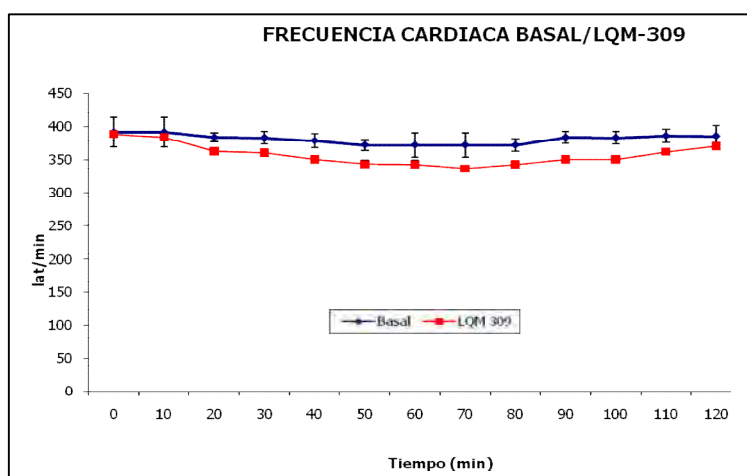
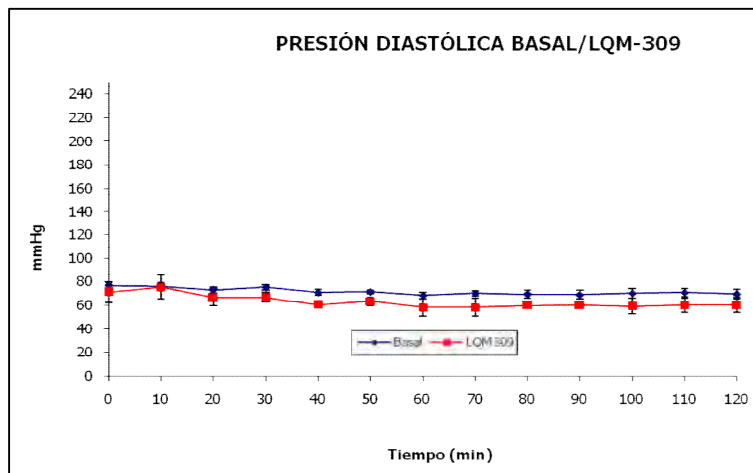
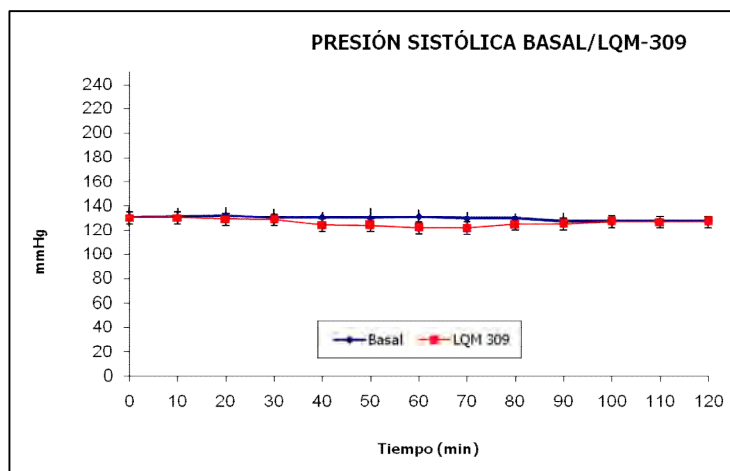
Gráfica 5. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-304 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-304 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-304 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca su máximo efecto se presenta a los 60 min. después de su administración y tiende a permanecer constante hasta el final del experimento.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-308 EN RATA CONSCIENTE



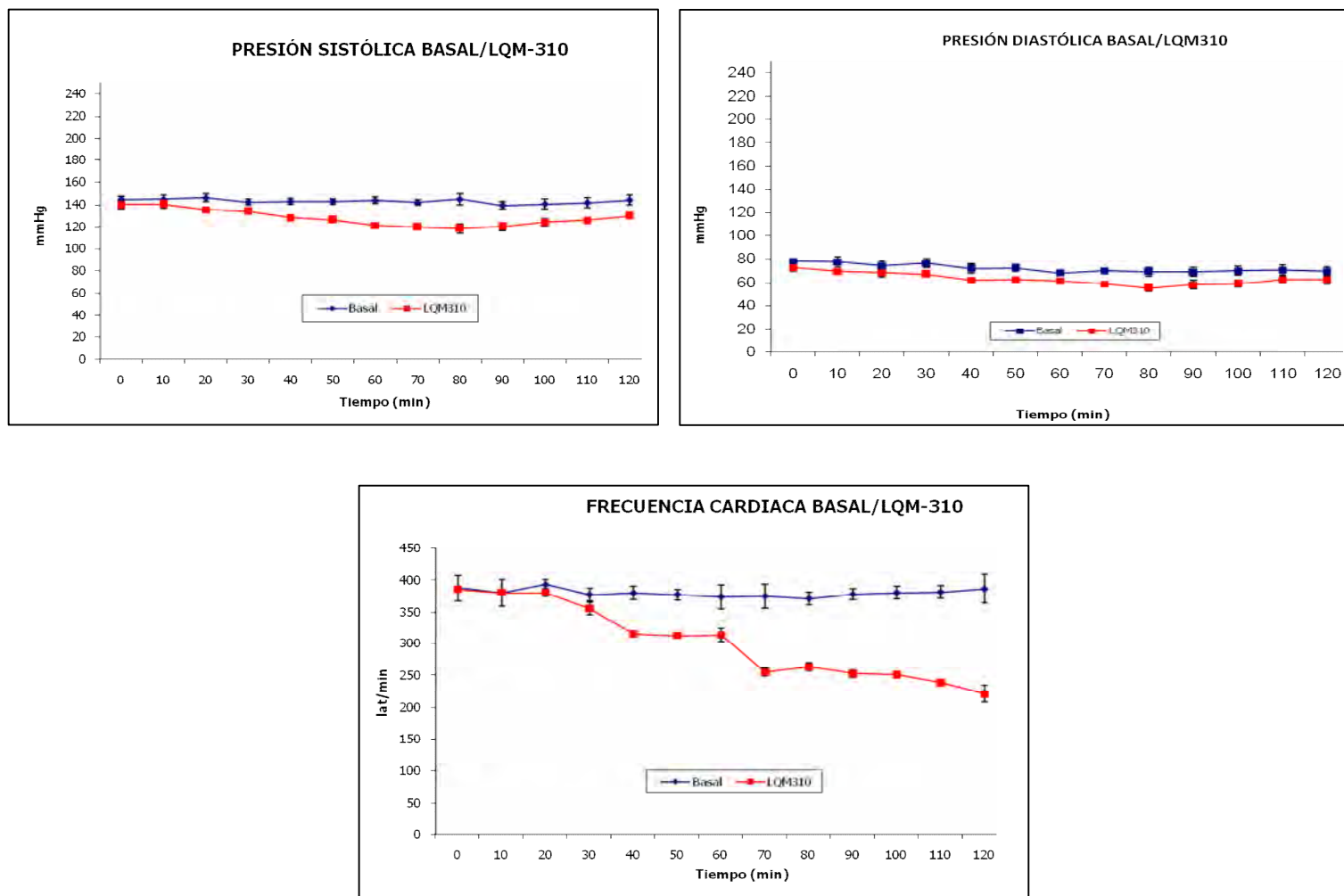
Gráfica 6. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-308 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-308 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-308 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica a los 80 y 90 min. respectivamente después de su administración y que este se mantiene hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto es mínimo y tiende a permanecer relativamente constante a lo largo del experimento.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-309 EN RATA CONSCIENTE



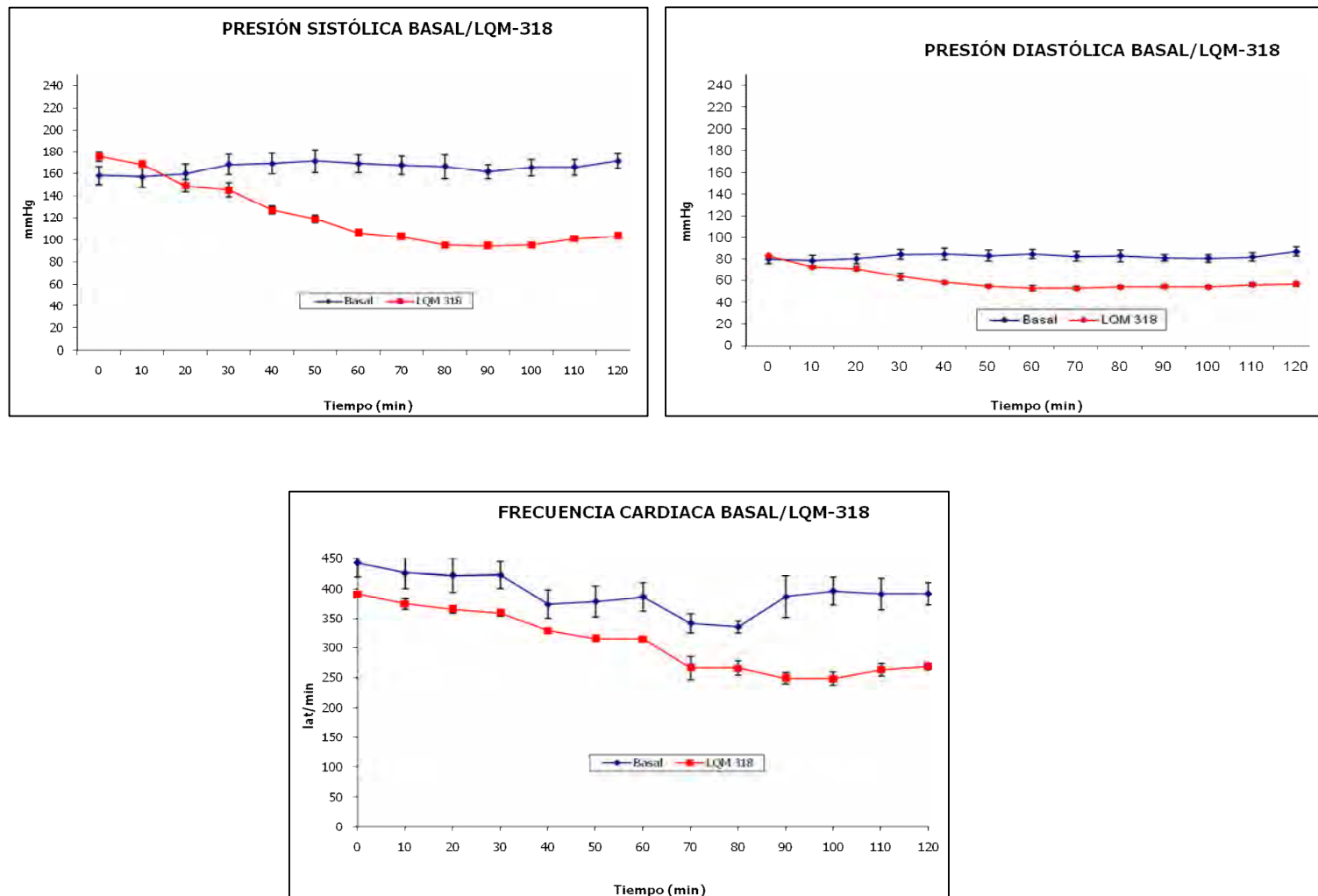
Gráfica 7. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-309 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-309 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-309 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica a los 90 y 60 min. respectivamente después de su administración y que este tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardíaca, el efecto es mínimo y tiende a permanecer relativamente.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-310 EN RATA CONSCIENTE



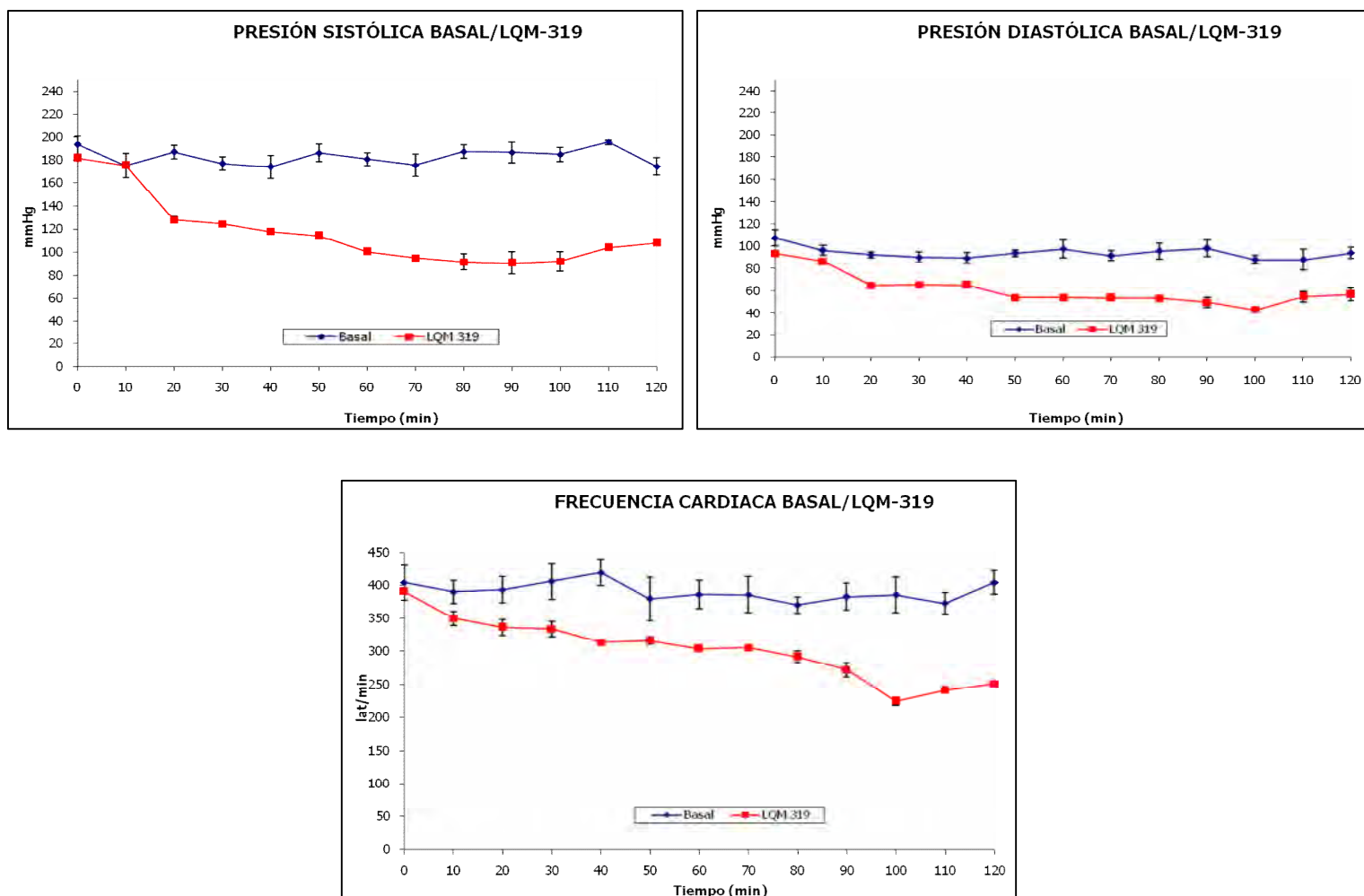
Gráfica 8. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-310 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-310 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-310 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica se presenta a los 80 min. después de su administración y el efecto tiende a revertirse hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca su máximo efecto se presenta hasta el final del experimento.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-318 EN RATA CONSCIENTE



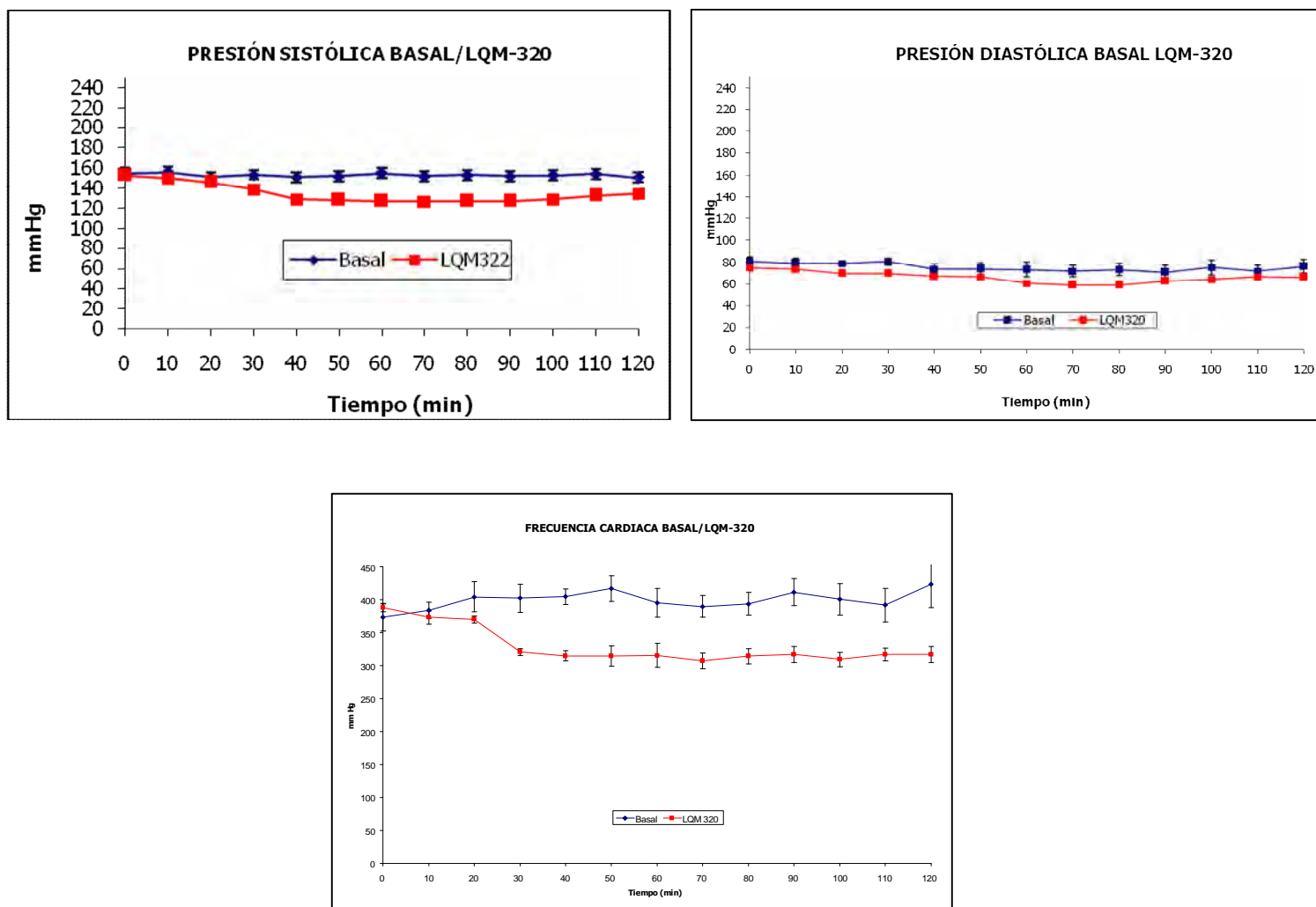
Gráfica 9. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-318 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-318 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-318 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica a los 90 y 60 min. respectivamente después de su administración y que este permanece hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca su máximo efecto se presenta a los 70 min. después de su administración y tiende a permanecer hasta el final del experimento.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-319 EN RATA CONSCIENTE



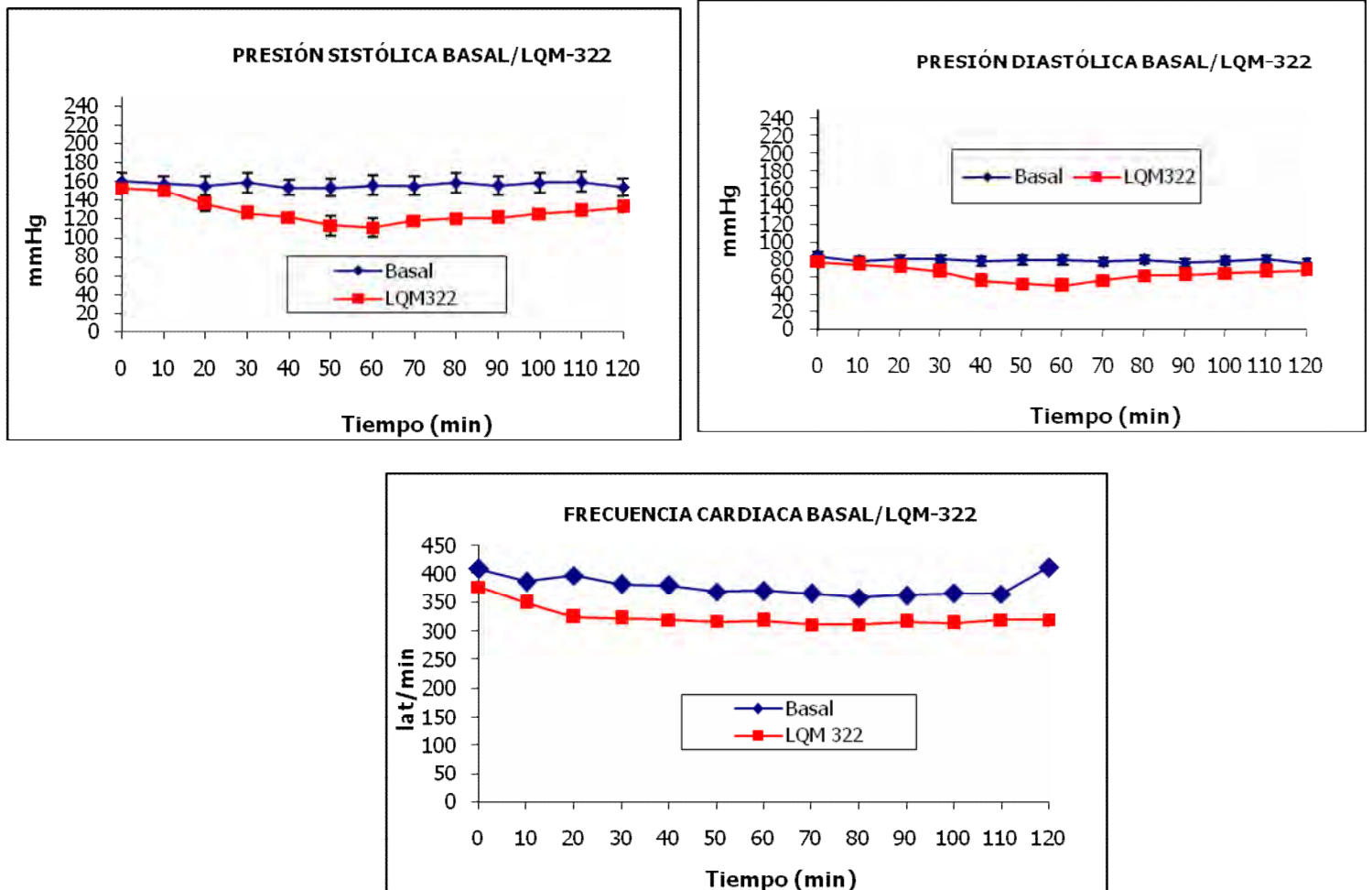
Gráfica 10. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-319 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-319 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-319 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica a los 90 y 100 min. respectivamente después de su administración y que este tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca su máximo efecto se presenta a los 100 min. después de su administración y tiende a revertirse hasta el final del experimento.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-320 EN RATA CONSCIENTE



Gráfica 11. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-320 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-320 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-320 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica a los 70min. después de su administración y que este permanece hasta el final del experimento en la presión sistólica y tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento en la presión diastólica. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto es mínimo y tiende a permanecer relativamente constante.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-322 EN RATA CONSCIENTE



Gráfica 12. En esta figura se muestran la curva temporal del efecto del compuesto LQM-322 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-322 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-322 presenta su máximo efecto hipotensor sobre la presión sistólica y diastólica a los 60 min. después de su administración y que este tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto es mínimo y tiende a permanecer relativamente constante.

**DECREMENTOS MÁXIMOS DE PRESIÓN SISTÓLICA, PRESIÓN DIASTÓLICA
Y FRECUENCIA CARDIACA DE LA SERIE LQM-300 Y CONTROLES**

COMPUESTO	Decremento Máximo de Presión Sistólica en mmHg	Decremento Máximo de Presión Diastólica en mmHg	Decremento Máximo de Frecuencia Cardiaca en (lat/min.)
301	47,23846	29.8471	39.8949
302	41,28125	41.2812	18.5086
304	38,16388	17.7319	36.2301
308	14,41346	6.8903	26.165
309	17,76240	14.6625	23.6216
310	15,16461	8.948	78.3439
318	43,74079	22.2221	83.3771
319	71,52115	32.7869	88.557
320	18,69355	9.2576	70.1457
322	29,31134	15.3855	54.1415
Captopril	17,41538	18.4557	27.3425
Losartán	50,4423	34.1461	10.40192

Tabla 12. En esta tabla se muestran los decrementos máximos de presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca de cada uno de los compuestos LQM evaluados al igual que los controles losartán y captopril

12. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los fármacos antihipertensivos que existen hoy en día y que conforman la terapia habitual; son fármacos desarrollados en el extranjero para una población con una idiosincrasia completamente diferente a la de la población mexicana, tanto en costumbres, alimentación, ritmo de vida y hábitos en general, por lo cual en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, en la Unidad de Estudios de Posgrado, en el Laboratorio de Química Medicinal Y Farmacología del Miocardio han sintetizado una serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados de la changrolina⁽⁴⁴⁾ que presenten mayor efecto antihipertensivo, menos efectos adversos y que podrían ser de bajo costo, creados por y para la población mexicana.

Todos los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos evaluados en este trabajo provocan cierto descenso de la presión arterial en distinto grado, este efecto antihipertensivo se determinó comparando los decrementos máximos (Tabla 12) de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca de cada uno de los compuestos de la serie LQM-300's así como de los controles positivos (captopril y losartán) y se observó claramente que el compuesto LQM-319, presentan una disminución en presión sistólica y diastólica mayor a todos los demás compuestos de la serie LQM-300's, incluyendo a los controles positivos (captopril y losartán).

A pesar de que existen una gran variedad de fármacos que son antihipertensivos, aún hoy en día, padecer de complicaciones cardiovasculares debido al incremento de las cifras de presión arterial es una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad en nuestra población⁽⁷⁾, una de las observaciones obtenidas por el modelo experimental fue que tanto el losartán como el captopril reducen la presión arterial sistólica como la presión diastólica pero su efecto en el decremento de las presiones no permanece constante, lo que sugiere que es

necesario que los valores de la presión se mantengan constantes como es el caso de la mayoría de la serie de los compuestos LQM 300´s que presentaron efecto antihipertensivo, porque al no fluctuar la presión no se corre el riesgo de una alza súbita de la presión arterial. Además es necesario que estos fármacos desarrollados en México se prueben en la población mexicana, ya que la mayoría de los fármacos antihipertensivos utilizados en México se han evaluados biológicamente en otros países con entornos culturales diferentes donde el patrón de cumplimiento de tratamiento, la percepción de la enfermedad y la posibilidad de prevenir las complicaciones, son comprendidos y valorados de distinta manera.

Es importante considerar que los fármacos antihipertensivos no disminuyen considerablemente la frecuencia cardiaca como es el caso del Captopril, Losartán, LQM-301, LQM-302, LQM-304, LQM-309, LQM-320 Y LQM-322 los cuales disminuyeron este parámetro de 10 a 30 lat/min. Mientras que los compuestos LQM-310, LQM-318, LQM-319 Y LQM-320 disminuyeron la frecuencia cardiaca entre 70 y 90 lat/min. este efecto es de esperarse ya que estos compuestos se derivan de una molécula que inicialmente presentó efecto antiarrítmico, lo que se ve reflejado en la disminución del ritmo cardiaco.

Se pretende que los compuestos LQM que muestren una disminución significativa de la frecuencia cardiaca serán propuestos para ser evaluados en un modelo experimental de arritmias cardíacas, con la finalidad de saber si son capaces de revertir el ritmo cardiaco irregular a regular, esto por sus antecedentes.

PERSPECTIVAS

Se sugiere terminar de evaluar los compuestos sintetizados en el laboratorio de Química Medicinal en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio para determinar los posibles candidatos como compuestos antihipertensivos ya que el propósito es obtener fármacos que reduzcan la presión sistólica la presión diastólica sin cambios significativos en la frecuencia cardiaca. Por otro lado , es importante conocer si estos compuestos provocan vasodilatación de las arterias para lo cual se puede utilizar el modelo in vitro de anillo de aorta de rata y con esto se iniciarían los estudios farmacodinámicos y para obtener la información acerca de los posibles mecanismos de acción por los cuales se da el efecto antihipertensivo.

13. CONCLUSIONES

Se evaluó la actividad farmacológica de los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310) y Tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM320,LQM322) en rata hipertensa espontánea en el modelo de rata consciente, mediante la determinación de curvas temporales de presión arterial versus tiempo, confirmando el efecto hipotensor presentado por estos compuestos en el modelo de rata anestesiada.

Se domino el uso del equipo SIEVART-I SPAM determinando la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea, para la determinación del efecto farmacológico de la serie de compuestos LQM-300's así como de los controles positivos (Captopril y Losartán).

Se comparó la respuesta sobre la disminución de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca entre cada uno de los compuestos de la serie LQM-300's así como para los controles positivos Captopril y Losartán, los resultados fueron los siguiente.

En la **presión sistólica**: LQM-319>Losartán>LQM-301>LQM-3018>LQM-302>LQM-304>LQM-322>LQM-320>Captopril=LQM-309>LQM-310>LQM-308.

En la **presión diastólica**: LQM-302>Losartán>LQM-319>LQM-301>LQM-318>Captopril>LQM-304>LQM-322>LQM-309>LQM-320>LQM-310>LQM-308.

En la **frecuencia cardiaca**: LAM-319>LQM-318>LQM-310>LQM-320>LQM-322>LQM-301>LQM-304>Captopril>LQM-308>LQM-309>LQM-302>Losartán.

14. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACTH Hormona Adrenocorticotrófica

ADH Hormona Antidiurética

Aldo Aldosterona

Angi II Angiotensina II

AV Auriculo Ventricular

BCC Bloqueadores de Canal de Calcio

BRA Bloqueadores de Receptores de Angiotensina

cm Centímetros

D Diltiacem

DHP Dihidropiridínicos

DM Diabetes Mellitus

ECA Enzima Convertidora de Angiotensina

ECG Electrocardiograma

ECV Enfermedades Cardiovasculares

ENSA Encuesta Nacional de Salud

FC Frecuencia Cardíaca

GC Gasto Cardíaco

HA Hipertensión Arterial

HAD Hipertensión Arterial Diastólica

HAS Hipertensión Arterial Sistólica

HDL Lipoproteína de Alta Densidad

IECA Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

IMC Índice de Masa Corporal

L Canal Largo

lat/ min Latidos por minuto

LDL Lipoproteína de Baja Densidad

LQM Siglas utilizadas para los compuestos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

mmHg milímetros de Mercurio

ml/Kg Mililitro por kilogramo

mg/dl Miligramo por decilitro

MAPA Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial

N Concentración Normal

N Nifedipidina

N Canal Neuronal

NA Noradrenalina

OB Órgano Blanco

OMS Organización Mundial de la Salud

PA Presión Arterial

PC Computadora

PCP Insuficiencia Cardíaca Congestiva

PG Prostaglandinas

PS Presión Sanguínea

RVP Resistencia Vascular Periférica

SA Nodo Sino Auricular

RVS Resistencia Vascular Periférica

SHR Rata Hipertensa Espontánea

T Canal Transitorio

V Verapamilo

VL Volumen Latido

15. REFERENCIAS

- 1.- Botey A, Revert L. Hipertensión arterial. Farreras, Rozman (Editores). Tratado de medicina interna. 14ª ed. Barcelona, Mosby-Doyma.1996.
- 2.- Benowitz NL. Antihipertensores. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 8a ed. México. Manual Moderno. 2002.
- 3.- Dr. Jesús Saldaña. La hipertensión arterial .Editorial Duana S.A. de C.V. 1993 México. pág. (13- 71),(19-23)
- 4.- Dr. José Abella Alemán. Dicen que soy hipertenso. Edic. Aran. Madrid 2003. Pág.9-11
- 5.-Tensión arterial (Hipertensión e Hipotensión Arterial) Etiología y método de medición. Editado por Formación continuada de la dirección de enfermería del complejo hospitalario Carlos Haya. Multiser Mediterráneo.
- 6.- Rodolfo Dassen, Osvaldo Fustinoni. Sistema nervioso. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, 1957.* L. Testut, A. Laterjet. Tratado de Anatomía Humana. Editorial Salvat. Buenos Aires, 960.* J. Delmas, A. Delmas. Vías y Centros Nerviosos. Editorial Toray-Masson. Barcelona, 1965. *P.B. Beeson, W. McDermott. Tratado de Medicina Interna. Editorial Interamericana. Buenos Aires, 1972.
- 7.- Rafael Cebollas Atienza. Actualizaciones en el control y toma de decisiones clínicas en la hipertensión Arterial. Editorial Formación Alcala. 3ra edición. 2004. Pág.15, 43, 65-69
- 8.- Nociones generales sobre la etiopatología de la HTAE. Aspectos del enfoque psicosomático.
- 9.- Revista mexicana de cardiología .Número 1.Volumen 16. Enero-Marzo 2005 Artículo, definición clasificación (adultos), epidemiología, estratificación del riesgo, prevención primaria.

-
- 10.- Cesar G. Calvo Vargas. Biblioteca Médica mexicana. La atención del paciente con hipertensión Arterial. México 1999.editorial Aldina. Pág.77
 - 11.- P.B. Beeson, W. McDermott. Editorial Interamericana. Tratado de Medicina Interna. Buenos Aires, 1972.
 - 12.- Testut, A. Laterjet. Tratado de Anatomía Humana. Editorial Salvat. Buenos Aires. 1960
 - 13.- Michael H. Ross, Ph. D. Histología Texto y atlas color. Editorial medica panamericana. 4a reimpresión de la 3a edición. Madrid España 2003. Pág. 300-317.
 - 14.- Dr. William F. Ganong. Fisiología Humana. Editorial Interamericana. Méx. D.F. 1984
 - 15.- <http://www2.udec.cl/~caguirre/circulacion.ht>
 - 16.- www.docencianacional.tripod.com/primeros_auxilios/anato5.htm
 - 17.- www.aula.elmundo.es/aula/laminas/lamina1068114159.pdf
 - 18.- <http://medicollage.blogspot.com/2005/07/las-arterias-venas-y-capilares.html>
 - 19.- <http://icarito.aconcagua1.copesa.cl/icarito/2001/809/pag5.htm>
 - 20.- www.elergonomista.com/fisiologiaanimal/sc05.htm
 - 21.- Joan Ocón Pujadas, José Abellán Alemán y Julio Herrera Pérez de Villar. Aspectos individualizados de la hipertensión arterial. Editorial Ergon S.A .Madrid España.
 - 22.- Flores Jesús. Farmacología Humana. 3ed. Editorial Masson. 1997. Barcelona España. pag.3,6,7.
 - 23.- Comité de expertos de la OMS en control de la hipertensión. Control de la hipertensión. Ginebra del 24 al 31 de octubre de 1994.

-
- 24.- Lionel H Opie M.D Phil. Fármacos en Cardiología. 5ta edición. MacGraw-Hill interamericana/2002
- 25.- Neal L.Benowitz, MD y Henry R.Bourne, MD. Agentes antihipotensores.
26. - www.educa.aragob.es/iescarin/depart/biogeo/va...
27. - <http://biology.about.com/library/organs/blcircsystem4.htm?once=true&>
- 28.- Goodman Gilman Alfred,Hardman Joel y col. Las bases farmacológicas de la terapéutica .9 ed. Mc Graw Hill. vol.I
- 29.- Litter Manuel. Compendio de farmacología. 4a edición Reimpresión 1992. Editorial El Ateneo. Buenos Aires.
30. - <http://salud.discapnet.es/enciclopedia/hipertension arterial.html>.
31. - <http://www.absmedicus.com/articulo/pacientes/1/id/16/pagina/3-hipertension.arterial.l>
32. - <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3024128>
33. - http://www.fundacionfavaloro.org/pagina_presion_arterial_elevada.htm+
34. - http://www.fundacionfavaloro.org/pagina_hipertension.htm
35. -
- <http://www.invdes.com.mx/forma01.cfm?id=1059&publicant=Ene%202006#arriba>
36. - <http://www.monografias.com/trabajos19/hipertension-arterial/hipertension>
37. - <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/c075/pastelin.htm>
38. - <http://www.binasss.sa.cr/poblacion/hipertension.htm>
- 39.- http://www.anatomia.tripod.com/aparato_circulatorio.htm
- 40.- www.kidshealth.org/teen/en_espanol/cuerpo/heart_esp.html - 30k

-
- 41.- Revista de Hipertensión Arterial. Volumen 7. Números 1 al 3. Noviembre 2000. Órgano Oficial de la Liga Uruguaya Contra la Hipertensión Arterial.
- 42.- Hipertensión arterial y obesidad .M. Ruiz Pons, M. Mérida, C. Santana Vega, V. García Nieto y C. Valenzuela Padilla. BSCP Can Ped Volumen 29, nº 2. Mayo-Agosto 2005.
- 43.-Dr. A. Guyton. Fisiología humana. Editorial interamericana .México D.F. 1984. Pág.118-120.
- 44.- Salas Roberto Francisco. Determinación del efecto adverso hipotensor de los compuestos LQM-501 y LQM-502 en el modelo de rata consiente. Tesis para obtener el título de Q.F.B.2005
- 45.- Fisiopatología: El sistema renina angiotensina aldosterona en hipertensión arterial. Dr. Ramiro. MEDISAN 1998.
- 46.- Prevalencia de hipertensión arterial en un consultorio de un médico familiar. Dr. José A. Salazar Alcaide y Dr. José A. Aguilar Salazar
- 47.-
http://www.todoenhipertension.org:8080/hipertension/jsp/detalle_med.jsp?idarticulo
- 48.- Manejo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial. C. Rey Galán, J. J. Díaz Martín, S. Málaga Guerrero. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
- 49.- Definición, clasificación, epidemiología, estratificación del riesgo, prevención primaria. Revista Mexicana de Cardiología. Numero 1. Enero-Marzo. 2005.
- 50.- Diuréticos e Inhibidores de la Vasopresina .Insuficiencia cardiaca crónica. Fernando de la Serna. Capitulo 17.

-
- 51.- Estudio del hipertenso. Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Revista Mexicana de Cardiología. Número 1. Enero-Marzo 2005.
- 52.- Terapéutica de la hipertensión arterial. Daniel Piskorz, Alicia Tomáis. Instituto de Cardiología. Sanatorio Británico. Paraguay 40. 2000. Argentina.
- 53.- Antagonistas del sistema renina-angiotensina. Guión n°: 59. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina.
- 54.- Tensión Arterial (Hipertensión e Hipotensión Arterial). Etiología y Método De Medición. Editado por: formación continuada de la dirección de enfermería del complejo hospitalario Carlos Haya .Mediterráneo. 1999.
- 55.- Boletín de práctica médica efectiva. Hipertensión arterial sistémica (HAS) Diagnóstico, tratamiento y prevención .Octubre de 2006. Instituto Nacional de Salud Pública.
56. - Romero Maritza Ivonne. Sistema Vascular. Área de ciencias básicas. Fundación Universitaria.
57. - Ramírez Mario Isidro. Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias "Los receptores 5-HT₂ atípicos que median taquicardia en la rata descerebrada y desmedulada y su posible corrección farmacológica con los receptores %-HT". Departamento de Farmacología y toxicología Unidad Sur. México D.F. Diciembre 1999.
58. - Álvarez Sánchez Patricia. Tesis experimental para obtener el grado de doctorado "Expresión funcional adrenérgica en la hipertensión arterial". Centro de investigación de estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional/ Junio 2002.
59. - Reyes García Juan Gerardo. Tesis "Estudio de algunas propiedades farmacológicas del TR2732 un nuevo antagonista adrenérgico beta" .México D.F. 1985.

60. - Biomecánica de la hipertensión arterial/Edmundo Cabrera Fischer, Solís/ /
Revista de cardiología. Buenos Aires, Argentina .2004.

61.- Hipertensión arterial: diagnóstico y tratamiento. Enlaces médicos. T Chapuis,
JA Barriguet, P. Cheron, M Hernández, A Vieyra, MGarcía Viveros No. 3. 2006.

62. - Cecilia Andrea Artigas. Archivo PDF anatomía.

63. - Santiago Valencia G, Hernández Cruz A, López Jiménez NI, Torres Castañeda
LA,* Martínez Aguilar L. **Ángeles Anguiano E. Determinación del efecto temporal
hipotensor de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos en rata hipertensa
espontánea. *Laboratorio Farmacología del miocardio y **Laboratorio de Química
Medicinal y Teórica, Unidad de Posgrado de la FES Cuautitlán-UNAM. Avenida 1°
de Mayo s/n, colonia Infonavit centro CP 54740, Municipio Cuautitlán Izcalli, Edo
de México. Cartel presentado en el Congreso de química.