



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“Estudio Comparativo del Área Bajo la Curva del Efecto Temporal Antihipertensivo de los Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos con Captopril y Losartán”.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

LETZY PÉREZ CONTRERAS

ASESORES: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

DRA. ROSA VENTURA MARTÍNEZ



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a dios por permitirme llegar hasta este momento de mi vida en donde todo lo que era un sueño ahora se convierte en realidad. Por darme la oportunidad de compartir esta alegría con las personas que quiero.

A mi mami, por enseñarme que todo se aprende y que todo esfuerzo es al final recompensa y porque sin su grito de guerra todas las mañanas mediante esas persecuciones por desayunar todo esto no hubiera sido posible.

A mi papi por enseñarme como se debe vivir la vida, por esos consejos que jamás olvidare y por dejar tantas cosas en mi vida que me permiten recordarte a diario con una sonrisa logrando hacer más llevadera tu ausencia, por todo lo que nos diste y nos sigues dando, gracias.

A mis hermanos Viry y Arman por ser un gran soporte en mi vida y nunca dejarme sola a pesar de mis ausencias y mis malos momentos. Los quiero.

A toda mi familia por su paciencia y dejarme compartir este triunfo con ustedes.

A mi asesora de tesis, Dra. Luisa Martínez, una persona que admiro por su dedicación, su inteligencia y no dejare de agradecer por compartir conmigo sus conocimientos y su amor a la ciencia.

A la Dra. Rosa Ventura por su apoyo incondicional durante la realización de mi tesis y brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica.

A mis "iguís", Brenda por tantas y tantas risas, por esos cigarritos, enseñarme a ver la vida con ese toque de locura y elegancia, escucharme y regañarme, ¡por ser como eres!, pero sobre todo por haber creído en mi. Gracias Isis por estar conmigo todos estos años, por aconsejarme, compartir risas y sueños, por ser ese pepito grillo que todos necesitamos. Gracias Totales (diría nuestro querido Maestro).

A mis "perrukitas" Ana, Ale, Alegre, Ara, Jaqui, Omar y Sandy que mas que compañeros, o amigos se convirtieron en parte de mi familia. Gracias por permitirme entrar en sus vidas durante estos más

de 4 años, por compartir tantas aventuras, experiencias, desveladas y triunfos, ustedes han sido una fuente mas de alegría en mi vida.

A esas personas que se han vuelto especiales en mi vida, porque no me dejaron sola, estuvieron conmigo durante todas esas noches interminables de estudio, escuchándome, haciéndome reír y echándome porras, Gracias por demostrarme que hay amigos que son como las estrellas, aunque no siempre se ven, sabes que están ahí.

A todos mis profesores que participaron en mi desarrollo profesional durante mi carrera, sin su ayuda y conocimientos no estaría en donde me encuentro ahora.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, por ser mi segundo hogar, por ese apoyo decidido, generoso y desinteresado durante mi formación profesional, porque ¡por tu azul y oro luchare sin cesar!.

Se agradece el apoyo a la CATEDRA VIASC-104 Y APOYO A LA DGAPA-UNAM PROYECTIO PAPIIT IN224310

"Nunca consideres el estudio como una obligación sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber".

Albert Einstein

Este trabajo fue presentado en la XIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia y XVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica, celebrado en el mes de septiembre 2009 con el título “Comparación de Área Bajo la Curva del Efecto Temporal Antihipertensivo de los Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos”; Así como en el XXVI Congreso Nacional de Cardiología, celebrado en el mes de octubre 2009 con el título “Determinación del Área Bajo la Curva del Efecto Temporal de 32 Compuestos Derivados de la Changrolina Clasificados como Piperidínicos, Tiomorfolínicos y Morfolínicos” cuyo trabajo fue publicado en la Revista Archivos de Cardiología de México, octubre 2009, Año 79, Vol. 79.

ÍNDICE

ÍNDICE FIGURAS	3
ÍNDICE TABLAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	8
2. SISTEMA CIRCULATORIO	10
2.1 Corazón	10
2.2 Vasos sanguíneos	12
2.2.1 Arterias	13
2.2.2 Arteriolas	14
2.2.3 Capilares	14
2.2.4 Vénulas	15
2.2.4 Venas	15
3. PRESIÓN ARTERIAL	18
3.1 Frecuencia Cardíaca	19
3.2 Ciclo Cardíaco (Sístole Atrial, Sístole Ventricular, Diástole)	20
3.3 Control de la Presión y Flujo Sanguíneo	21
3.3.1 Regulación Local	22
3.3.2 Neuroregulación	22
3.3.3 Isquemia	24
3.3.4 Regulación Hormonal	24
4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	27
4.1 Epidemiología	27
4.2 Etiología	28
4.3 Medición de la Presión Sanguínea Arterial	28
4.4 Clasificación	31
4.5 Síntomas y Complicaciones	34
4.6 Tratamiento Farmacológico	36
4.6.1 Fármacos diuréticos	38
4.6.2 Bloqueantes β -adrenérgicos	40
4.6.3 Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina	41
4.6.4 Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II	43
4.6.5 Antagonistas del Calcio	43
4.6.6 Agonistas α_2 Centrales	45
4.6.7 Vasodilatadores Periféricos	46
5. DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS	48

5.1 Compuestos LQM	49
5.2 Fármacos Antihipertensivos de Referencia (Captopril y Losartán)	50
6. JUSTIFICACIÓN	52
7. OBJETIVO GENERAL	53
8. OBJETIVOS PARTICULARES	54
9. HIPÓTESIS	55
10. METODOLOGÍA	56
11. RESULTADOS	57
12. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	76
13. CONCLUSIONES	80
14. PROPUESTAS	82
15. GLOSARIO	83
16. REFERENCIAS	90
17. ANEXOS	95

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Vista frontal de un corazón humano.	12
Figura 2. Esquema de los Vasos Sanguíneos.	12
Figura 3. Corte Transversal de una Arteria.	13
Figura 4. Esquema de una Sección de una Vena.	16
Figura 5. Esquema de la presión ejercida en las arterias por el flujo sanguíneo.	18
Figura 6. Fases del Ciclo Cardíaco.	20
Figura 7. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.	25
Figura 8. Aparatos de medición de la PA.	29
Figura 9. Complicaciones de la HPA.	36
Figura 10. Principales Puntos de Acción de los Antihipertensivos.	38
Figura 11. Mecanismo de acción de los diuréticos.	39
Figura 12. Mecanismo de acción de los bloqueadores β .	41
Figura 13. Mecanismo de acción de los IECA.	42
Figura 14. Mecanismo de acción de los antagonistas de calcio.	44
Figura 15. Mecanismo de acción de los agonistas α_2 .	46
Figura 16. Molécula de la changrolina.	48
Figura 17. Reacción Química de Síntesis de la serie de compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos.	49
Figura 18. Curso Temporal de la PS, PD y FC del compuesto monomorfolínico LQM 304.	58
Figura 19. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos dimorfolínicos LQM 301, 302.	58
Figura 20. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos dimorfolínicos LQM 305, 306.	59
Figura 21. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos dimorfolínicos LQM 307, 309.	59
Figura 22. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos dimorfolínicos LQM 310, 312.	60
Figura 23. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos dimorfolínicos LQM 313, 314.	60
Figura 24. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos dimorfolínicos LQM 341, 342.	61
Figura 25. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos dimorfolínicos LQM 352, 353.	61

Figura 26. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos monotiormorfolínicos LQM 318, 324.	62
Figura 27. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos monotiormorfolínicos LQM 328, 329.	62
Figura 28. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos ditiormorfolínicos LQM 319, 320.	63
Figura 29. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos ditiormorfolínicos LQM 322, 323.	63
Figura 30. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos ditiormorfolínicos LQM 329, 337.	64
Figura 31. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos ditiormorfolínicos LQM 343, 401.	64
Figura 32. Cursos Temporales de la PS, PD y FC del compuesto tritiormorfolínico LQM 321.	65
Figura 33. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos monopiperdínicos LQM 336, 344.	65
Figura 34. Cursos Temporales de la PS, PD y FC de los compuestos dipiperdínicos LQM 335, 345.	66
Figura 35. Comparación del ABC de los compuestos de la serie LQM sobre la PS, PD y FC en relación con el control positivo Losartán.	74
Figura 36. Comparación del ABC de los compuestos de la serie LQM sobre la PS, PD y FC en relación con el control positivo Captopril.	75

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los 33 compuestos antihipertensivos.	57
Tabla 2. Estructura Química y ABC de la PS, PD y FC \pm EE de los Controles Positivos.	66
Tabla 3. Clasificación, Estructura Química y ABC de la PS, PD y FC \pm EE de los compuestos Morfolínicos.	67
Tabla 4. Clasificación, Estructura Química y ABC de la PS, PD y FC \pm EE de los compuestos Tiomorfolínicos.	69
Tabla 5. Clasificación, Estructura Química y ABC de la PS, PD y FC \pm EE de los compuestos Piperidínicos.	71
Tabla 6. % de Efecto de la PS, PD y FC en relación al ABC del control positivo Captopril con los 33 compuestos de la serie LQM.	72
Tabla 7. % de Efecto de la PS, PD y FC en relación al ABC del control positivo Losartán con los 33 compuestos de la serie LQM.	73

1. INTRODUCCIÓN

Existen muchos padecimientos que día a día van mermando la calidad de vida del ser humano, uno de estos, es la hipertensión arterial, si bien la presión arterial elevada está determinada por factores genéticos, existen otros muy importantes tales como la obesidad, un alto consumo de alcohol y tabaco, así como la ingesta excesiva de sodio. Otros nutrientes implicados en el desarrollo de la hipertensión incluyen un desequilibrio de potasio, calcio, magnesio y grasas saturadas. En la actualidad se dispone de un gran número de fármacos antihipertensivos que pueden ser utilizados en el tratamiento de la hipertensión, entre los más importantes están los diuréticos, bloqueadores beta, vasodilatadores e Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Como todos los fármacos estos también presentan efectos adversos, por lo que el diseño, conocimiento de sus propiedades químicas y el desarrollo de nuevos fármacos, son de vital importancia para el ser humano. El control de la hipertensión es un proceso complejo y multidisciplinario y el objetivo principal es la prevención primaria, la detección temprana y un tratamiento adecuado que prevenga la aparición de complicaciones. [1]

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. En México existen cerca de 18 millones de personas hipertensas, de las cuales un 61% ignora que padecen esta enfermedad y solo un 3% sigue un tratamiento para su control. 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. [2,3]

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. 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 este trabajo refuerza la investigación que se ha venido dando en el Laboratorio de Química Medicinal en la Unidad de Posgrados de la FESC acerca del desarrollo y síntesis de una nueva serie de compuestos LQM's (Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos) derivados de la Changrolina, los cuales han mostrado tener efectos hipotensores.

2. SISTEMA CIRULATORIO

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.

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 circula en todo el cuerpo antes de retornar al corazón. [2,16]

2.1 Corazón

El corazón es un órgano muscular y cónico cuya función es de bombear la sangre a través de los vasos sanguíneos del organismo. Se sitúa en la parte inferior del mediastino medio en donde está rodeado por una membrana fibrosa gruesa llamada pericardio. Esta envuelto laxamente por el saco pericárdico que es un saco seroso de doble pared que encierra al corazón. El pericardio esta formado por una capa Parietal y una capa visceral. Rodeando a la capa de pericardio parietal está la fibrosa, formado por tejido conectivo y adiposo. La capa serosa del pericardio interior secreta líquido pericárdico que lubrica la superficie del corazón, para aislarlo y evitar la fricción mecánica que sufre durante la contracción. Las capas fibrosas externas lo protegen y separan.

El corazón se compone de tres tipos de músculo cardíaco principalmente:

- Músculo auricular.
- Músculo ventricular.
- Fibras musculares excitadoras y conductoras especializadas.

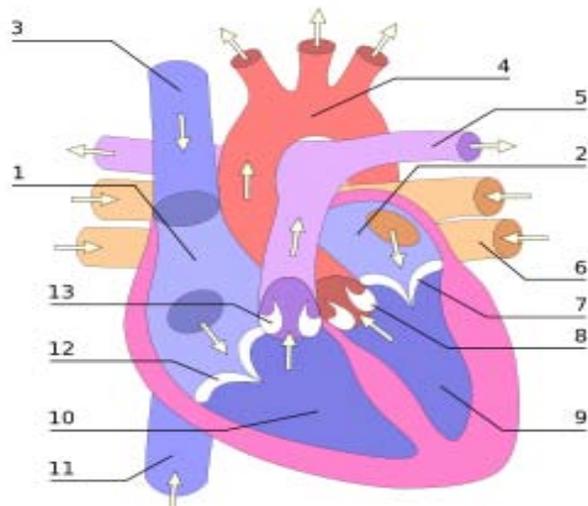
Estos se pueden agrupar en dos grupos, músculos de la contracción y músculos de la excitación. Los músculos de la contracción se componen por el: músculo auricular y músculo ventricular; y los músculos de la excitación se componen de: fibras musculares excitadoras y conductoras especializadas (Fig.1).

El corazón es del tamaño del puño de un individuo, se divide en cuatro cavidades, dos superiores o atrios (aurículas) y dos inferiores o ventrículos. Los atrios reciben la sangre del sistema venoso, pasan a los ventrículos y desde ahí salen a la circulación arterial. [5]

El atrio y el ventrículo derecho forman lo que clásicamente se denomina el corazón derecho. La sangre que proviene de todo el cuerpo desemboca en el atrio derecho a través de las venas cavas superior e inferior. Esta sangre (que ha cedido el oxígeno y los nutrientes a las células del organismo) a través de una válvula llamada tricúspide llega al ventrículo derecho, desde donde es enviada a la circulación pulmonar por la arteria pulmonar (incorporación de oxígeno que tomamos en la respiración). Dado que la resistencia de la circulación pulmonar es menor que la sistémica, la fuerza que el ventrículo debe realizar es menor, razón por la cual su tamaño muscular es considerablemente menor al del ventrículo izquierdo.

El atrio izquierdo y el ventrículo izquierdo forman el llamado corazón izquierdo. Recibe la sangre de la circulación pulmonar, que desemboca a través de las cuatro venas pulmonares a la porción superior de la aurícula izquierda. Esta sangre está oxigenada y proviene de los pulmones pasando por la válvula mitral llega a el ventrículo izquierdo que la envía por la arteria aorta para distribuirla por todo el organismo.

El tejido que separa el corazón derecho del izquierdo se denomina septo o tabique. Funcionalmente, se divide en dos partes no separadas: la superior o *tabique interatrial*, y la inferior o tabique interventricular. Este último es especialmente importante, ya que por él discurre el fascículo de His, que permite llevar el impulso a las partes más bajas del corazón. [5,16,29]



Partes

- 1.-Aurícula derecha
- 2.-Aurícula izquierda
- 3.-Vena cava superior
- 4.-Arteria Aorta
- 5.-Arteria pulmonar
- 6.-Vena pulmonar
- 7.-Válvula mitral o bicúspide
- 8.-Válvula sigmoidea aórtica
- 9.-Ventrículo izquierdo
- 10.-Ventrículo derecho
- 11.-Vena cava inferior
- 12.-Válvula tricúspide
- 13.-Válvula sigmoidea pulmonar

Miocardio (parte rosa)

- Epicardio (capa exterior del miocardio)
- Endocardio (capa interior al miocardio)

Figura 1. Vista frontal de un corazón humano. Las flechas blancas indican el flujo normal de la sangre. [5]

2.2 Vasos Sanguíneos

Los vasos sanguíneos (Fig.2) 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. [7,8] Se clasifican en: arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas.

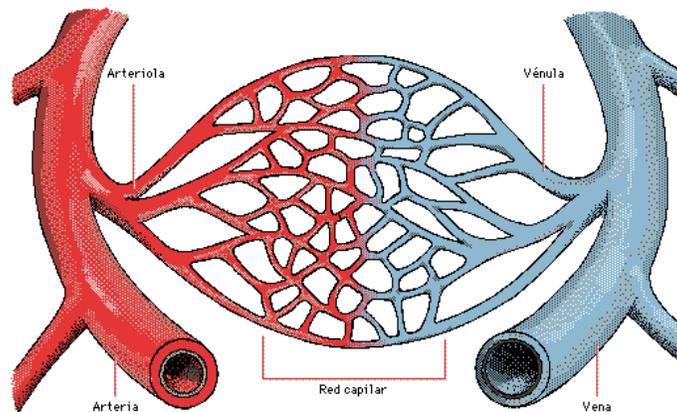


Figura 2. Esquema de los Vasos Sanguíneos. [5]

2.2.1 Arterias

Las arterias son conductos membranosos, elásticos, con ramificaciones divergentes, encargados de distribuir por todo el organismo la sangre expulsada en cada sístole de las cavidades ventriculares (Fig.3).

Cada vaso arterial consta de tres capas concéntricas:

- Externa o adventicia: de tejido conjuntivo
- Media: compuesta por fibras musculares lisas y fibras elásticas
- Interna o íntima: constituida por el endotelio y una capa conjuntiva subendotelial.

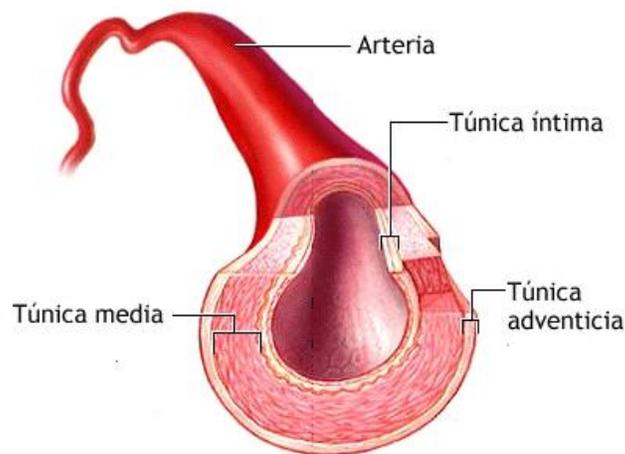


Figura 3. Corte Transversal de una Arteria. [7]

Las arterias transportan sangre rica en oxígeno desde el corazón hasta los tejidos y órganos de su cuerpo, como el cerebro, los riñones y el hígado. Al llevar sangre con oxígeno, las arterias parecen rojas. La sangre fluye por las arterias con mucha fuerza. Por ello, las paredes de las arterias son gruesas y flexibles. Estas paredes gruesas ayudan a proteger las arterias contra los daños que puede producir una presión elevada.

Las arterias se hacen más y más pequeñas a medida que se alejan del corazón. En su punto más pequeño, las arterias se convierten en capilares.

Son vasos sanguíneos que salen del corazón y llevan la sangre a los tejidos.

Características:

- Todas transportan sangre con oxígeno, excepto las arterias pulmonares, que llevan la sangre con Anhídrido carbónico a los pulmones.
- Son de forma redondeada y sus paredes son gruesas y elásticas.
- Según se van alejando del corazón las arterias disminuyen su diámetro y se les conoce como arteriolas que se ramifican y comunican a nivel de los tejidos con los capilares. [4,8,5]

2.2.2 Arteriolas

Una arteriola es un vaso sanguíneo de pequeña dimensión, que resulta de ramificaciones de las arterias y libera la sangre hacia los capilares. Las arteriolas poseen gruesas paredes musculares, siendo los puntos principales de resistencia vascular. La presión sanguínea suministrada al cuerpo por las arterias es el resultado de la interacción entre la salida cardíaca (el volumen de sangre que el corazón bombea por minuto) y la resistencia vascular, llamada normalmente por médicos e investigadores resistencia periférica total.

Las fluctuaciones de la presión sanguínea arterial se deben a la naturaleza pulsátil del ritmo cardíaco y están determinadas por la interacción del volumen del latido contra el volumen y elasticidad de las arterias principales. [5,8,19]

2.2.3 Capilares

Los capilares 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.

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. [8]

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 (superpuestas), 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 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 es muy variable, incluye la presencia de células especializadas (células de Kupffer) y 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. [3,16]

2.2.4 Vénulas

Las vénulas son uno de los cinco tipos de vasos sanguíneos, a través de las cuales comienza a retornar la sangre hacia el corazón después de haber pasado por los capilares. Posee las mismas características que las venas, túnica externa o adventicia, Media e Íntima o Endotelio. Las vénulas son pequeñas venas que conducen la sangre desde los capilares hacia las venas. [5]

2.2.5 Venas

Los capilares se hacen cada vez más gruesos cuando dejan cada célula y se convierten rápidamente en venas. Las venas transportan la sangre pobre en oxígeno (las arterias

parecen azules) desde los capilares al corazón y lleva, generalmente, dióxido de carbono y desechos de los organismos, aunque hay venas que llevan sangre oxigenada. La vena pulmonar, por ejemplo, lleva sangre oxigenada desde los pulmones hasta el corazón, para que éste la bombee al resto del cuerpo a través de la arteria aorta. El cuerpo humano tiene más venas que arterias y su localización exacta es mucho más variable de persona a persona que el de las arterias. [7,8]

Las venas están formadas por tres Túnicas (Fig.4):

- Túnica interna o endotelial.
- Túnica media o muscular.
- Túnica externa o adventicia.

Las venas tienen una pared más delgada que la de las arterias, debido al menor espesor de la capa muscular, pero tiene un diámetro mayor que ellas porque su pared es más distensible, con más capacidad de acumular sangre. En el interior de las venas existen unas válvulas que forman las válvulas semilunares que impiden el retroceso de la sangre y favoreciendo el sentido de la sangre hacia el corazón. [4,29]

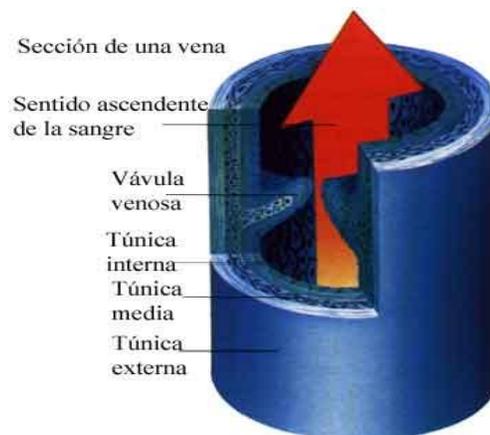


Figura 4. Esquema de una Sección de una Vena. [5]

Las venas adjuntan tres sistemas: el sistema pulmonar, el sistema general y por último el sistema de la vena porta.

- Venas del sistema general: Por las venas de la circulación sistémica o general circula la sangre pobre en oxígeno desde los capilares o microcirculación sanguínea de los tejidos a la parte derecha del corazón. Poseen unas válvulas, que impiden el retorno de la sangre hacia los capilares.
- Sistema pulmonar: Por las venas de la circulación pulmonar circula la sangre oxigenada en los pulmones hacia la parte izquierda del corazón.
- Sistema porta: Por las venas de los sistemas porta circula sangre de un sistema capilar a otro sistema capilar. Existen dos sistemas porta en el cuerpo humano:
 - 1) Sistema porta hepático: Las venas originadas en los capilares del tracto digestivo desde el estómago hasta el recto que transportan los productos de la digestión, se transforman de nuevo en capilares en los sinusoides hepáticos del hígado, para formar de nuevas venas que desembocan en la circulación sistémica.
 - 2) Sistema porta hipofisario: La arteria hipofisaria superior procedente de la carótida interna, se ramifica en una primera red de capilares situados en la eminencia media. De estos capilares se forman las venas hipofisarias que descienden por el tallo hipofisario y originan una segunda red de capilares en la adenohipófisis que drenan en la vena yugular interna. [4,24]

3. PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial (PA) o tensión arterial (TA) es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias (Fig.5). La PA es necesaria para que la sangre sea distribuida y llegue a todas las células del organismo.

Para movilizar la sangre y generar flujo se requiere una bomba que imprima fuerza al volumen de la sangre. El corazón funciona como dos bombas separadas (corazón derecho y corazón izquierdo) que trabajan en serie. La parte derecha bombea sangre hacia los pulmones, luego la recibe el corazón de lado izquierdo, que la bombea al resto del organismo. La sangre abandona el corazón e ingresa en el sistema arterial, inicialmente en vasos de gran calibre que reducen su diámetro en forma progresiva hasta llegar a los capilares. [3,17]

La PA está íntimamente relacionada con el gasto cardiaco (flujo de sangre que sale del corazón) y la resistencia periférica. El gasto cardiaco depende de la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la volemia o volumen de sangre. Por su parte, las resistencias periféricas están reguladas o dependen de mecanismos vasopresores y vasodilatadores de causa nerviosa, hormonal o local de la misma pared. Como vemos, la PA está influenciada por múltiples factores, por ello cambia a lo largo del día y de la noche. En cada ciclo cardiaco existe una contracción que da lugar a la presión sistólica y una relajación que da lugar a la presión diastólica.

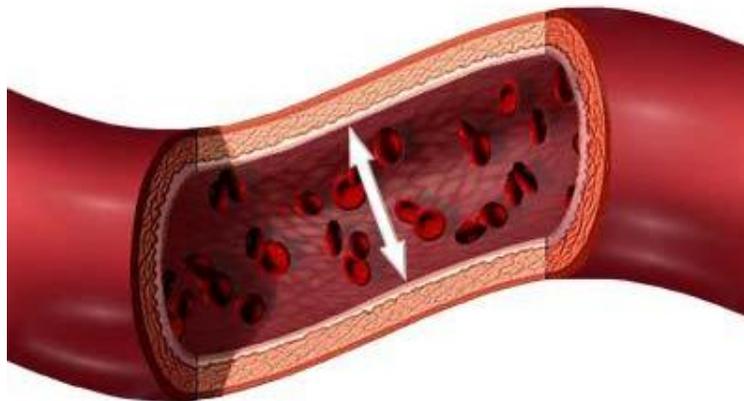


Figura 5. Esquema de la presión ejercida en las arterias por el flujo sanguíneo. [7]

En condiciones de reposo, en adultos jóvenes y sanos es de unos 120 mmHg durante la sístole (contracción), mientras que desciende a unos 80 mmHg con la diástole (relajación).

La disminución del gasto cardiaco reduce la presión sanguínea si la resistencia vascular no se modifica. A medida que la sangre fluye de la aorta a las demás arterias de la circulación general, su presión cae progresivamente conforme aumenta la distancia respecto del ventrículo izquierdo. La presión sanguínea también depende del volumen total de este líquido en el sistema cardiovascular que en un adulto normal es de 5 L. La disminución de ese volumen, como ocurre con las hemorragias, reduce el volumen sanguíneo que fluye cada minuto por las arterias. Un descenso modesto se puede compensar por mecanismos homeostáticos que ayudan a mantener la presión sanguínea, pero si el volumen total sanguíneo disminuye más de 10% la presión cae. A la inversa, todo factor que incremente este volumen, como la retención de líquidos en el cuerpo, tiende a aumentar la presión sanguínea. [10,23]

3.1 Frecuencia Cardiaca

Se define la frecuencia cardiaca como las veces que el corazón realiza el ciclo completo de llenado y vaciado de sus cámaras en un determinado tiempo. Por comodidad se expresa siempre en pulsaciones o latidos por minuto, ya que cuando nos tomamos el pulso lo que notamos es la contracción del corazón (sístole), es decir cuando expulsa la sangre hacia el resto del cuerpo.

El número de pulsaciones por minuto está en función de muchos aspectos y por esto y por la rapidez y sencillez del control de la frecuencia hace que sea de una gran utilidad, tanto para médicos, entrenadores y para aficionados al deporte o deportistas profesionales.

Las pulsaciones de una persona de un momento dado se puede decir que dependen de varios grandes conjuntos de variables. En un grupo pondremos las que no dependen directamente del sujeto y en casi todos los casos son temporales y condicionales, como la temperatura, la altura o la calidad del aire, la hora del día o la edad del individuo. En otro grupo las que son intrínsecas del sujeto impuestas por la genética como la altura y el género. Otro grupo que son condicionales y temporales pero de carácter psicológico como el miedo, el amor, el estrés o el sueño. Y en el último grupo se encuentran las variables

que son modificables por la persona, como son la actividad física que se realiza, el tipo de actividad física, el tiempo que se lleva realizando la actividad y la intensidad de esta.

La frecuencia cardiaca en reposo depende de la genética, el estado físico, el estado psicológico, las condiciones ambientales, la postura, la edad y el sexo. Un adulto sano en reposo tiene generalmente el pulso en el rango 60-100. Durante el ejercicio físico, el rango puede subir a 150-200. Durante el sueño y para un atleta joven en reposo puede tener 40-60 ppm. [10,8]

3.2 Ciclo Cardiaco

El ciclo cardiaco tiene como finalidad producir una serie de cambios de presión para que la sangre circule y consta principalmente de tres etapas: sístole atrial, sístole ventricular y diástole. El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación (Fig.6).

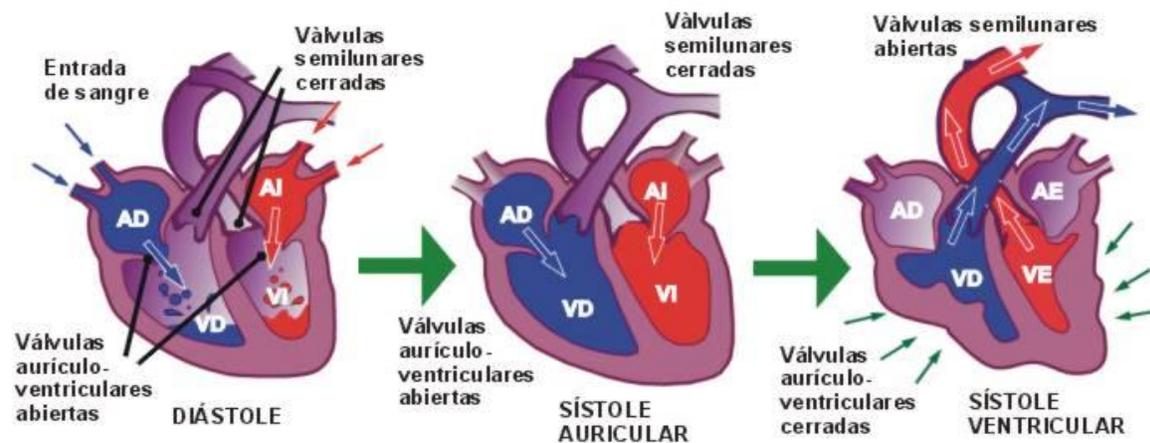


Figura 6. Fases del Ciclo Cardiaco. [6]

a) Diástole

En esta fase, todas las partes del corazón se relajan para permitir la llegada de nueva sangre circulatoria. La diástole ventricular es cuando los ventrículos se relajan, y la diástole auricular es cuando las aurículas están relajadas. Juntas se les conoce como la diástole cardíaca, y duran aproximadamente la mitad de la duración del ciclo cardíaco, es decir, unos 0.4 segundos.

Durante la diástole ventricular, la presión de los ventrículos cae por debajo del pico al que llegó durante la sístole. Cuando la presión en el ventrículo izquierdo cae por debajo de la presión de la aurícula izquierda, la válvula mitral se abre, y el ventrículo izquierdo se llena con sangre que se había estado acumulando en la aurícula izquierda. Un 70% del llenado de los ventrículos ocurre espontáneamente. Así mismo, cuando la presión del ventrículo derecho cae por debajo de la de la aurícula derecha, la válvula tricúspide se abre, y el ventrículo derecho se llena de la sangre que se acumulaba en la aurícula derecha.

a) Sístole atrial

Ocurre cuando se da la contracción del músculo (miocardio) de la aurícula cardíaca izquierda y derecha expulsan la sangre a los ventrículos (normalmente, ambas aurículas se contraen simultáneamente), las válvulas se cierran para evitar el reflujo de la sangre. El término sístole es equivalente a contracción muscular, mientras que sístole eléctrica es la actividad eléctrica que estimula al miocardio de las cámaras del corazón para contraerlas. Esto es inmediatamente seguido por una sístole mecánica, el cual es la contracción mecánica del corazón. A medida que las aurículas se contraen, la presión sanguínea en ellas aumenta, forzando la sangre a salir hacia los ventrículos. La sístole auricular dura aproximadamente 0.1 seg.

b) Sístole ventricular

Ocurre cuando los ventrículos (derecho e izquierdo) se llenan y se contraen para expulsar la sangre al sistema circulatorio y las válvulas correspondientes se cierran para evitar el reflujo de la misma. La sístole ventricular dura aproximadamente 0.3 seg. [6,2,8,29]

En el proceso se pueden producir dos tipos de ruidos:

- Primer ruido cardíaco: cuando se cierran las válvulas tricúspide y mitral.
- Segundo ruido cardíaco: cuando se cierran las válvulas sigmoideas (pulmonares y aortas). [5]

3.3 Control de la Presión y Flujo Sanguíneos

Los humanos y otros mamíferos desarrollaron múltiples mecanismos reguladores de la función cardiovascular. Estos mecanismos aumentan el suministro de sangre a los

tejidos activos e incrementan o disminuyen la pérdida de calor corporal mediante la redistribución sanguínea.

La presión dentro del sistema circulatorio depende básicamente del volumen que contenga, de las características elásticas de los vasos, del volumen sistólico y de la resistencia al flujo que le imprima el sistema.

El flujo para cada tejido es regulado en mayor medida por factores locales que dependen de sus necesidades metabólicas ya que cuando se encuentran en actividad sus requerimientos pueden ser varias veces mayores que en reposo. [3,10]

3.3.1 Regulación Local

La regulación local o la autorregulación se refieren a un ajuste local y automático del flujo sanguíneo en una región corporal dada como respuesta a las necesidades particulares de los tejidos del área.

Las sustancias vasodilatadoras tienden a acumularse en los tejidos activos y estos metabolitos contribuyen a la autorregulación debido a que cuando disminuye el flujo sanguíneo se acumulan y los vasos se dilatan, cuando aumenta el flujo sanguíneo, tienden a eliminarse de la región.

Son dos los tipos generales de estímulos que producen cambios autorreguladores del flujo sanguíneo:

- Cambios físicos. El calor propicia la vasodilatación, y el frío, la vasoconstricción. Además, el músculo liso arteriolar posee lo que se llama respuesta miógena, es decir, se contrae con más fuerza cuando se estira y se relaja si disminuye su estiramiento. En las arteriolas, el grado de estiramiento del músculo liso depende del flujo sanguíneo local: si éste se reduce, sucede lo mismo con el estiramiento; el músculo liso se relaja y produce vasodilatación, lo que incrementa el flujo de sangre.
- Mediadores químicos. Varios tipos de células, como leucocitos, plaquetas, fibras de músculo liso, macrófagos y endoteliales, liberan una amplia variedad de factores vasoactivos, los cuales modifican el diámetro vascular. [9,10,]

3.3.2 Neuroregulación

Este tipo de regulación se caracteriza por su extraordinaria rapidez y la capacidad de controlar simultáneamente gran parte de la circulación según las necesidades de cada tejido. De todas maneras su duración es corta, ya que en una o dos horas es sustituido por mecanismos básicos de control.

- Sistema de control arterial barorreceptor-reflejos barorreceptores:

Estos son reflejos circulatorios, también llamados presorreceptores ya que son receptores de presión, los cuales están ubicados en las paredes de las grandes arterias carótida interna en la zona denominada seno carótido y en las paredes del arco aórtico.

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. Estos son estimulados por distensión.

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 presión estacionaria. Si la presión media es de 150 mmHg y en un momento dado aumenta con rapidez el número de impulsos transmitidos puede ser hasta el doble que cuando la presión se encuentra en el estado estacionario de 150 mmHg. Por otro lado, si la presión está disminuyendo el número puede ser tan bajo como la cuarta parte del correspondiente a una presión estacionaria.

Este efecto permite que los barorreceptores envíen una señal al centro vasomotor tanto de la presión arterial media actual así como de la alteración momentánea de la presión.

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.

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. El sistema tiene importancia también en los cambios posturales. Este sistema 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. Esto desencadena un reflejo inmediato que produce una descarga simpática por todo el cuerpo, lo cual reduce al mínimo la disminución de presión en cabeza y parte alta del cuerpo.

- Reflejos quimiorreceptores

Existen unas estructuras denominadas cuerpos carótidos y cuerpos aórticos, localizados en las bifurcaciones de las carótidas y a lo largo del arco de la aorta. Estas estructuras contienen receptores sensitivos especializados sensibles a la falta de oxígeno que se denominan quimiorreceptores. Estos, estimulan fibras nerviosas que pasan a lo largo de los nervios de Hering y siguiendo los vagos, hacia el centro vasomotor.

Cada cuerpo aórtico o carótido está provisto de abundante riego sanguíneo a través de una pequeña arteria nutricia, de manera que los quimiorreceptores se hallan siempre en contacto muy estrecho con la sangre arterial. Cuando la concentración de oxígeno en la sangre de las arterias baja demasiado, los quimiorreceptores son excitados y se transmiten impulsos hacia el centro vasomotor elevándose así de manera refleja la presión arterial. Este reflejo ayuda a aumentar la cantidad de oxígeno que va a parar a los tejidos siempre que la sangre arterial sufra deficiencia de oxígeno.

El reflejo por falta de oxígeno no es muy potente en los valores normales de presión arterial, pero ejerce efectos de retroalimentación bastante intensos sobre la presión arterial cuando aquello es del orden de 40 a 80 mmHg. [9,2,16,19]

3.3.3 Importancia de la Isquemia como Regulador de la Presión Arterial

Cuando se produce isquemia (falta del riego sanguíneo) del centro vasomotor se ocluyen arterias del cerebro, por lo tanto la presión arterial aumenta notablemente. Esto es por el incremento de la concentración de bióxido de carbono local, el cual no puede ser alejado, por lo tanto la presión arterial se eleva. Esto opera como un sistema de control de urgencia de la presión arterial en forma rápida y energética, pero no es el principal regulador de la presión arterial.

De todas maneras si la isquemia cerebral resulta muy intensa tanto que el aumento de la presión arterial no logra aliviarla, las células neuronales comienzan a sufrir metabólicamente haciéndose inactivas, entonces la presión cae. [6]

3.3.4 Regulación Hormonal

Las hormonas y los sistemas hormonales siguientes participan en la regulación de la presión y el flujo sanguíneo al modificar el gasto cardíaco, la resistencia vascular en la circulación sistémica y la volemia total:

- Sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Es un sistema hormonal que ayuda a regular a largo plazo la presión sanguínea y el volumen extracelular corporal. La renina es secretada por las células yuxtglomerulares en el túbulo contorneado distal de las nefronas renales. Esta enzima cataliza la conversión del angiotensinógeno (proteína secretada en el hígado) en angiotensina I que, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual es secretada por las células endoteliales de los pulmones, es convertida en el vasoconstrictor más potente del organismo: la angiotensina II. Además, estimula la secreción de ADH (también llamada vasopresina, u hormona antidiurética) por la neurohipófisis, la cual estimula la reabsorción a nivel renal de agua y produce la sensación de sed; y de la hormona aldosterona (en las glándulas suprarrenales) con lo que produce la reabsorción de sodio a nivel renal. El sistema puede activarse cuando hay pérdida de volumen de sangre, o una caída en la presión sanguínea (como en una hemorragia). (Fig.7). [5]

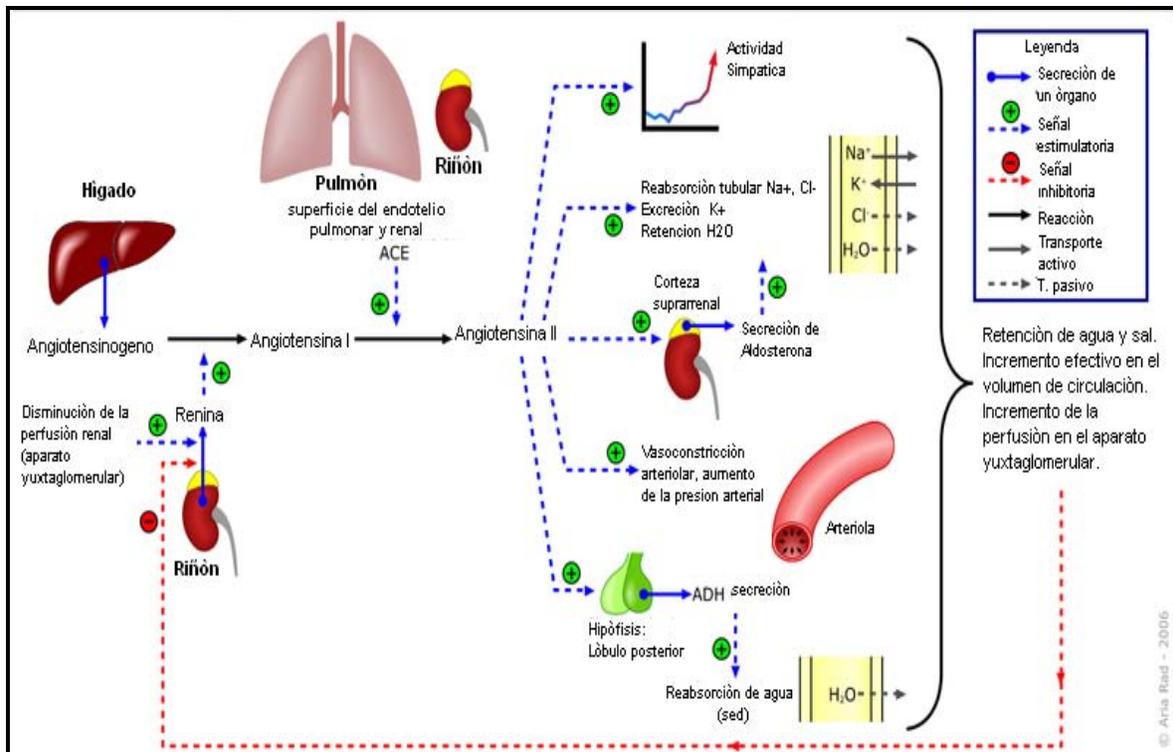


Figura 7. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. [5]

- Adrenalina y noradrenalina. Estas hormonas elevan el gasto cardiaco al aumentar la contractilidad y la frecuencia cardiaca; además, originan constricción arteriolar y venosa en la piel y las vísceras abdominales. Asimismo, la adrenalina produce dilatación arteriolar en el miocardio y los músculos esqueléticos.
- Hormona antidiurética (ADH). Una de las acciones de esta hormona hipotalámica que libera el lóbulo anterior de la hipófisis es causar vasoconstricción. Por ello, también se conoce como vasopresina.
- Péptido natriurético auricular (ANP). Lo liberan las células auriculares del corazón y disminuye la presión sanguínea al causar vasodilatación y promover la excreción de sal y agua en la orina, lo cual reduce la volemia. [10,23,24]

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se ha definido de diferentes maneras; una definición simple y clara ha de tener presente su relación continua con la enfermedad cardiovascular y, por tanto, que no existe un valor concreto por encima del cual comience el riesgo o que por debajo del mismo desaparezca. Desde un punto de vista operativo, el nivel umbral de hipertensión lo define el punto en el que es mejor hacer algo para reducir las cifras presentes de presión arterial que dejarlas tal como están. No podemos olvidarnos que la presión arterial se mide, y de la medición se obtienen dos cifras, y es el médico el que, teniendo en cuenta la edad y la presencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular u otras enfermedades, decide si es necesario o no poner tratamiento, es decir si la persona es o no hipertensa. [15]

4.1 Epidemiología

La Hipertensión arterial (HTA) puede considerarse cosmopolita, se encuentra distribuida en todas las regiones del mundo atendiendo a múltiples factores de índole económicos, sociales ambientales y étnicos, en todo el mundo se ha producido un aumento de la prevalencia evidentemente relacionado con patrones diversos que van desde la alimentación inadecuada hasta los hábitos tóxicos y el sedentarismo.

Se estima que mundialmente 691 millones de personas padecen esta enfermedad. De los 15 millones de muertes causadas por enfermedades circulatorias, 7,2 millones son por enfermedades coronarias y 4,6 millones por enfermedad vascular encefálica. La HTA está presente en la causalidad de estas defunciones. En la mayoría de los países la prevalencia se encuentra entre un 15% y el 30%. La frecuencia de HTA aumenta con la edad, demostrándose que después de los 50 años casi el 50% de la población padece de HTA. En muchos países es la causa más frecuente de consulta médica y de mayor demanda de uso de medicamentos En cuanto a su etiología la HTA es desconocida en el 95% de los casos, identificándose como esencial o primaria. El restante 5% es debido a causas secundarias.

El gasto sanitario que conllevan dichas enfermedades para la economía de un país, hace que los gobiernos dediquen cada vez más esfuerzos a medidas preventivas, teniendo entre ellas prioridad de la Educación para la Salud. [7,8]

4.2 Etiología

La HTA, en la mayoría de los casos, es de causa desconocida ya que es de etiología multifactorial, entonces la denominamos hipertensión arterial esencial o primaria (el 95% de los casos). Lo que sí sabemos, a través de estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos, es que en estos casos existen factores genéticos y ambientales como el sedentarismo, el tabaquismo y el consumo de alcohol cuya conjunción podrían dar lugar a su aparición.

La hipertensión esencial es cuatro veces más frecuente entre la población negra que entre la blanca y es más frecuente entre los adultos de sexo masculino respecto de las mujeres de la misma edad. Es más común cuando se muestra una tendencia familiar y por lo regular se inicia entre los treinta y los cincuenta años.

En una pequeña proporción de casos, 5%, encontramos la causa, bien enfermedad o agente externo que, al tratarla o suprimirla, desaparecerá la hipertensión. [7,37]

4.3 Medición de la Presión Arterial

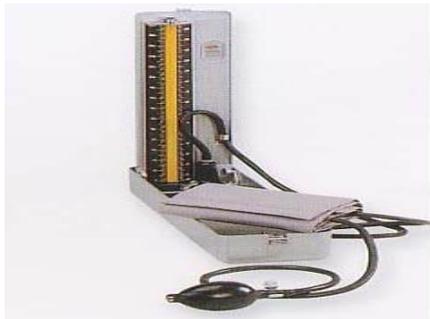
Existen una serie de normas para la medida de la presión arterial en reposo, que se deben tener en cuenta para no interferir en los resultados; son sencillas, fáciles de llevar a cabo y en muchas ocasiones nos olvidamos de ellas a pesar de que son indispensables. [15]

- Aparatos de medición
 - a) *El esfigmomanómetro de mercurio* (Fig.8) se considera como de referencia, siempre que esté bien conservado. Consta de un manguito, que debe estar intacto, una cámara que debe ocupar el 70% de la longitud del manguito y no debe tener fugas de aire, un tubo que debe ser flexible y también sin fuga, y la “pera” que debe tener las mismas condiciones que el tubo. Hay cierta controversia sobre el uso del mercurio por su posible toxicidad medioambiental. Para la toma de la TA además es necesario un fonendoscopio. [15,7]
 - b) *Esfigmomanómetro aneroide* (Fig.8) son menos exactos y se deben calibrar cuatrimestralmente; en el manguito, la cámara de aire ocupa las 2/3 de la longitud del

antebrazo y la medida de la cámara dependerá del tipo de paciente (niño, obeso, adulto).

c) Esfigmomanómetro Electrónico para Automedición de la Presión Arterial (Fig.8) utilizan el método oscilométrico (amplitud de la pulsación arterial) o el acelerométrico (velocidad de la onda de pulso) y deben estar validados. Con estas premisas, son razonablemente exactos. Tenemos los automáticos y semiautomáticos, que se emplean en farmacias y domicilios. Los de última tecnología permiten incluso evaluar la presión durante el sueño. Al comprar los usuarios estos aparatos deben tener la precaución de que tengan validez técnica y clínica. [11,15,17]

d) *Esfigmomanómetro para la Medición Ambulatoria de la Presión Arterial (AMPA.)* (Fig. 8) sólo deben ser utilizados por personal sanitario por su complejidad. Se utilizan para tomas frecuentes de la presión arterial durante 24 ó 48 horas y también deben estar validados. [15,7]



a)



b)



c)



d)

Figura 8. Aparatos de medición. a) Esfigmomanómetro de mercurio, b) Esfigmomanómetro aneroid, c) Esfigmomanómetro Electrónico, d) AMPA [11]

- Métodos de medida de presión arterial.

La medida en la consulta médica, de enfermería o en el hospital se hace habitualmente con esfigmomanómetro de mercurio o aneroide y el fonendoscopio. Se utiliza el método auscultatorio basado en los ruidos de Korotkoff (médico ruso): el manguito se infla hasta desaparecer el pulso radial, un poco por encima, después se desinfla a 2 mmHg por segundo; la presión arterial sistólica corresponde a la Fase I de los ruidos de Korotkoff, se oyen ruidos débiles y claros que aumentan de intensidad, y la presión arterial diastólica se corresponde con la Fase V, desaparición de los ruidos. Si no desaparecen los ruidos (anemia, gestación etc.), la presión arterial diastólica se corresponde con la fase IV que es la atenuación de los ruidos.

Actualmente, cada vez con más frecuencia en las consultas se utilizan aparatos semiautomáticos. Siempre se han de realizar varias tomas y desechar la primera. También se debe medir en ambos brazos y escoger como referencia el brazo que dé la medida más alta. Para la medida en el domicilio por la propia persona, se recomiendan los aparatos semiautomáticos por ser más objetivas las cifras. A la medida en el domicilio se le denomina "AMPA", y no debe ser realizada por el personal sanitario sino por la propia persona. Se trata de que desaparezca la reacción "estrés" de alerta que en ocasiones se da en algunas personas ante la presencia de los profesionales de la salud, que condiciona el fenómeno conocido como de "bata blanca" o "hipertensión de bata blanca". Además permite varias tomas al día en diferentes días. Otra ventaja es que se ha visto que mejora el cumplimiento terapéutico. También se ha de tomar como referencia el brazo donde es mayor la presión arterial. Tiene limitaciones cuando hay arritmias cardíacas. Además existe el riesgo de la tendencia de muchas personas a redondear las cifras y en ocasiones incluso a ocultarlas. Otras limitaciones son que se debe entrenar al paciente y que los aparatos validados son caros.

La monitorización ambulatoria de la PA se denomina "MAPA". Consiste en la colocación de un aparato en la consulta del Centro de Salud o del Hospital, por personal preparado. Permite múltiples tomas, tanto de día como de noche, y se debe hacer en un día normal de trabajo de la persona. Se utiliza para la confirmación diagnóstica en personas recién diagnosticadas, para el diagnóstico de hipertensión de bata blanca, ante cifras dudosas con el AMPA o sospecha en la consulta. También se usa para ver respuesta al

tratamiento y en pacientes con síntomas sugestivos de hipotensión debida o no al tratamiento. [8,15,17]

4.4 Clasificación

Etiológica

a) Hipertensión Arterial Primaria

El descubrimiento del genoma humano ha supuesto un gran avance en el conocimiento sobre la genética de la hipertensión. Salvo raros casos en los que la HTA es causada por la alteración específica de un solo gen (formas monogénicas), en la gran mayoría de los casos (formas poligénicas) la HTA es el resultado entre la alteración de varios factores genéticos y ambientales.

- Factores genéticos

A mediados del siglo pasado comienza la investigación sobre la HTA al comprobarse su influencia en la esperanza de vida, en los años siguientes se puso de manifiesto, mediante la observación clínica, que más del 50% tenía algún ascendente directo que era hipertenso, que existía una correlación entre las presiones arteriales de padres e hijos naturales, no así entre padres e hijos adoptados y que las presiones de hijos de madres hipertensas durante el embarazo eran superiores a las de hijos de madres normotensas durante el mismo.

El componente genético de la HTA se pone de manifiesto al comprobarse una concordancia entre las presiones de gemelos univitelinos superior a la encontrada entre hermanos. También al observar que la probabilidad de desarrollar hipertensión a lo largo de la vida es muy superior en personas con padre y madre hipertensos que en aquéllos cuyos dos progenitores son normotensos. Se ha demostrado además la asociación entre algunos marcadores genéticos y diversas formas de hipertensión.

En la HTA tiene relevancia una serie de mecanismos como el incremento de la actividad de sistemas presores (sistema renina angiotensina); reducción de la liberación de sustancias vasodepresoras (bradiquinina); alteración del endotelio para inducir vasodilatación a través del óxido nítrico; alteraciones de la función de proteínas de la membrana celular que determinan el contenido en calcio etc. Todos estos hechos hacen pensar que la HTA tiene una base genética de carácter poligénico. La afectación de órganos dianas y la respuesta a ciertas medidas no farmacológicas y farmacológicas

podrían tener también su base genética. Todo ello nos lleva a pensar que la genética pueda revolucionar ciertos conceptos sobre la HTA y la forma de tratamiento, incluida la terapia génica. [8,16,23,37]

- Factores ambientales

La relación existente entre la ingesta de sal y el desarrollo de HTA ha sido objeto de un debate continuo y apasionado. Si bien los estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado la existencia de dicha asociación, los estudios de intervención han dado lugar a resultados contradictorios con un efecto antihipertensivo de la dieta sosa inferior al esperado. Ello puede ser debido a que es necesario bajar la ingesta por debajo de un dintel difícil de conseguir; por otro lado, existe evidencia científica de una susceptibilidad individual al efecto presor de la sal, que se conoce como sensibilidad a la sal que, por otra parte, también es un factor pronóstico de desarrollar complicaciones y ejemplo claro de interacción entre medio y genética.

Conviene resaltar que, en las personas obesas, parece existir una hiperactividad simpática a nivel central que da lugar a diferentes alteraciones entre la que se incluye la HTA.

El sedentarismo, el consumo elevado de alcohol y el estrés prolongado tendrían que ver más con el mantenimiento que con la génesis de la HTA. [8,16]

b) Hipertensión Arterial Secundaria

En un reducido número de personas encontramos una enfermedad o tóxico que es la causa de su HTA; en estos casos la HTA no suele responder al tratamiento con los fármacos habituales para la hipertensión ni a las medidas dietéticas, controlándose la hipertensión sólo al tratar la enfermedad que la está provocando o retirar la sustancia causante.

Existe un gran número de enfermedades entre cuyas manifestaciones está la hipertensión. Las enfermedades del riñón, en términos generales, pueden dar lugar a hipertensión, tanto las infecciosas-inflamatorias crónicas (pielonefritis, glomerulonefritis) como las tumorales (poliquistosis) o las obstructivas (hidronefrosis).

También existen muchas enfermedades endocrinas capaces de dar lugar a hipertensión, como son las que afectan a las cápsulas suprarrenales por hiperfunción (hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing, feocromocitoma) y las del tiroides (hipertiroidismo).

Entre las enfermedades neurológicas, tenemos la hipertensión intracraneal; y entre las vasculares, a la coartación de la aorta (estrechamiento de la luz de la aorta). De otro lado, algunas situaciones son proclives a la aparición de hipertensión; entre ellas destaca, por su importancia, el embarazo por las repercusiones que puede tener sobre la madre y el feto. También el estrés agudo puede desencadenar una hipertensión episódica.

Determinados fármacos, algunos de ellos de uso frecuente como los antiinflamatorios, pueden dar lugar a episodios hipertensivos o descompensar una hipertensión ya controlada con tratamiento. Por ello, cuando se ponen tratamientos con estos fármacos (anticonceptivos, corticoides orales, etc.) se debe controlar la tensión arterial.

Determinados tóxicos y drogas de consumo frecuente en determinados ambientes (discotecas, fiestas), como son la cocaína, las “pastillas de las discotecas” o el alcohol, pueden dar lugar a episodios de hipertensión. [23,29]

Por la Importancia de las Lesiones Orgánicas

Fase I. No se aprecian signos objetivos de alteración orgánica.

Fase II. Aparece por lo menos uno de los siguientes signos de afección orgánica.

1. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es detectada por rayos X., electrocardiograma (ECG) y ecocardiografía.
2. Estrechez focal y generalizada de las arterias retinianas.
3. Proteinuria y ligero aumento de la concentración de creatinina en el plasma o uno de ellos.

Fase III. Aparecen síntomas y signos de lesión de algunos órganos a causa de la HA en particular:

1. Corazón: Insuficiencia ventricular izquierda (IVI).
2. Encéfalo: Hemorragia cerebral, cerebelar o del tallo encefálico:

encefalopatía hipertensiva.

3. Fondo del Ojo: Hemorragia y exudados retinianos con o sin edema papilar, estos signos patognomónicos de la fase maligna (acelerada).

Hay otros cuadros frecuentes en la fase III pero no tan claramente derivados de manera directa de la HA, éstos son:

1. Corazón: Angina pectoris, Infarto agudo del miocardio (IMA).
2. Encéfalo: Trombosis arterial intracraneana.
3. Vasos sanguíneos: Aneurisma disecante, Arteriopatía oclusiva.
4. Riñón: Insuficiencia renal. [29]

Con 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. [15]

4.5 Síntomas y Complicaciones

La hipertensión esencial o primaria, en los primeros años, no suele dar ningún síntoma. En ocasiones, en personas jóvenes, podemos encontrar palpitaciones y cierto grado de fatiga o sensación de falta de aire con el esfuerzo. Con respecto a los dolores de cabeza o cefaleas, achacables a la hipertensión, suelen ser matutinos y occipitales, de dos o tres horas de duración.

Los órganos cuya estructura y función se ven alterados a consecuencia de la hipertensión arterial no tratada o no controlada se denominan órganos blanco e incluyen el sistema nervioso central, arterias periféricas, corazón y riñones, principalmente. (Fig.9) [5,16,33]

a) Sistema Nervioso Central

- Infartos cerebrales.
- Accidente cerebrovascular trombótico o embólico: lesión isquémica no reversible después de una semana de inicio del déficit.

- Accidente cerebrovascular hemorrágico con hematoma intracerebral, con o sin invasión del espacio subaracnoideo.
- Encefalopatía hipertensiva, deterioro de la alerta y cognición sin focalización neurológica durante el curso de una urgencia hipertensiva.
- Demencia de origen vascular: como consecuencia de múltiples infartos del sistema nervioso central. [5,35]

b) Riñón

- Microalbuminuria
- Fibrosis tubulointersticial del parénquima renal.
- Glomeruloesclerosis focal y difusa con pérdida de nefronas, como consecuencia de hipertensión intraglomerular crónica.
- Isquemia renal crónica debida a aterosclerosis acelerada de las arterias renales.
- Infarto renal, por ateromatosis de arterias renales o embolia.
- Reducción de la tasa de filtrado glomerular, por la pérdida de masa de nefronas funcionales, proceso progresivo que se ve acelerado en hipertensos y más aún en presencia de diabetes mellitus.
- Insuficiencia renal crónica como evento terminal. [5,33]

c) Arterias periféricas

Puede aparecer frialdad, palidez y ausencia de pulso en extremidades, que son manifestaciones agudas. Como manifestación crónica tenemos el dolor en las pantorrillas al caminar, denominada esta afección “claudicación intermitente”.

- Disfunción endotelial crónica.
- Remodelado parietal y estrechamiento luminal a expensas de redistribución de músculo liso de la túnica media arterial.
- Arterioloesclerosis con engrosamiento de la túnica media (de Monckeberg).
- Aterosclerosis progresiva de grandes vasos, en especial de vasos cerebrales, aorta, coronarias y arterias de los miembros inferiores, generando hipoperfusión crónica subclínica o sintomática.
- Aneurismas, complicados eventualmente con disección y/o ruptura, especialmente a nivel de aorta torácica. [5,16,35]

d) Ojo

En la hipertensión mantenida se afecta la retina. Si la afectación es pequeña no da síntomas, pero si es mayor puede dar alteraciones de la visión.

- Retinopatía hipertensiva: vasoespasmo, aumento del brillo arterial, cruces arterio-venosos patológicos (signo de Gunn), hemorragias, exudados, papiledema.

e) Corazón

- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Fibrosis miocárdica,
- Síndrome coronario agudo.
- Infarto agudo miocárdico.
- Disfunción diastólica ventricular izquierda.
- Disfunción sistólica ventricular izquierda.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) global; como consecuencia de la falla ventricular izquierda hay además compromiso secundario del hemicardio derecho, con dilatación de cámaras e hipertensión arterial pulmonar secundaria.
- Valvulopatías calcíficas degenerativas de hemicardio izquierdo, en especial de las válvulas mitral (insuficiencia) y aórtica (estenosis y/o insuficiencia)
- Fibrilación auricular (arritmia supra-ventricular).
- Arritmias ventriculares. [5,16,33]

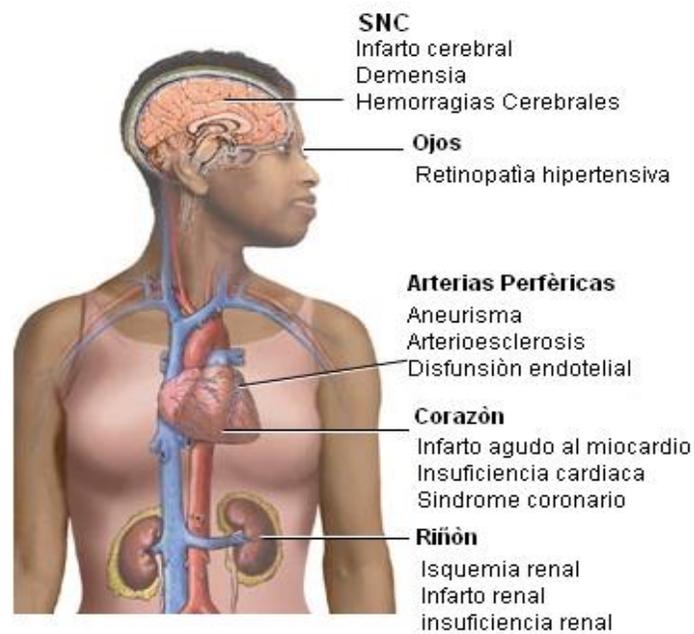


Figura 9. Complicaciones de la HPA. [5]

4.6 Tratamiento Farmacológico

Aunque a veces ha sido considerada una “enfermedad asintomática” o un parámetro físico definido más o menos arbitrariamente, no cabe la menor duda de que la hipertensión se puede considerar una entidad nosológica bien definida y de valor pronóstico incuestionable. Las consecuencias médicas de no tratarla, consideradas en términos de tasas de mortalidad y morbilidad se manifiestan dando lugar a un riesgo tres veces superior de padecer enfermedad coronaria, fallos cardíacos y accidentes cardiovasculares en general. Así pues, lo que se pretende mejorar con el empleo de los agentes antihipertensores es la disminución de esta probabilidad de padecer estos riesgos, más que el tratamiento propiamente dicho de una condición sintomática específica. En otras palabras, un fármaco antihipertensor no es simplemente un agente hipotensor con un perfil asumible de efectos adversos. Tiene que ser capaz de modificar el curso natural del estado hipertensivo y prevenir las complicaciones de la hipertensión, razón principal del tratamiento. [28]

Existen siete grandes grupos de fármacos antihipertensores:

1. *Diuréticos*

- Diuréticos del asa
- Ahorradores de K⁺
- Tiazidas

2. *Inhibición de la actividad simpática*

- Bloqueadores β – adrenérgicos: propranolol, alprenolol.
- Bloqueadores α – adrenérgicos: prazosin, terazosin.
- Bloqueadores α y β - adrenérgicos: labetalol.
- Inhibidores centrales: α - metildopa, clomidina, guanfacina.
- Inhibidores de la actividad en la terminación simpática: guanetidina, debrisoquina, reserpina.
- Bloqueadores de la transmisión ganglionar: trimetafán.

3. *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)*

- Captopril, enalapril, lisinopril, quinapril.

4. *Antagonistas de Calcio*

- Nifedipino, verapamilo, diltiazem.

5. *Vasodilatadores arteriales*

- Por abrir canales de K⁺: pinacidil, diazóxido, minoxidil

- Por formar radicales NO: nitroprusiato sódico.
- Por otros mecanismos: hidralazina, endralazina, cadralazina

6. *Bloqueadores de receptores 5-HT_a*

- Ketanserina

7. *Agonistas dopaminérgicos*

- Fenoldopam, iboparnina.

Todos actúan disminuyendo el gasto cardíaco y/o las resistencias vasculares periféricas por mecanismos de acción no siempre suficientemente conocidos y generalmente de naturaleza multifactorial. Así, por ejemplo, algunos fármacos que actúan sobre el corazón o sistema vascular también pueden ejercer alguna actividad a la altura del SNC o por el sistema endocrino. (Fig. 10)

Otros, por el contrario, ejercen su acción principal sobre el medio interno, equilibrio hidroelectrolítico o metabolismo, y los cambios vasculares o cardíacos son una consecuencia de dicha acción. Para mayor complejidad, no pocos mecanismos desencadenan fenómenos adaptativos, razón por la cual estos mecanismos y, más aún, los efectos que desencadenan pueden ser diferentes si se consideran a corto o largo plazo. Este hecho es de gran relevancia para estos fármacos, toda vez que su empleo, generalmente, se supone que ha de ser crónico. [28,23]

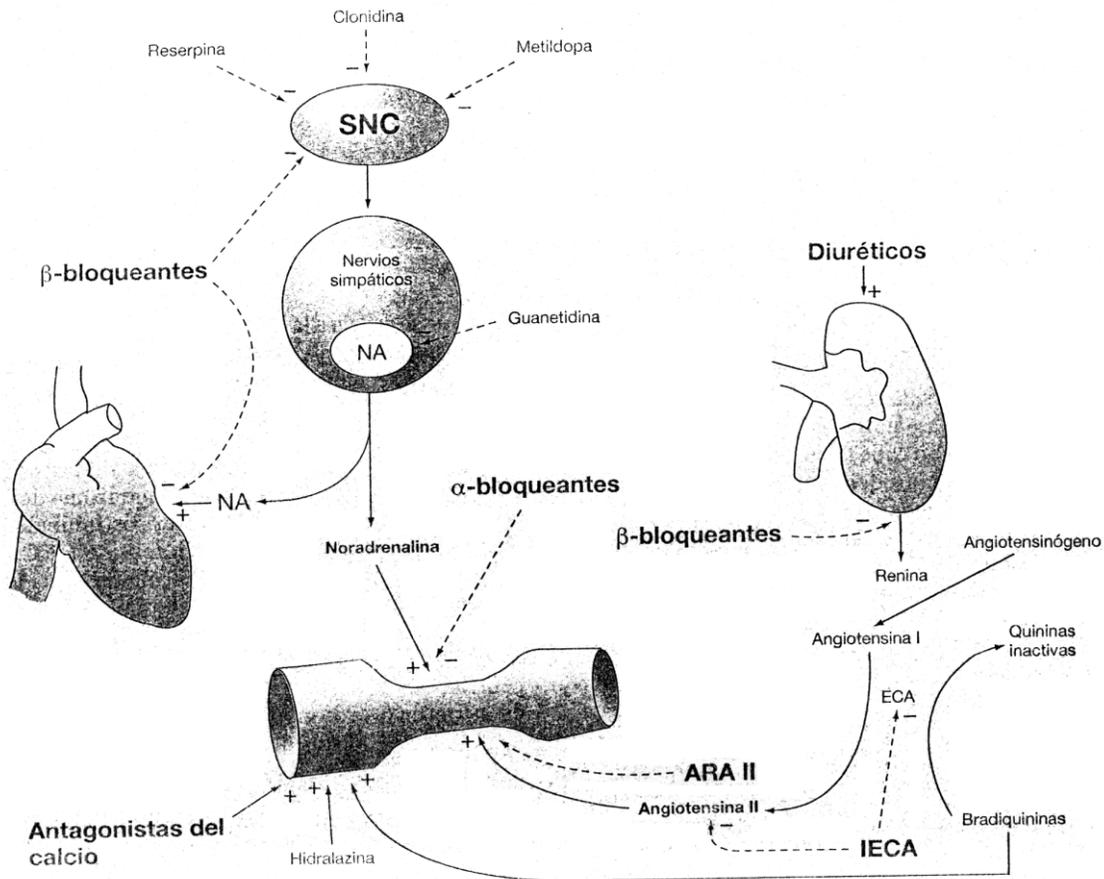


Figura 10. Principales Puntos de Acción de los Medicamentos Antihipertensivos; Línea continua: acción facilitadora; Línea discontinua: acción inhibitoria. [9]

4.6.1 Fármacos Diuréticos

Los diuréticos utilizados para el tratamiento de la hipertensión son las tiazidas y su derivado, la clortalidona, los diuréticos del asa y los ahorradores de K^+ . Si bien todos incrementan la pérdida de sal y agua con la consiguiente reducción del volumen plasmático a corto plazo, unos y otros actúan de manera diferente a nivel renal. En lo que se refiere a la acción antihipertensora, la diferencia principal entre ellos estriba en que las tiazidas precisan de una función renal aceptable para tener efecto, mientras que los diuréticos del asa incluso pueden actuar con función renal disminuida. La acumulación de ácidos orgánicos endógenos en la insuficiencia renal da lugar a un bloqueo del propio transporte tiazídico en el túbulo proximal, con pérdida de la respuesta; pero las tiazidas poseen una eficacia antihipertensora superior a la de los diuréticos del asa, por lo que son

preferibles para el tratamiento de la hipertensión arterial, salvo que ésta curse con insuficiencia renal en cuyo caso se utilizarán los diuréticos del asa. [2,14]

a) Mecanismo de Acción

La acción común de compuestos tan variados por su estructura y su sitio de acción es la acción diurética que hace perder sodio y con ello, reducir el volumen plasmático y extracelular. Por eso se piensa que la acción hipotensora es consecuencia de la natriurética y que en general existe una relación cuantitativa entre la intensidad de una y otra acción.

En la acción hipotensora suelen distinguirse por el vaciamiento de sodio, el volumen plasmático y el espacio extracelular, que origina reducción del volumen minuto cardíaco y por tanto de la presión arterial (natiuresis). (Fig. 11)

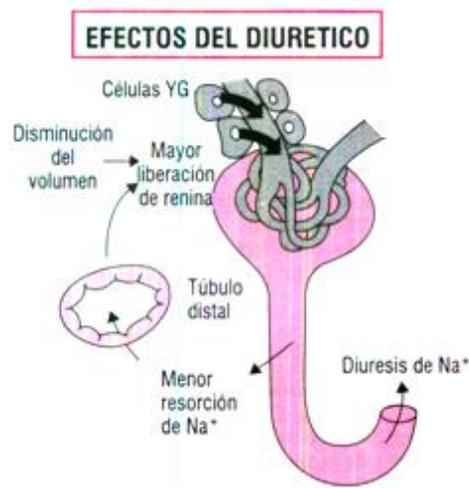


Figura 11. Mecanismo de acción de los diuréticos. [38]

b) Eficacia Antihipertensiva

La acción hipotensora es moderada, de unos 10-15 mmHg, y se suma a la que por sí misma ejerce la restricción de sodio de la dieta; de ahí que los diuréticos sean hipotensores de primera línea o escalón en las hipertensiones moderadas. [23,26]

4.6.2 Bloqueadores β -adrenérgicos

Demostrada inicialmente la eficacia de los β -bloqueadores como antiarrítmicos y antianginosos, se comprueba posteriormente su acción antihipertensora y su capacidad

para prevenir el reinfarto en pacientes con cardiopatía isquémica. Son especialmente útiles para prevenir las complicaciones cardiovasculares del paciente hipertenso. En general, la respuesta hipotensora a los β -bloqueadores es mayor en los hipertensos jóvenes, los varones y los sujetos de raza blanca. Están especialmente indicados en la hipertensión que cursa con aumento de renina, elevación del gasto cardíaco, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, estrés, ansiedad, migraña o hipertiroidismo.

Los fármacos que se utilizan son:

- Bloqueadores β_1 cardioselectivos: acebutolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol.
- β -bloqueadores no cardioselectivos: carteolol, nadolol, oxprenolol, propranolol, sotalol.
- β -bloqueadores con propiedades vasodilatadoras propias: celiprolol, nevigolol.
- β -bloqueadores con acción adicional α -bloqueantes: carvedilol, labetalol. [23,27]

a) Mecanismo de Acción

La disminución inicial de la frecuencia cardíaca (FC), volumen latido (VL) y gasto cardíaco (GC) no producen una reducción equivalente de la presión arterial por el aumento mediado por barreflejo de la vasoconstricción adrenérgica alfa a nivel periférico, que incrementa la resistencia vascular sistémica (RVS). El efecto de los bloqueadores β sobre los receptores anteriores a la unión en las terminales neuronales inhiben la liberación de noradrenalina (NA), lo cual explica porque la RVS vuelve más adelante a su nivel normal. Es entonces cuando se reduce la presión arterial (PA). En el caso de los bloqueadores β con efecto vasodilatador, que además poseen acción bloqueadora adrenérgica alfa, se observa una disminución temprana de la RVS y una rápida caída de la presión arterial (Fig.12). [34, 38]

Los receptores β_1 predominan fundamentalmente en el tejido cardíaco cuya activación produce taquicardia y aumento de la contractilidad y excitabilidad miocárdica y los β_2 que se encuentran sobre todo en pulmón y vasos induciendo dilatación arteriolar sistémica. Producen pues un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas. [23,,27]

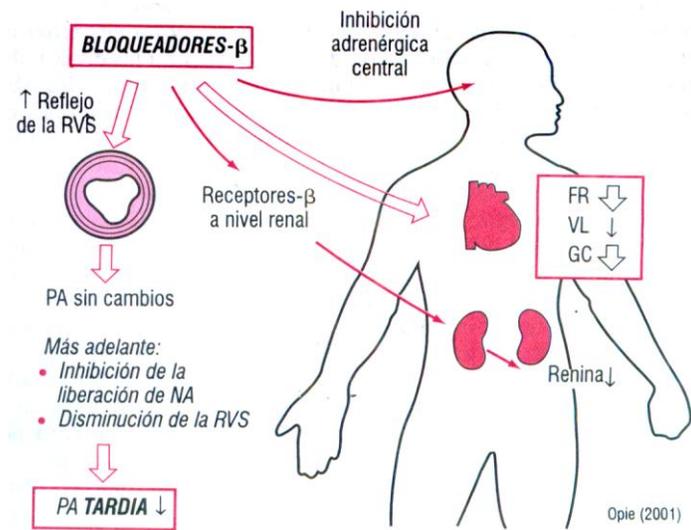


Figura 12. Mecanismo de acción de los bloqueadores β . [38]

b) Eficacia Antihipertensiva

Los β -bloqueadores se han mostrado efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial ligera-moderada y en sus complicaciones cardiovasculares. Su efectividad se pone de manifiesto tanto en monoterapia como asociados a otros grupos farmacológicos. Los β -bloqueadores son útiles en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda así como en la prevención de infartos en pacientes que previamente lo habían tenido.

En general responden mejor a β -bloqueantes los hipertensos varones blancos y son particularmente útiles en aquellos con renina alta, palpitaciones, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, estrés, ansiedad, hipertiroidismo, glaucoma o migraña. En general se prefieren los β -bloqueantes, β 1-selectivos y los que permiten una única dosis al día, pues facilitan el seguimiento del tratamiento. Asociados a vasodilatadores que reducen la actividad neurohormonal y la taquicardia que estos producen, a la vez que potencian su actividad antihipertensiva. [23,26]

4.6.3 Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibe la conversión de la angiotensina I en angiotensina II que es la sustancia vasoconstrictora más potente del organismo, aumenta el tono simpático y libera vasopresina y aldosterona

con la consiguiente retención hidrosalina. Los IECA interfieren, por tanto, en las acciones vasopresoras y antinatriuréticas de la angiotensina II y de la aldosterona y esto se traduce en una vasodilatación que es diferente en los distintos tejidos, dependiendo de la sensibilidad de cada uno de ellos, lo cual permite una redistribución de los flujos locales.

Además, la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina impide la degradación de la bradicinina contribuyendo a la dilatación y a la diuresis; y aumenta la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras y óxido nítrico. [26,28]

a) Mecanismo de Acción

Tanto los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA) ejercen el principal efecto sobre las arteriolas periféricas, lo que produce vasodilatación y disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS), también llamada resistencia vascular periférica. La inhibición indirecta de la actividad adrenérgica favorece la vasodilatación arteriolar. La reducción del nivel de angiotensina II (A-II y angio-II) también produce un aumento de la formación de bradicina y disminución de la formación de endotelina, así como inhibición de los efectos centrales de la angiotensina II y suspensión indirecta de la actividad adrenérgica. Esto difiere de la vasodilatación inducida por los bloqueadores del canal del calcio. También hay estimulación de la actividad parasimpática disminuyendo los niveles de aldosterona (Aldo). (Fig.13) [33, 38]

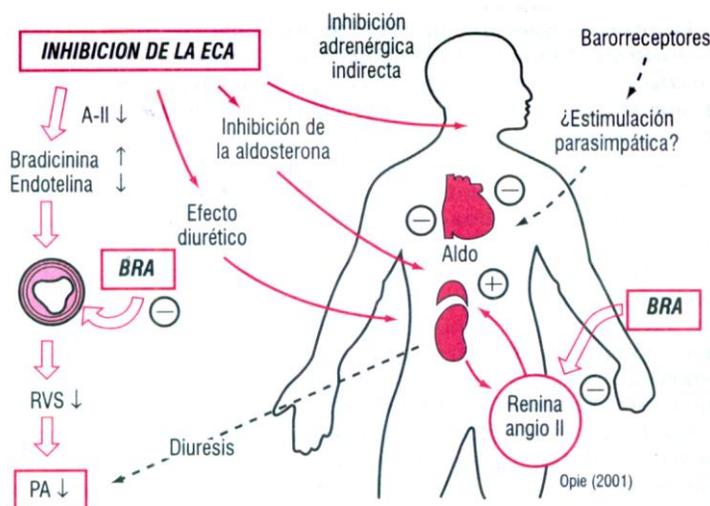


Figura 13. Mecanismo de acción de los IECA. [38]

b) Eficacia Antihipertensiva

Su eficacia antihipertensiva se consigue tanto en forma de monoterapia como combinada, especialmente con diuréticos y antagonistas del calcio en pacientes de todas las edades. No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a su eficacia clínica, si bien existen diferencias de tipo farmacocinético y de duración del efecto hipotensor. Su eficacia está demostrada especialmente en el paciente hipertenso con insuficiencia cardíaca congestiva y en el paciente hipertenso con afectación renal y/o diabético en el que han mostrado un claro efecto renoprotector. [23,26]

4.6.4 Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II

Producen relajación del músculo liso y así favorecen la vasodilatación, incrementan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen plasmático, disminuyen la hipertrofia celular y no solo evitan la unión de la Angiotensina II con su receptor específico, son también la desintegración mediada por la bradicinina y la Sustancia P van a actuar en dos subtipos de receptores de angiotensina II.

La angiotensina II actúa por la estimulación de receptores específicos, clasificados en dos subtipos que se denominan, respectivamente, AT1 y AT2. Los antagonistas de los receptores AT1 interactúan con los aminoácidos del dominio transmembrana del receptor, previniendo la unión del agonista. Así mismo existe un mecanismo que es el que da lugar a la desensibilización de las células diana, consistente en la interiorización de los receptores.

La unión de los antagonistas a estos receptores previene este mecanismo, de tal manera que su administración continuada no conlleva la pérdida de sus efectos. [14,26]

5.4.5 Antagonistas del Calcio

a) Mecanismo de Acción

Los antagonistas de calcio (bloqueadores del canal de calcio, BCC) actúan al inducir vasodilatación arterial periférica y ejercer un menor efecto diurético. También activan mecanismos de contrarregulación, dependiendo de la estimulación de renina y la formación de angiotensina (Renina angio II), teniendo efectos sobre la resistencia vascular sistémica (RVS), así como de la liberación refleja de noradrenalina. La presión

arterial activa por vía refleja los barorreceptores y aumenta el tono simpático y la actividad del sistema renina-angiotensina. Dicha estimulación adrenérgica aguda con la nifedipidina de acción corta (N) puede desencadenar isquemia del miocardio en caso de coronariopatía. En la actualidad, los únicos BCC utilizados para el tratamiento de la hipertensión son los de acción prolongada. La inhibición de la liberación de aldosterona (Aldo) evita la retención de líquidos. Además poseen un efecto sobre la vasodilatación arteriolar provocando una disminución en la resistencia vascular sistémica (RVS) y por lo tanto una disminución sobre la presión arterial (PA). Fármacos como el diltiacem (D) y verapamil (V) provocan la inhibición del nodo SA. (Fig. 14) [9,33,38]

El estado contráctil de la fibra muscular lisa de los vasos arteriales y venosos depende muy estrictamente de la penetración de Ca^{2+} y de su movilización de los depósitos endógenos. [14]

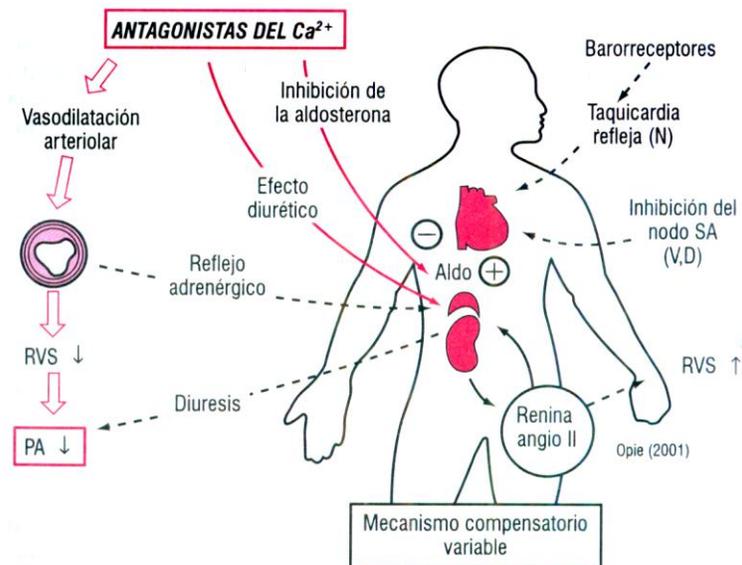


Figura 14. Mecanismo de acción de los antagonistas de Calcio. [38]

b) Eficacia Antihipertensiva

Son fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión. Son útiles en la hipertensión leve o moderada que cursa con renina baja y en la que no responde o está contraindicada la administración de diuréticos o bloqueadores. Son de elección en la hipertensión asociada a cardiopatía isquémica, encefalopatía hipertensiva, accidentes

cerebrovasculares, migraña, vasculopatías periféricas, taquicardias supraventriculares o miocardiopatía hipertrófica.

A diferencia de otros vasodilatadores, no producen retención hidrosalina, depresión, hipotensión postural o broncoconstricción, no agravan vasculopatías periféricas ni producen cambios de la esfera sexual y no alteran la tolerancia a la glucosa, los niveles plasmáticos de ácido úrico, de triglicéridos o de LDL-colesterol. Poseen propiedades antianginosas y antiarrítmicas, reducen la hipertrofia cardíaca y en tratamientos crónicos, ejercen un efecto protector de las lesiones titulares cardíacas, cerebrales y renales, posiblemente por inhibir la acumulación patológica de Ca^{2+} intracelular. [14,27]

4.6.6 Agonistas α_2 Centrales

El principal fármaco representante de este grupo es la metildopa, que es un profármaco 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 α -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 α -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 α -metilnoradrenalina actúa en el cerebro para inhibir los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico y ese efecto central constituye la principal causa de su efecto antihipertensivo. [27]

a) Mecanismo de Acción

Los receptores adrenérgicos α_2 son miembros de una familia de receptores asociados a la proteína G. de manera normal el mecanismo de acción se lleva a cabo mediante la activación, una proteína heterotrimérica G, llamada G_i inactiva a la adenilil ciclasa, que a su vez produce una disminución del segundo mensajero intracelular AMPc lo que conlleva

una respuesta celular (vaso constricción). Los agonistas α centrales actúan como agonistas de los receptores α -2, inhibiendo el mecanismo de acción. . El principal efecto hemodinámico que producen es una disminución de la resistencia vascular periférica y del gasto cardiaco.(Fig.15) [34,37]

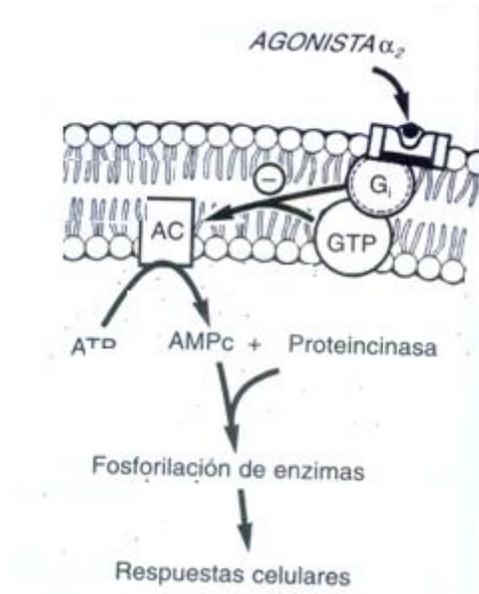


Figura 15. Mecanismo de acción de los agonistas α_2 . [27]

b) Eficacia Antihipertensiva

La metildopa reduce la resistencia vascular sin causar gran cambio del gasto o 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 α centrales provocan una disminución en la calidad de vida del paciente y por ello se ha limitado su utilidad. Debido a su seguridad, siendo medicamentos de primera elección en el tratamiento de hipertensión arterial asociada al embarazo. [2,26]

4.6.7 Vasodilatadores Periféricos

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:

a) 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.

b) 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. [2,23,27]

5. DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

El desarrollo de nuevos fármacos sintetizados en el laboratorio de Química Medicinal en la Unidad de Posgrado de la FES Cuautitlán, se basa en el uso de compuestos derivados de la changrolina, que a finales de los años 70's un grupo de investigadores de la República China examinaba las propiedades de derivados de la febrifugina contra la malaria y notaron que un compuesto en prueba, la changrolina poseía una acción antiarrítmica efectiva por lo que decidieron dividir en tres regiones a la molécula de dicho agente. La primera de ellas es una porción aromática denominada químicamente 2,6-bis(1-metil-1-il-pirrolidin)fenol, la segunda porción en donde existe un enlace entre la región 1 y 3 resulta ser una región heteroaromática, la cual consiste en una molécula de quinazolina.

La región 1 es en la que se observa la actividad antiarrítmica, así mismo se observó que en la región 2 y 3 podían ser reemplazadas por una gran variedad de heterociclos y otros sustituyentes no cíclicos. (Fig.16)

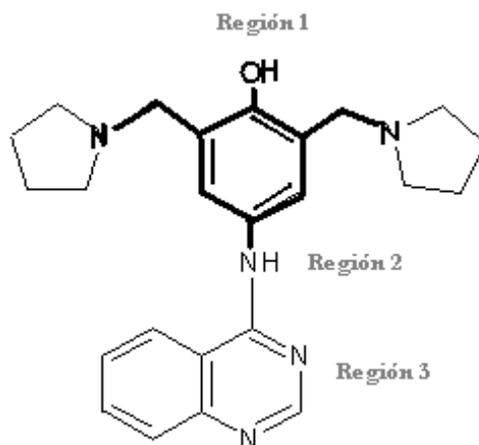


Figura 16. Molécula de la Changrolina, dividido en tres regiones importantes. [1]

Años después los mismos investigadores iniciaron el estudio de la relación estructura química-actividad biológica, la cual consistía en cambiar los sustituyentes de la región 2 y 3, encontrando que los anillos pirrolidínicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos, como la morfolina, tiomorfolina y piperidina. [1,11]

La importancia de trabajos de investigación sobre este tipo de compuestos antihipertensivos que sean elaborados y patentados en México es que serán probados en su población por lo que tanto factores ambientales, genéticos, fisiológicos, sociales, no serán causantes de alteraciones en la biodisponibilidad y mecanismo de acción del fármaco y también el bajo costo y fácil acceso para la población.

5.1 Compuestos LQM

El grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal ubicado en la Unidad de posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 a cargo del Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano, retomó la investigación de estos compuestos derivados de la molécula de la changrolina (Fig.16) y la relación con un efecto antihipertensivo de la molécula al cambiar los sustituyentes de la región 2 y 3, encontrando que los anillos pirrolidínicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos, como la morfolína, tiomorfolína y piperidína.

La reacción química para la síntesis de los compuestos se da entre un fenol sustituido formaldehído y una molécula de morfolína, tiomorfolína o piperidína (Fig. 17), obteniendo así una serie de compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos, piperidínicos con clave LQM, a los cuales se estudió su actividad biológica dentro del laboratorio de farmacología del Miocardio, a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, de la misma instancia académica, encontrándose que estos compuestos mostraban una actividad antihipertensiva mediante el modelo de rata consiente. Como etapa final de la evaluación de la eficacia antihipertensiva se determinó el Área Bajo la Curva (ABC) de toda la serie de los compuestos LQM (ver Tabla 3, 4 y 5) en comparación de dos fármacos antihipertensivos de referencia: Captopril y Losartán (ver Tabla 2). Pudiendo así determinar el porcentaje del efecto sobre la PS, PD y FC. (ver Tabla 6 y 7)

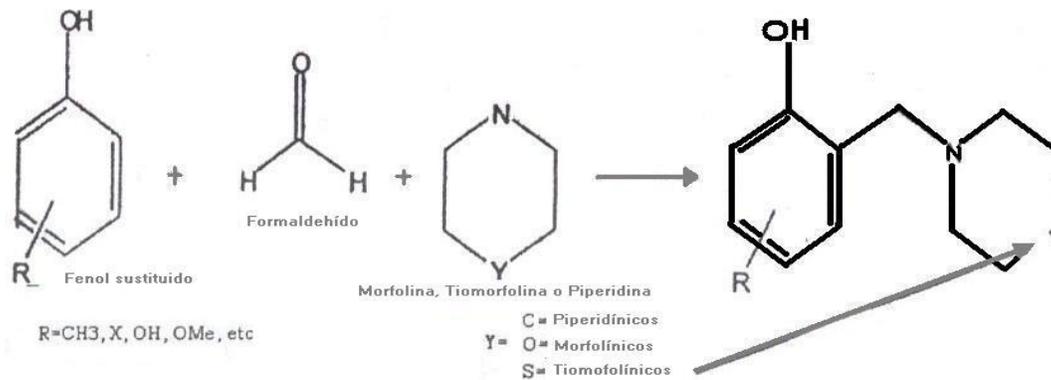


Figura 17. Reacción Química de Síntesis de la serie de compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos.

5.2 Fármacos Antihipertensivos de Referencia (Captopril y Losartán)

Captopril

En 1948, el investigador brasileño Mauricio Rocha descubrió que el veneno de esta víbora -que habita en el sur y centro del Brasil- poseía ciertas propiedades que podían actuar contra la hipertensión. Así, el veneno libera un péptido (una molécula formada por dos o más aminoácidos) que inhibe la acción de una enzima responsable de la presión arterial. En 1970, Squibb se interesa por las investigaciones de Rocha y sintetiza las moléculas responsables de la acción inhibitoria que se encontraban en el veneno. Seis años más tarde nace el Captopril, uno de los fármacos contra la hipertensión más relevantes de los últimos años. Fue la primera molécula que sintetizada por variación estructural a partir de la molécula original de angiotensina I y del receptor de la ECA, lo que permitió iniciar los estudios de variación estructural en otras moléculas con sus receptores correspondientes, lo que se vio mejorado tras la incorporación de la cristalografía por difracción de rayos X.

El Captopril bloquea la conversión de angiotensina I a angiotensina II en el pulmón. Esta disminución plasmática de angiotensina II causa vasodilatación, generalmente sin reflejo de taquicardia o gasto cardíaco. Muchos órganos contienen enzima convertidora tales como corazón, vasos sanguíneos y riñones, por lo tanto la inhibición de la producción local de angiotensina II es importante. Incrementan la concentración plasmática de cininas y prostaglandinas así como la repercusión de sus efectos adversos.

a) *Ventajas:*

Alta eficacia.

Sin taquifilaxia o cambios hemodinámicos reflejos.

Retarda la progresión de la enfermedad renal.

Mejora la remodelación miocárdica posterior al infarto miocárdico.

b) *Desventajas:*

Contraindicado en pacientes con estenosis renal bilateral.

Incremento de potasio plasmático por reducción de la secreción de aldosterona.

Reacciones alérgicas (dermatológicas, angioedema y trastornos hematológicos).

Tos no productiva.

Disminuye presión de perfusión coronaria; en ejercicio puede exacerbar isquemia.

Contraindicado en embarazo (segundo y tercer trimestre).

Losartán

Es el primer miembro de una nueva familia de antihipertensivos orales denominada antagonistas de los receptores de angiotensina II. Tanto el Losartán como su metabolito activo son antagonistas selectivos del receptor AT1. En comparación con el Captopril (fármaco que bloquea la enzima de conversión de la angiotensina) el Losartán produce menos efectos adversos como tos, rash o alteraciones del gusto. Como al iniciarse un tratamiento la mayor parte de los receptores AT1 están saturados, la curva dosis-respuesta del Losartán no es lineal. Los mayores efectos antihipertensivos se consiguen cuando se asocia un diurético. El Losartán tiene, adicionalmente, un modesto efecto uricosúrico.

Mientras que los inhibidores de la enzima de conversión (ECA) bloquean la síntesis de la angiotensina II a partir de la angiotensina I, el Losartán impide que la angiotensina II formada pueda interaccionar con su receptor endógeno. El metabolito activo es 10-40 veces más potente que el mismo Losartán como ligando de los receptores AT1, siendo el principal responsable de los efectos farmacológicos. Una vez unidos al receptor, ni el Losartán, ni su metabolito, muestran actividad agonista.

a) *Ventajas:*

Los efectos benéficos de los inhibidores de la ECA,

Al no inhibir la ECA, enzima degradante de la bradiquinina, Losartán no produce tos.

Es un medicamento en general bien tolerado, aunque ocasionalmente puede observarse un leve aumento del potasio sérico.

Su administración es una toma diaria y su efecto se mantiene 24 horas.

b) Desventajas:

Comparten con los IECA aquellos efectos adversos derivados de la disminución de los niveles de hipertensión, y carecen de aquéllos derivados del acumulo de la bradiquinina.

6. JUSTIFICACIÓN

La Hipertensión Arterial considerada como una enfermedad cosmopolita que afecta mundialmente a 691 millones de personas conlleva a estudios sobre el desarrollo de nuevos Fármacos Antihipertensivos que sean patentados y elaborados en México, con esto la población se vera beneficiada, al adquirirlos fácilmente por poseer un costo menor y un efecto antihipertensivo más eficaz. Además, deberán realizarse estudios clínicos en la población mexicana descartando así variaciones causantes por factores fisiológicos, genéticos, ambientales, sociales, etc; en comparación de los que existen en el mercado desarrollados por Laboratorios Farmacéuticos Transnacionales.

7. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto antihipertensivo registrado mediante los cambios en la presión arterial sistólica (PS), presión arterial diastólica (PD) y frecuencia cardiaca (FC) de la serie de compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos en base al ABC para así poder analizar y seleccionar los compuestos con mayor eficacia y mayor efecto que el Captopril y Losartán.

8. OBJETIVOS PARTICULARES

- Utilizar una plantilla en Excel para determinar el ABC de los efectos de los diferentes compuestos en la PS, PD y FC.
- Realizar las graficas de la PS, PD y FC vs Tiempo del efecto de los diferentes compuestos.
- Comparar la eficacia de los compuestos de la serie de antihipertensivos LQM con los controles positivos Captopril y Losartán.
- Proponer los compuestos con mayor eficacia para una posterior realización de los estudios farmacodinámicos correspondientes.

9. HIPÓTESIS

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se ha promovido el diseño y desarrollo de una serie de compuestos monomorfolínicos, monotiomorfolínicos, ditiomorfolínicos, tritiomorfolínicos, monopiperidínicos y dipiperidínicos derivados de la changrolina que pueden producir efecto antihipertensivo, por lo que al evaluarlos mediante el análisis de su Área Bajo la Curva (ABC) en comparación con dos fármacos de referencia (Captopril y Losartán) se evaluará la actividad antihipertensiva y la eficacia de los compuestos.

10. METODOLOGÍA

- Para la determinación de los niveles de la PS, PD y FC de los compuestos de la serie LQM se trabajó con lotes de 5 ratas hipertensas espontáneas (SHR) donadas por el bioterio del CINVESTAV-IPN sede sur, cuyas características son las siguientes:
 - Ratas hipertensas modificadas genéticamente.
 - Edad: 9 meses
 - Género: Machos
 - Promedio de PS 140-180 mmHg
 - Promedio de PD 90-110 mmHg
- Toma de lecturas de la PS basal, PD basal y FC basal de las ratas.
- Administración del compuesto antihipertensivo (compuestos LQM, Captopril o Losartán) por vía oral en una dosis de 1mg/Kg y toma de lecturas de la PS, PD y FC.
- La toma de lecturas se realizó cada 10 minutos por un lapso de dos horas y se llevó a cabo mediante el equipo SPAM (el cual fue elaborado en el Instituto Nacional de Cardiología por el M.V.Z. Pedro Flores), que con ayuda del software SIERVART 1 se realizó las curvas temporales: PS, PD o FC versus tiempo.
- Para la realización de este trabajo se realizó la recopilación de dicho datos, publicados en el López Jiménez Nancy Ivonne, Hernández Cruz Alicia. 2008 y Díaz García Guadalupe, Tlapalamatl García Noemí. 2008.
- Organización de los datos para los 33 compuestos reportados (LQM-324, 329, 341, 352, 337, 328, 336, 343, 345, 353, 401, 342, 339, 335, 323, 306, 305, 304, 307, 312, 313, 328, 314, 321, 310, 319, 322, 301, 309,320, 318, 302, 308) mediante la utilización de una plantilla de Excel elaborada por la *Dra. Rosa Ventura Martínez* (Facultad de Medicina-UNAM) para el cálculo del Error Estándar (EE) y del Área Bajo la Curva (ABC) basado en la regla de los trapecoides en relación a un lote de 5 ratas y para 3 parámetros; PS, PD, y FC.
- Realización de gráficas del Curso temporal de la PS, PD y FC versus tiempo, en base al ABC para los diferentes compuestos Morfolínicos, Piperidínicos y Tiomorfolínicos de la serie LQM (ver de la Fig.18 a la Fig34).
- Elaboración de tablas con los resúmenes de los datos de las ABC, EE y DE de cada uno de los parámetros y según la clasificación de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos (ver de la Tabla 3 a la Tabla 5).

- Comparación del efecto de los Fármacos de Referencia (Captopril y Losartán) mediante la evaluación de un análisis estadístico de un ANOVA de una vía seguida de una Dunnet, con ayuda del programa Graph Pad Stat (ver Fig.35 y Fig.36).

11. RESULTADOS

Se trabajo con un conjunto de datos de los 33 compuestos de la serie LQM que fueron clasificados de acuerdo a su estructura química en Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos (Tabla 1). Determinando el ABC y EE para cada uno de los compuestos de la serie LQM y de los controles positivos en relación a la PS, PD y FC de cada uno de ellos (Tabla 2, 3, 4 y 5).

La eficacia antihipertensiva de estos compuestos se determino mediante la comparación con los dos controles positivos y con base al ABC determinando así el porcentaje de eficacia de cada uno de los compuestos de la serie LQM (Tabla 6 y 7).

Se realizo un análisis estadístico mediante un ANOVA de una vía seguida de una Dunnet para saber si el efecto de la serie de los compuestos LQM era significativo en comparación con los controles positivos; Captopril y Losartán (Tabla 2).

Tabla 1. Listado de los 33 compuestos antihipertensivos de la serie LQM de acuerdo a su clasificación química.

MORFOLÍNICOS		TIOMORFOLÍNICOS		PIPERIDÍNICOS	
LQM	COMPUESTO	LQM	COMPUESTO	LQM	COMPUESTO
304	monomorfolínico	318	monotiomorfolínico	336	monopiperidínico
308	monomorfolínico	324	monotiomorfolínico	344	monopiperidínico
301	dimorfolínico	328	monotiomorfolínico	335	dipiperidínico
302	dimorfolínico	339	monotiomorfolínico	345	dipiperidínico
305	dimorfolínico	319	ditiomorfolínico		
306	dimorfolínico	320	ditiomorfolínico		
307	dimorfolínico	322	ditiomorfolínico		
309	dimorfolínico	323	ditiomorfolínico		
310	dimorfolínico	329	ditiomorfolínico		
312	dimorfolínico	337	ditiomorfolínico		
313	dimorfolínico	343	ditiomorfolínico		
314	dimorfolínico	401	ditiomorfolínico		
341	dimorfolínico	321	tritiomorfolínico		
342	dimorfolínico				
352	dimorfolínico				
353	dimorfolínico				

COMPUESTOS MORFOLÍNICOS

• Monomorfolínicos

En la figura 18 se puede observar que el compuesto que produce un mayor efecto antihipertensivo en relación con los controles positivos sobre presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca es el LQM 304 con un efecto casi inmediato manteniéndose hasta el final del registro.

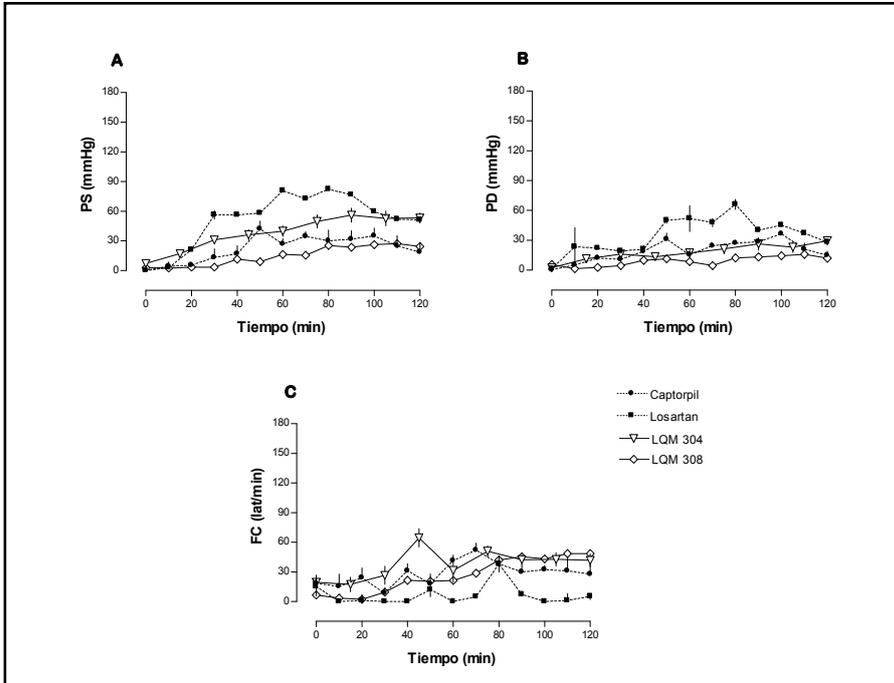


Figura 18. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos monomorfolínicos LQM 304, LQM 308 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

• Dimorfolínicos

En la figura 19 se puede observar que el compuesto que produce un mayor efecto antihipertensivo en relación con los controles positivos sobre presión sistólica y diastólica y frecuencia cardiaca es el LQM 301 con un efecto inmediato y manteniéndose hasta el final del registro.

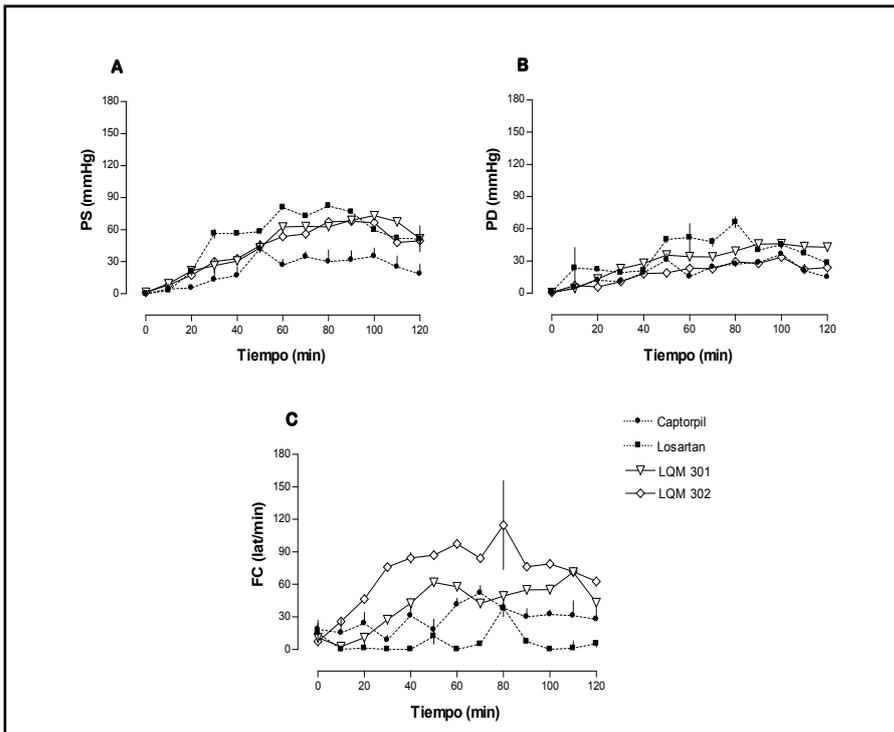


Figura 19. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos dimorfolínicos LQM 301, LQM 302 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

En la figura 20 se puede observar que los compuestos LQM 305 y 306 no producen un efecto significativo sobre presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca en relación con los controles positivos.

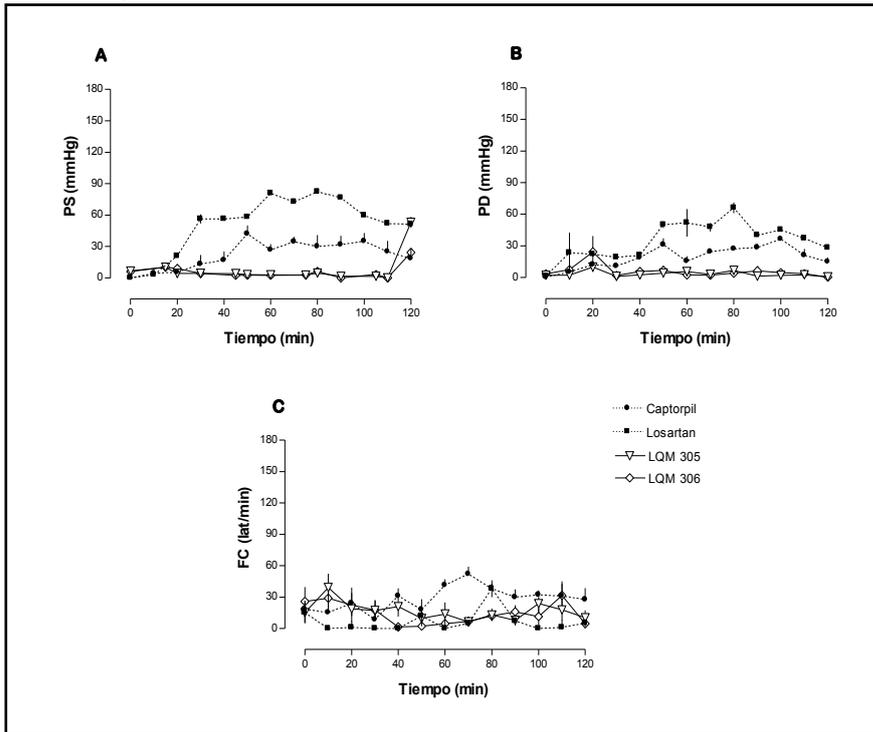


Figura 20. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos dimorfolínicos LQM 305, LQM 306 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

En la figura 21 se puede observar que el compuesto que produce un mayor efecto antihipertensivo en relación con los controles positivos sobre presión sistólica y diastólica es el LQM 307 con un efecto inmediato y manteniéndose hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca el efecto es muy significativo en el LQM 307 pero tiende a disminuir al final del registro.

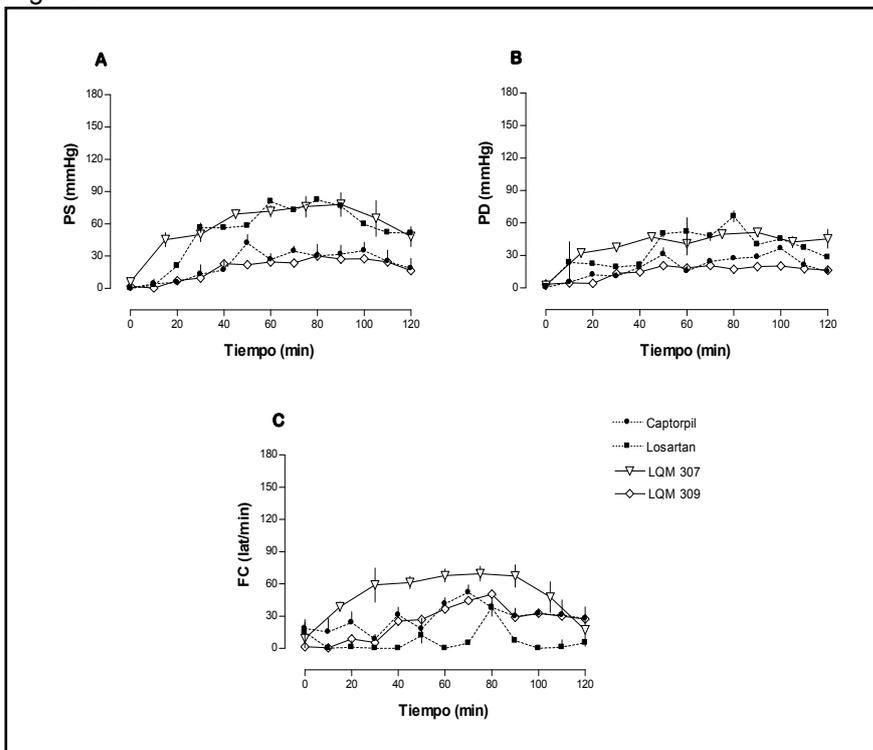


Figura 21. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Dimorfolínicos LQM 307, LQM 309 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

En la figura 22 se puede observar que el compuesto que produce un mayor efecto antihipertensivo en relación con los controles positivos sobre presión sistólica es el LQM 312 con un efecto inmediato y manteniéndose hasta el final del registro, sobre la presión diastólica presenta mucha variabilidad entre cada medición. En cuanto a la frecuencia cardiaca el efecto más significativo es el del LQM 310 pero presenta muchas fluctuaciones durante todo el registro.

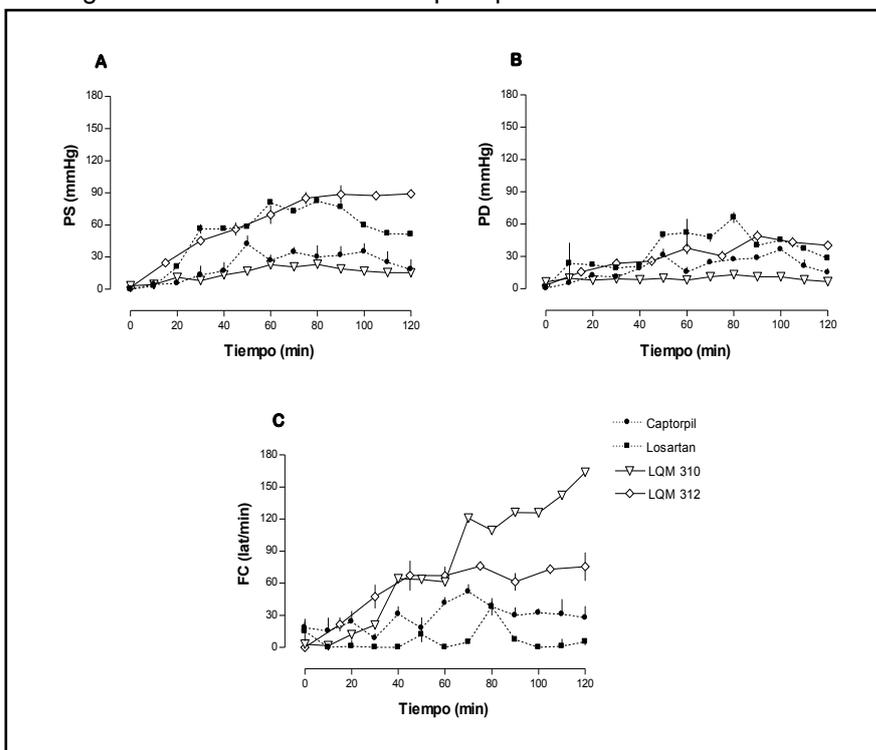


Figura 22. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Dimorfolínicos LQM 310, LQM 312 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

En la figura 23 se puede observar que el compuesto que produce el mayor efecto antihipertensivo en relación con los controles positivos sobre presión sistólica y diastólica y frecuencia cardiaca es el LQM 313 con un efecto inmediato y manteniéndose hasta el final del registro.

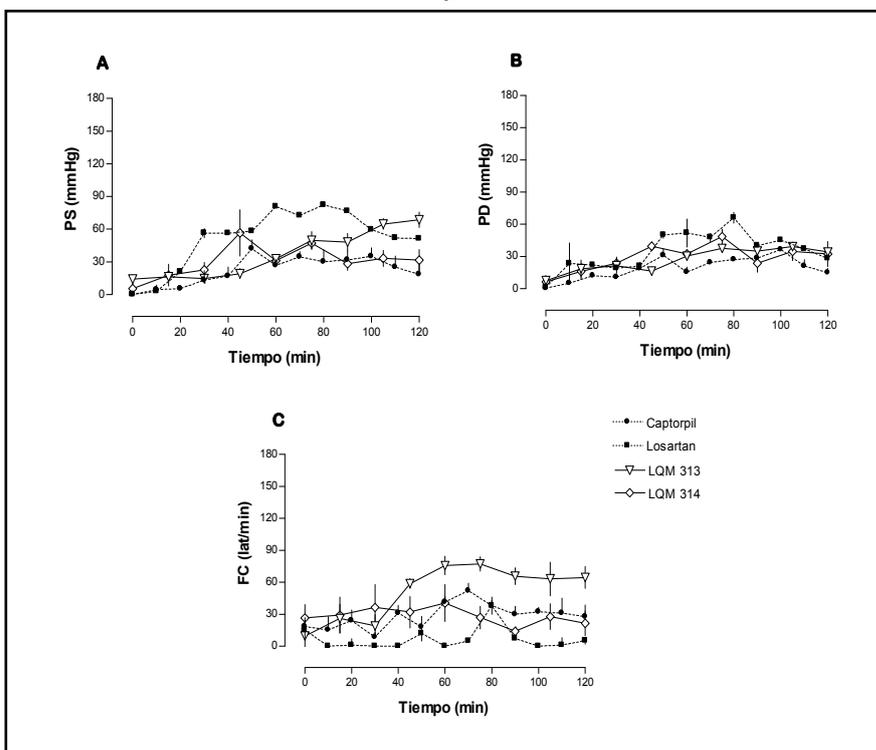


Figura 23. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Dimorfolínicos LQM 313, LQM 314 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

Los compuestos LQM 341 y 342 (figura 24) y LQM 352 y 353 (figura 25) no producen un efecto significativo sobre presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca en relación con los controles positivos.

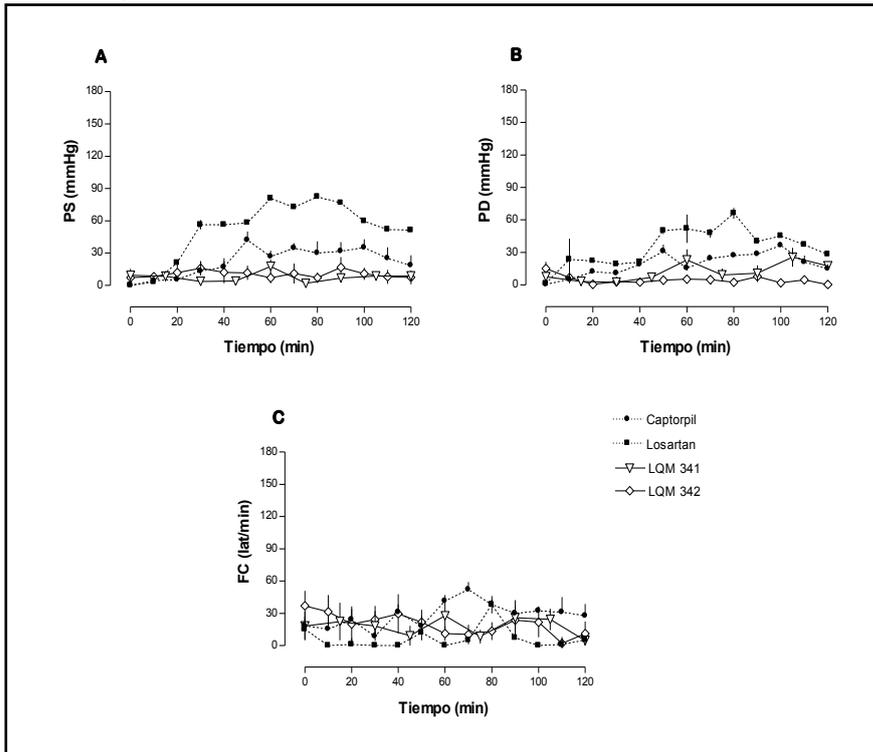


Figura 24. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Dimorfolínicos LQM 341, LQM 342 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

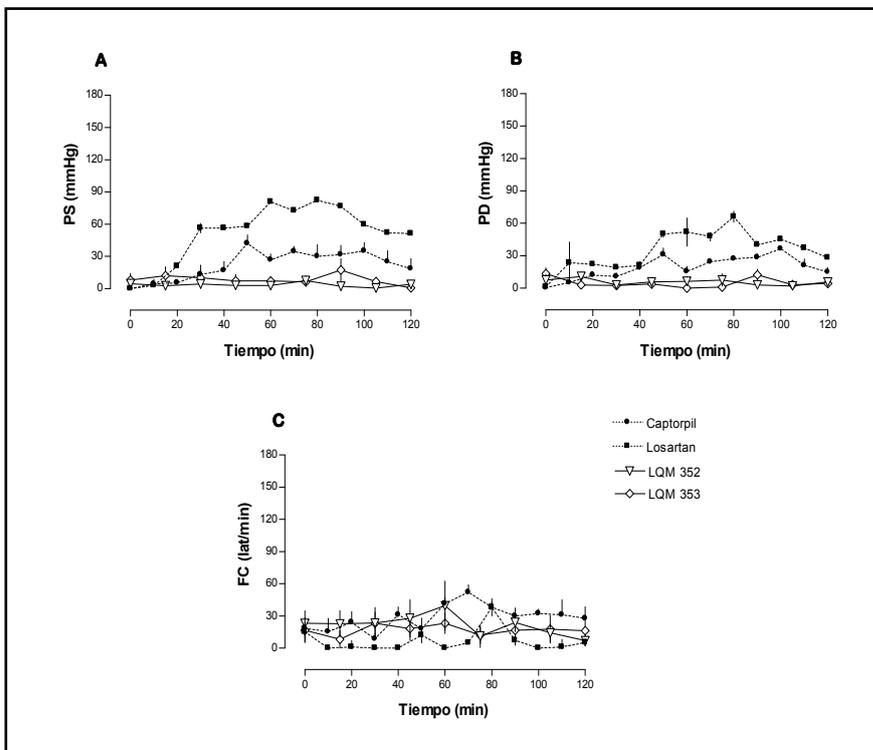


Figura 25. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Dimorfolínicos LQM 352, LQM 353 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

COMPUESTOS TIOMORFOLÍNICOS

• Monotiomorfolínicos

En la figura 26 se puede observar que el compuesto que produce el mayor efecto antihipertensivo en relación con los controles positivos sobre presión sistólica y diastólica es el LQM 318 con un efecto inmediato y manteniéndose hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca el mayor efecto lo produce el LQM 318 pero no permanece constante.

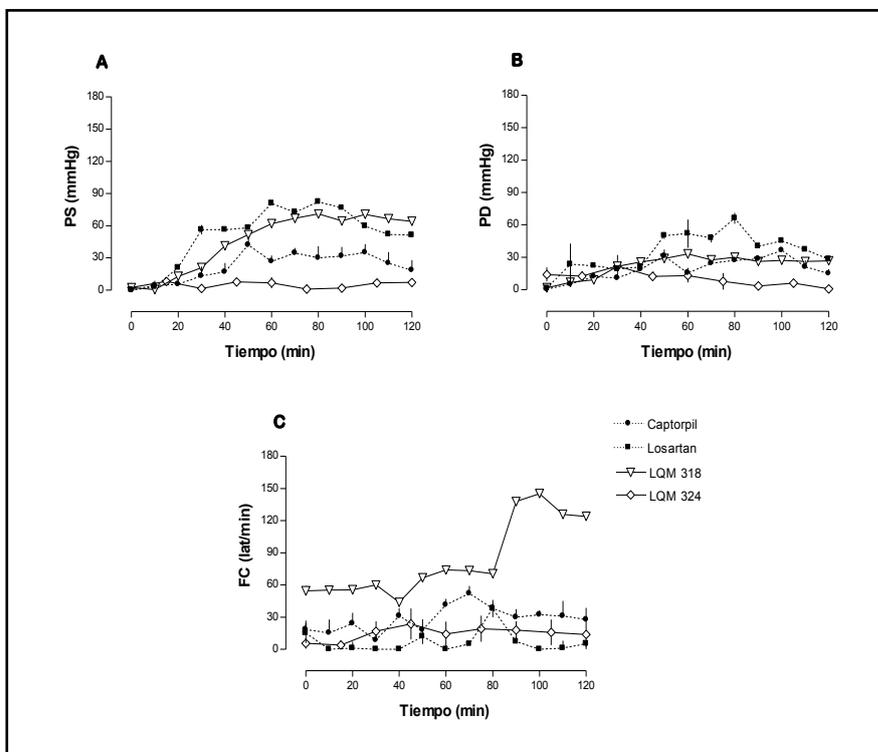


Figura 26. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Monotiomorfolínicos LQM 318, LQM 324 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm$ EE de 5 animales.

En la figura 27 se puede observar que los compuestos LQM 328 y 329 no producen un efecto significativo sobre presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca en relación con los controles positivos.

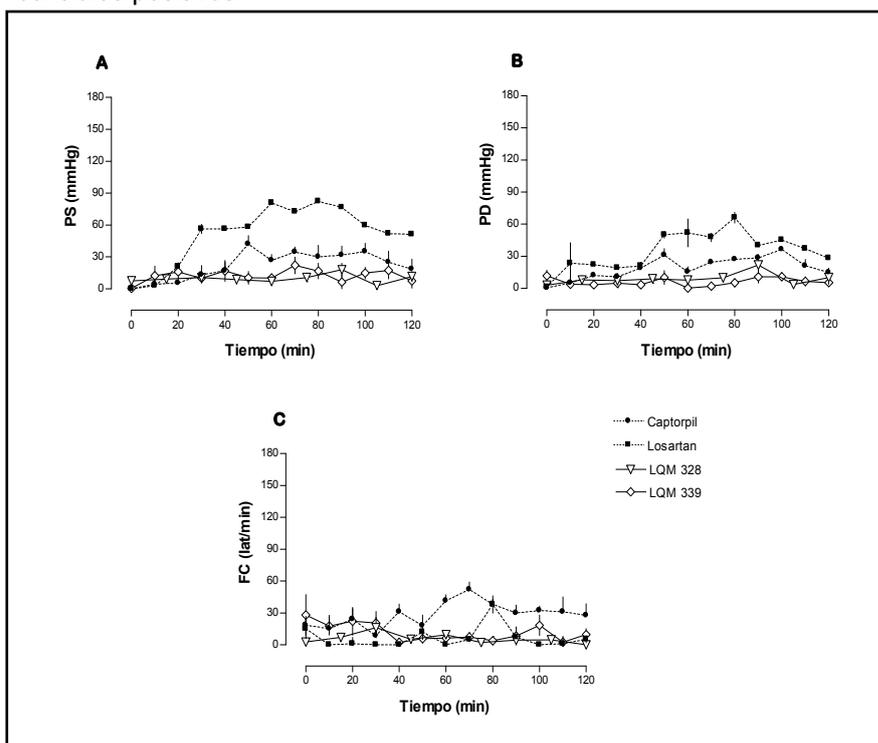


Figura 27. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Monotiomorfolínicos LQM 328, LQM 339 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm$ EE de 5 animales.

• **Ditiomorfolínicos**

En la figura 28 se puede observar que el compuesto que produce el mayor efecto en relación con los controles positivos sobre presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca es el LQM 319 con un efecto inmediato aunque presenta fluctuaciones durante el registro.

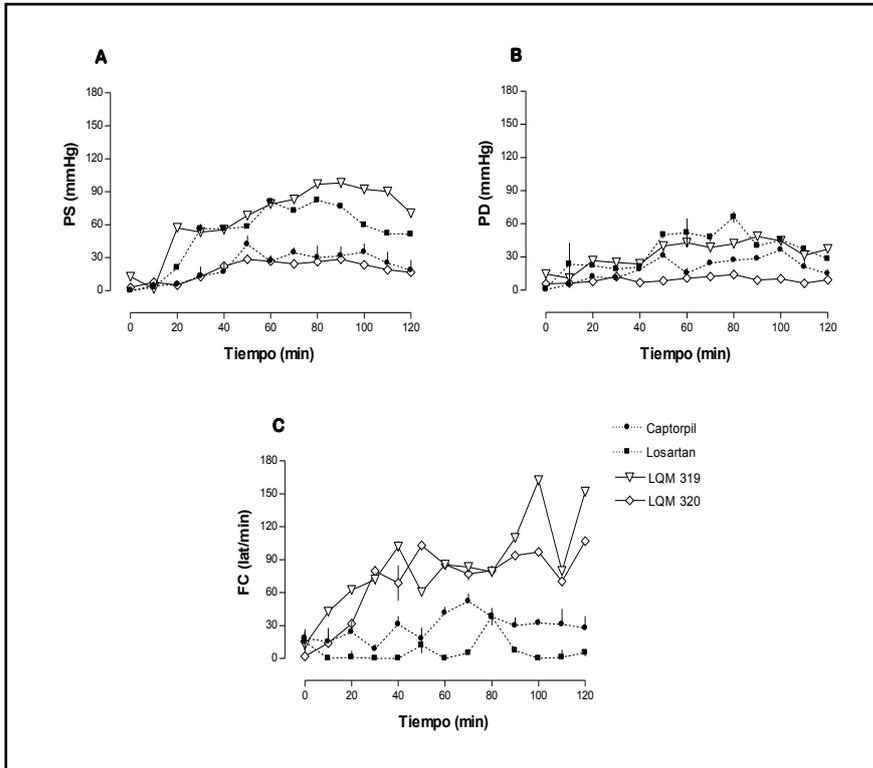


Figura 28. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Ditiomorfolínicos LQM 319, LQM 320 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

En la figura 29 se puede observar que el compuesto que produce un mayor efecto antihipertensivo en relación con los controles positivos sobre presión sistólica y diastólica es el LQM 322 con un efecto inmediato y manteniéndose hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca el mayor efecto lo produce el LQM 322 pero no permanece constante.

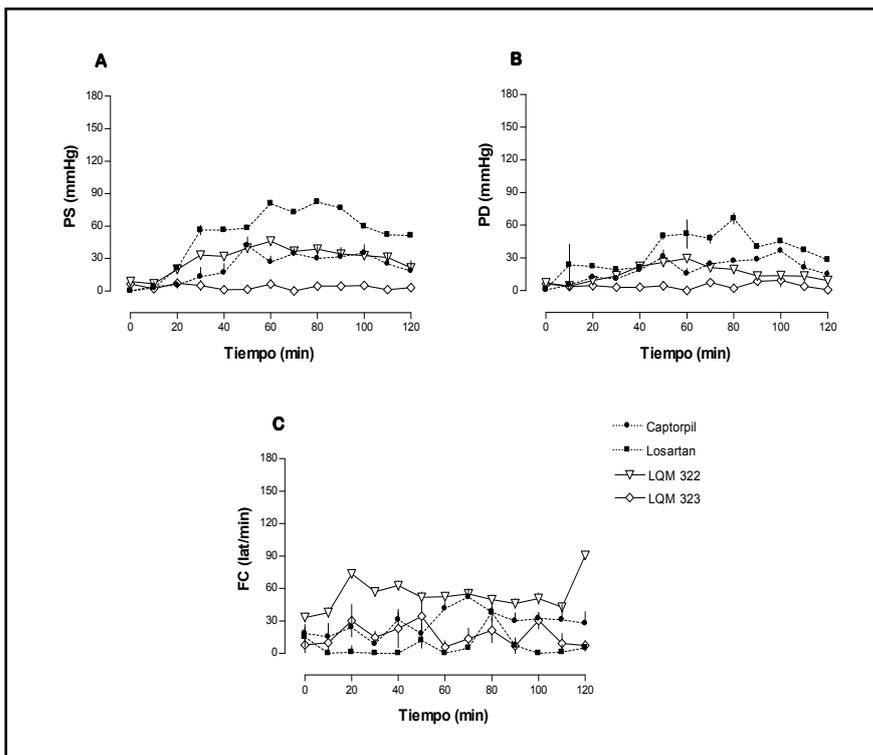


Figura 29. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Ditiomorfolínicos LQM 322, LQM 323 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

En la figura 30 se

puede observar que no se produce un efecto antihipertensivo significativo en relación con los controles positivos sobre presión sistólica y diastólica para el LQM 329 y 337. En cuanto a la frecuencia cardiaca el mayor efecto lo presenta el LQM 329 pero con muchas fluctuaciones durante el registro.

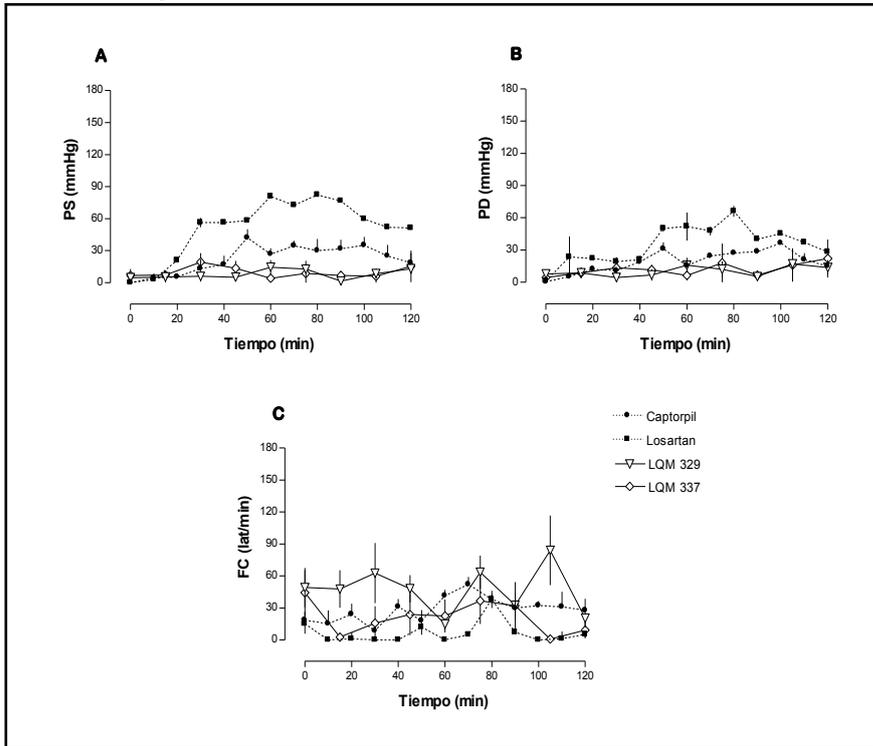


Figura 30. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Ditiomorfolínicos LQM 329, LQM 337 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

En la figura 31 se puede observar que los compuestos LQM 343 y 401 no producen un efecto significativo sobre presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca en relación con los controles positivos.

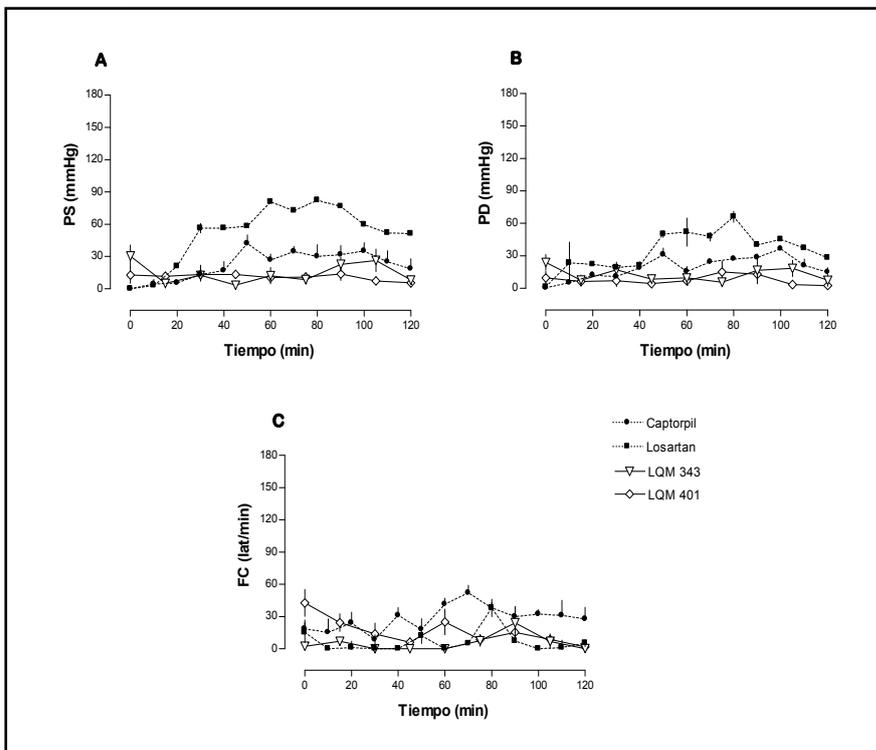


Figura 31. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Ditiomorfolínicos LQM 343, LQM 401 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

- **Tritiomorfolínicos**

En la figura 32 se puede observar que el compuesto LQM 321 no produce un efecto significativo sobre presión sistólica, presión diastólica en relación con los controles positivos. En cuanto a la frecuencia cardiaca produce un efecto significativo pero no es constante.

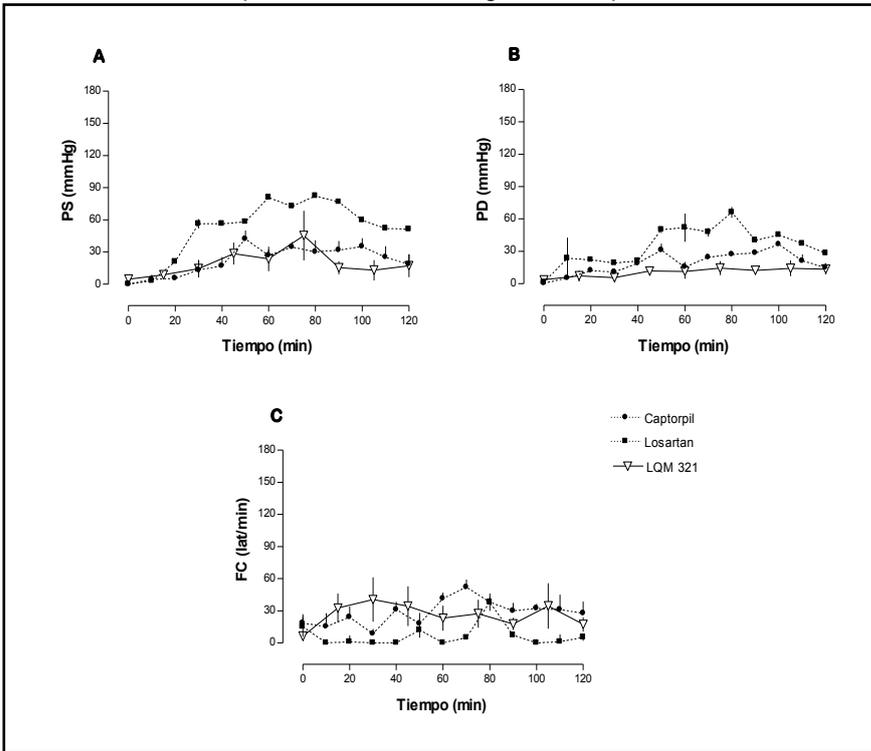


Figura 32 Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) del compuesto Tritiomorfolínico LQM 321 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

COMPUESTOS PIPERÍDICOS

- **Monopiperidínicos**

En la figura 33 se puede observar que los compuestos LQM 336 y 344 no producen un efecto significativo sobre presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca en relación con los controles positivos.

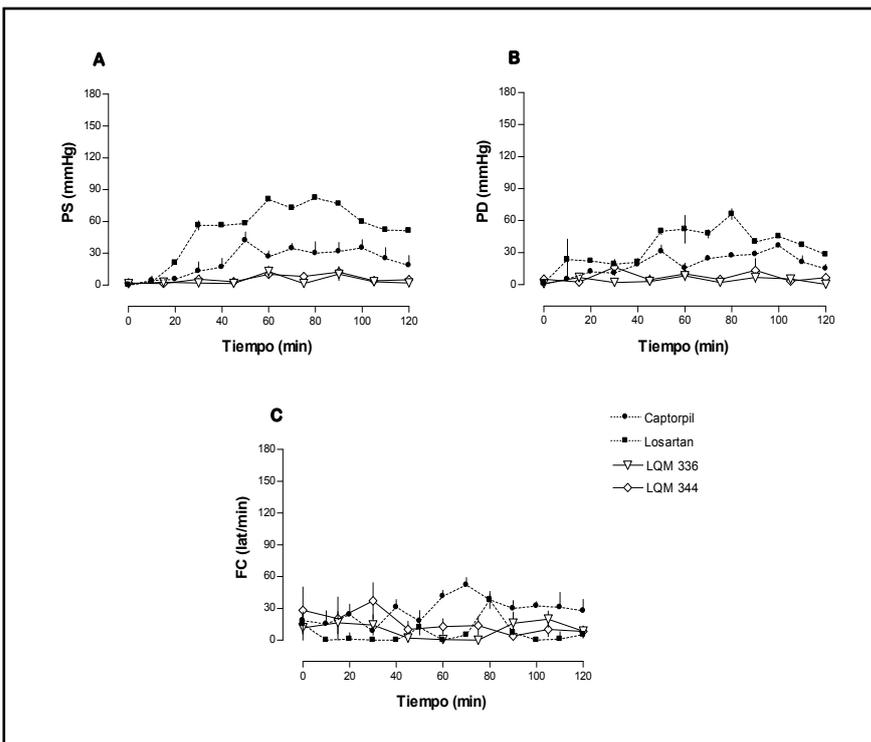


Figura 33. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Monopiperidínicos LQM 336, LQM 344 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

- Dipiperidínicos**

En la figura 34 se puede observar que los compuestos LQM 335 y 345 no producen un efecto significativo sobre presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardíaca en relación con los controles positivos.

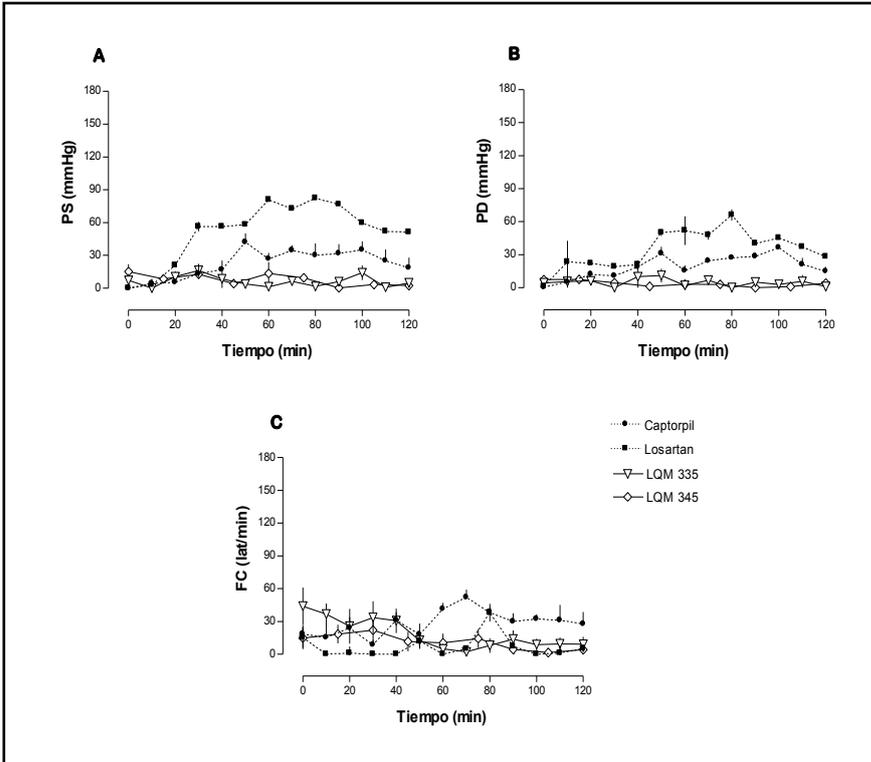


Figura 34. Cursos Temporales de la PS (A), PD (B) y FC (C) de los compuestos Dipiperidínicos LQM 335, LQM 345 y controles positivos (Captopril y Losartán). Cada punto representa $\bar{X} \pm EE$ de 5 animales.

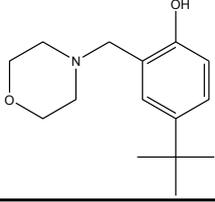
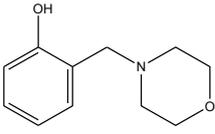
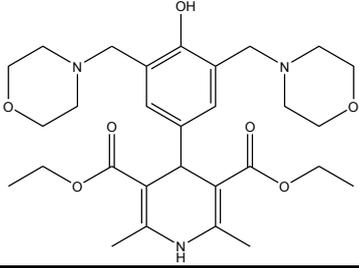
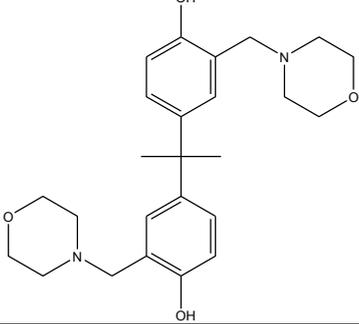
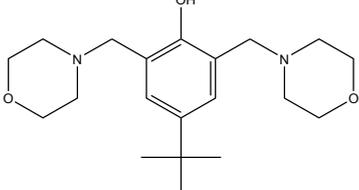
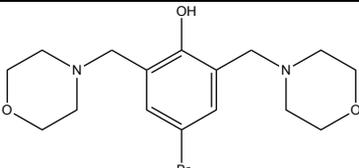
FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS DE REFERENCIA

Tabla 2. Estructura Química y ABC de la PS, PD y FC \pm EE de los Controles Positivos (Captopril y Losartán)

COMPUESTO		ESTRUCTURA	ABC PS	ABC PD	ABC FC
CONTROLES	Captopril	<chem>CC(C(=O)N1CCCC1)C(CS)C(=O)O</chem>	2371.50 ± 639.05	1987.50 ± 140.48	3302-58 ± 704.47
	Losartán	<chem>CCCCC1=NC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N4=CC=CC=C4O)N=C(Cl)C5=CC=CC=C5</chem>	5835.45 ± 68.76	4040.10 ± 101.64	678.72 ± 175.85

ABC DE LOS COMPUESTOS DE LA SERIE LQM

Tabla 3. Clasificación, Estructura Química y ABC de la PS, PD y FC + EE de los compuestos Morfolínicos.

	LQM	ESTRUCTURA	ABC PS	ABC PD	ABC FC
MONOMORFOLINICOS	304		4698.45 <u>±549.06</u>	2178.0 <u>±317.95</u>	4605.0 <u>±727.35</u>
	308		1563.41 <u>±32.13</u>	856.53 <u>±29.09</u>	2902.10 <u>±205.94</u>
DIMORFOLINICOS	301		5125.45 <u>±325.63</u>	3476.77 <u>±23.30</u>	4434.14 <u>±110.98</u>
	302		4804.23 <u>±88.88</u>	2127.68 <u>±92.75</u>	8298.10 <u>±108.47</u>
	305		511.20 <u>±102.18</u>	424.30 <u>±132.77</u>	2024.22 <u>±346.89</u>
	306		555.10 <u>±121.84</u>	714.50 <u>±121.49</u>	1720.56 <u>±231.58</u>

Continuación de la Tabla 3.

	LQM	ESTRUCTURA	ABC PS	ABC PD	ABC FC
DIMORFOLINICOS	307		7240.50 ±955.34	4867.50 ±128.55	6375.00 ±879.82
	309		2002.86 ±52.64	1809.44 ±30.41	3074.76 ±53.21
	310		1797.33 ±46.74	1056.88 ±18.51	9972.81 ±64.03
	312		7523.50 ±486.09	3700.80 ±398.38	6779.80 ±747.61
	313		4308.00 ±488.85	3292.50 ±342.87	6343.50 ±636.81
	314		3832.50 ±749.63	3576.00 ±433.74	3466.50 ±1476.05
	341		910.20 ±226.50	1414.50 ±311.73	2220.14 ±828.99
	342		1287.50 ±682.75	521.84 ±127.95	2345.18 ±1136.40

Continuación de la Tabla 3.

	LQM	ESTRUCTURA	ABC PS	ABC PD	ABC FC
DIMORFOLINICOS	352		419.85 ±88.69	685.50 ±233.62	2678.00 ±1092.30
	353		1075.80 ±525.09	525.75 ±212.14	2043.35 ±436.49

Tabla 4. Clasificación, Estructura Química y ABC de la PS, PD y FC ± EE de los compuestos Tiomorfolínicos.

	LQM	ESTRUCUTURA	ABC PS	ABC PD	ABC FC
MONOTIOMORFOLINICOS	318		5521.32 ±106.25	2756.04 ±48.02	9132.82 ±171.37
	324		585.90 ±54.61	1264.50 ±495.12	1831.83 ±693.49
	328		1158.15 ±184.69	1113.57 ±257.76	763.88 ±233.64
	339		1578.56 ±503.58	700.99 ±206.90	1352.13 ±272.18

Continuación de la Tabla 4.

LQM	ESTRUCTURA	ABC PS	ABC PD	ABC FC
DITIOMORFOLINICOS	319 	7475.06 <u>+40.84</u>	3850.60 <u>+14.02</u>	10601.62 <u>+98.30</u>
	320 	2201.02 <u>+83.92</u>	1169.08 <u>+45.00</u>	8826.68 <u>+291.58</u>
	322 	3461.50 <u>+29.65</u>	1941.73 <u>+10.35</u>	7435.64 <u>+142.55</u>
	323 	448.60 <u>+118.10</u>	541.30 <u>+101.31</u>	2075.51 <u>+444.66</u>
	329 	949.50 <u>+499.07</u>	1215.60 <u>+359.80</u>	5830.35 <u>+1242.74</u>
	337 	1159.20 <u>+522.18</u>	1417.20 <u>+802.40</u>	2427.62 <u>+1292.41</u>
	343 	1659.45 <u>+437.31</u>	1486.35 <u>+358.53</u>	709.89 <u>+303.18</u>

Continuación de la Tabla 4.

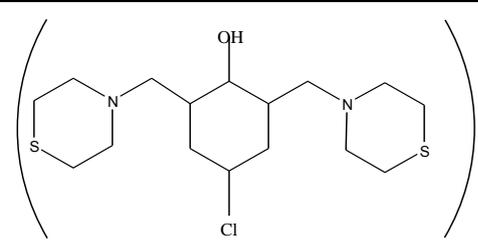
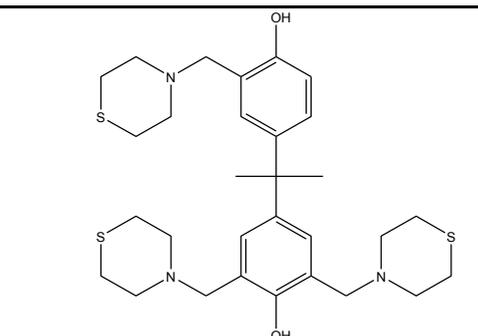
	LQM	ESTRUCTURA	ABC PS	ABC PD	ABC FC
	401		1355.55 ±274.09	934.50 ±251.92	1871.79 ±420.05
TRITOMORFOLINICOS	321		2406.00 ±702.16	1284.00 ±185.85	3337.50 ±1289.12

Tabla 5. Clasificación, Estructura Química y ABC de la PS, PD y FC ± EE de los compuestos Piperidínicos.

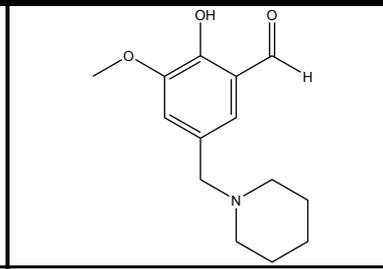
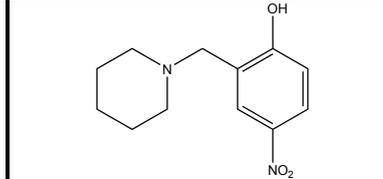
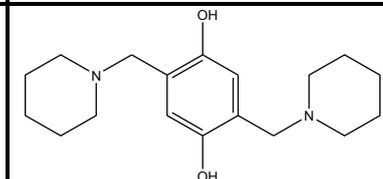
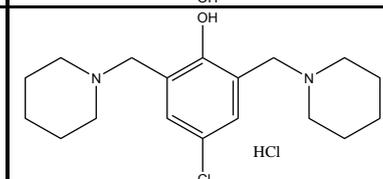
	LQM	ESTRUCTURA	ABC PS	ABC PD	ABC FC
MONOPIPERIDINICOS	336		541.20 ±186.81	524.25 ±155.80	1200.06 ±287.59
	344		738.90 ±266.76	912.45 ±239.60	1909.98 ±638.16
DIPIPERIDINICOS	335		764.38 ±176.14	586.25 ±142.16	2139.13 ±444.79
	345		920.43 ±233.79	398.25 ±137.10	1392.66 ±601.83

Tabla 6. Porcentaje del Efecto de la PS, PD y FC en relación al ABC del control positivo Captopril con los 33 compuestos de la serie LQM.

COMPUESTO	% EFECTO	COMPUESTO	% EFECTO	COMPUESTO	% EFECTO
	PS		PD		FC
<i>Captopril</i>	100,00	<i>Captopril</i>	100,00	<i>Captopril</i>	100,00
312	317,25	307	244,91	319	321,01
319	315,20	319	193,74	310	301,97
307	305,31	312	186,20	318	276,54
318	232,82	314	179,92	320	267,27
301	216,13	301	174,93	302	251,26
302	202,58	313	165,66	322	225,15
304	198,12	318	138,67	312	205,29
322	183,91	304	109,58	307	193,03
313	181,66	302	107,05	313	192,08
314	161,61	322	97,70	329	176,54
321	101,45	309	91,04	304	139,44
320	92,81	343	74,78	301	134,26
309	84,46	337	71,31	314	104,96
310	75,79	341	71,17	321	101,06
343	69,97	321	64,60	309	93,10
339	66,56	324	63,62	308	87,87
308	65,92	329	61,16	352	81,09
401	57,16	320	58,82	337	73,51
342	54,29	328	56,03	342	71,01
337	48,88	310	53,18	341	67,22
328	48,84	401	47,02	335	64,77
353	45,36	344	45,91	323	62,85
329	40,04	308	43,10	353	61,87
345	38,81	306	35,95	305	61,29
341	38,38	339	35,27	344	57,83
335	32,23	352	34,49	401	56,68
344	31,16	335	29,50	324	55,47
324	24,71	323	27,24	306	52,10
306	23,41	353	26,45	345	42,17
336	22,82	336	26,38	339	40,94
305	21,56	342	26,26	336	36,34
323	18,92	305	21,35	328	23,13
352	17,70	345	20,04	343	21,50

Tabla 7. Porcentaje del Efecto de la PS, PD y FC en relación al ABC del control positivo Losartán con los 33 compuestos de la serie LQM.

COMPUESTO	% EFECTO	COMPUESTO	% EFECTO	COMPUESTO	% EFECTO
	PS		PD		FC
<i>Losartán</i>	100	<i>Losartán</i>	100	<i>Losartán</i>	100
312	128,93	307	120,48	319	1562,00
319	128,10	319	95,31	310	1469,36
307	124,08	312	91,60	318	1345,59
318	94,62	314	88,51	320	1300,49
301	87,83	301	86,06	302	1222,61
302	82,33	313	81,50	322	1095,54
304	80,52	318	68,22	312	998,91
322	74,74	304	53,91	307	939,27
313	73,82	302	52,66	313	934,63
314	65,68	322	48,06	329	859,02
321	41,23	309	44,79	304	678,48
320	37,72	343	36,79	301	653,31
309	34,32	337	35,08	314	510,74
310	30,80	341	35,01	321	491,73
343	28,44	321	31,78	309	453,02
339	27,05	324	31,30	308	427,58
308	26,79	329	30,09	352	394,57
401	23,23	320	28,94	337	357,68
342	22,06	328	27,56	342	345,53
337	19,86	310	26,16	341	327,11
328	19,85	401	23,13	335	315,17
353	18,44	344	22,58	323	305,80
329	16,27	308	21,20	353	301,06
345	15,77	306	17,69	305	298,24
341	15,60	339	17,35	344	281,41
335	13,10	352	16,97	401	275,78
344	12,66	335	14,51	324	269,89
324	10,04	323	13,40	306	253,50
306	9,51	353	13,01	345	205,19
336	9,27	336	12,98	339	199,22
305	8,76	342	12,92	336	176,81
323	7,69	305	10,50	328	112,55
352	7,19	345	9,86	343	104,59

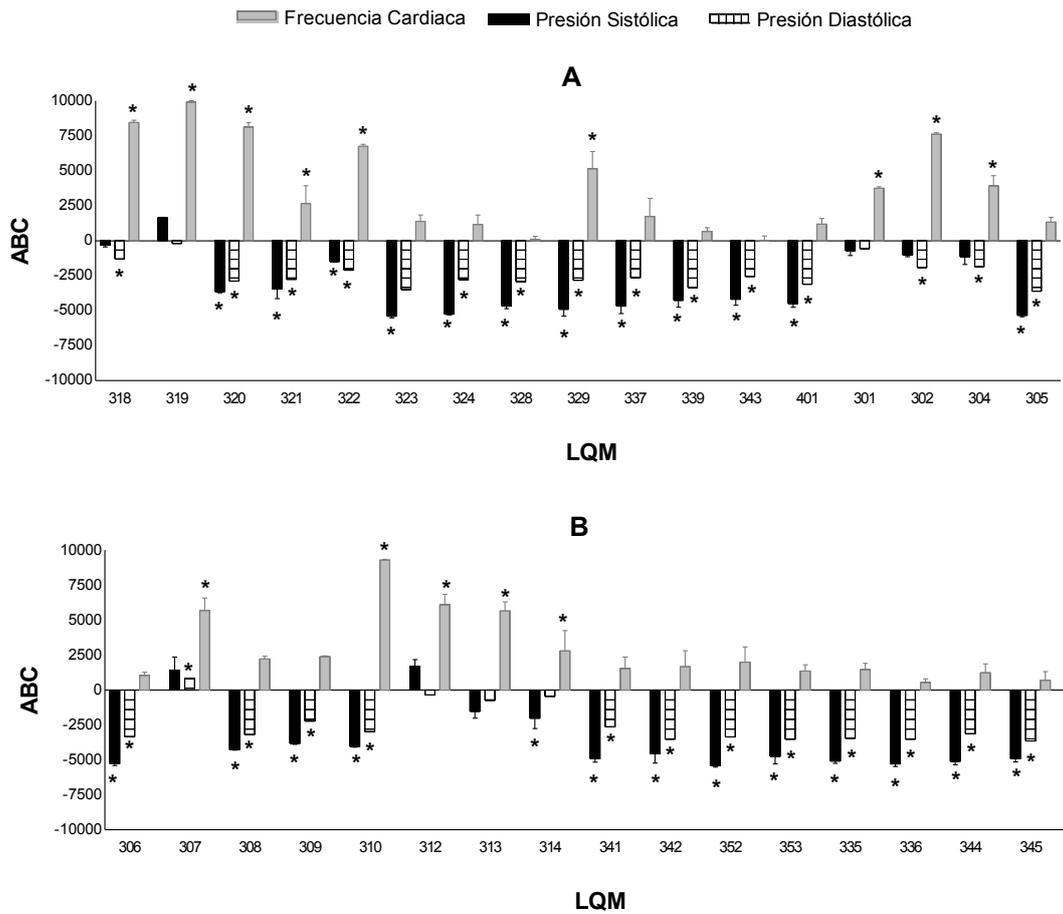


Figura 35. Comparación del ABC de los compuestos de la serie LQM (A y B) sobre la PS, PD y FC en relación con el control positivo Losartán. Los resultados corresponden a el valor $\bar{X} ABC_{LQM} - \bar{X} ABC_{Control} \pm EE$ de 5 animales. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de una vía seguida de una Dunnet (vs control) *P<0.05.

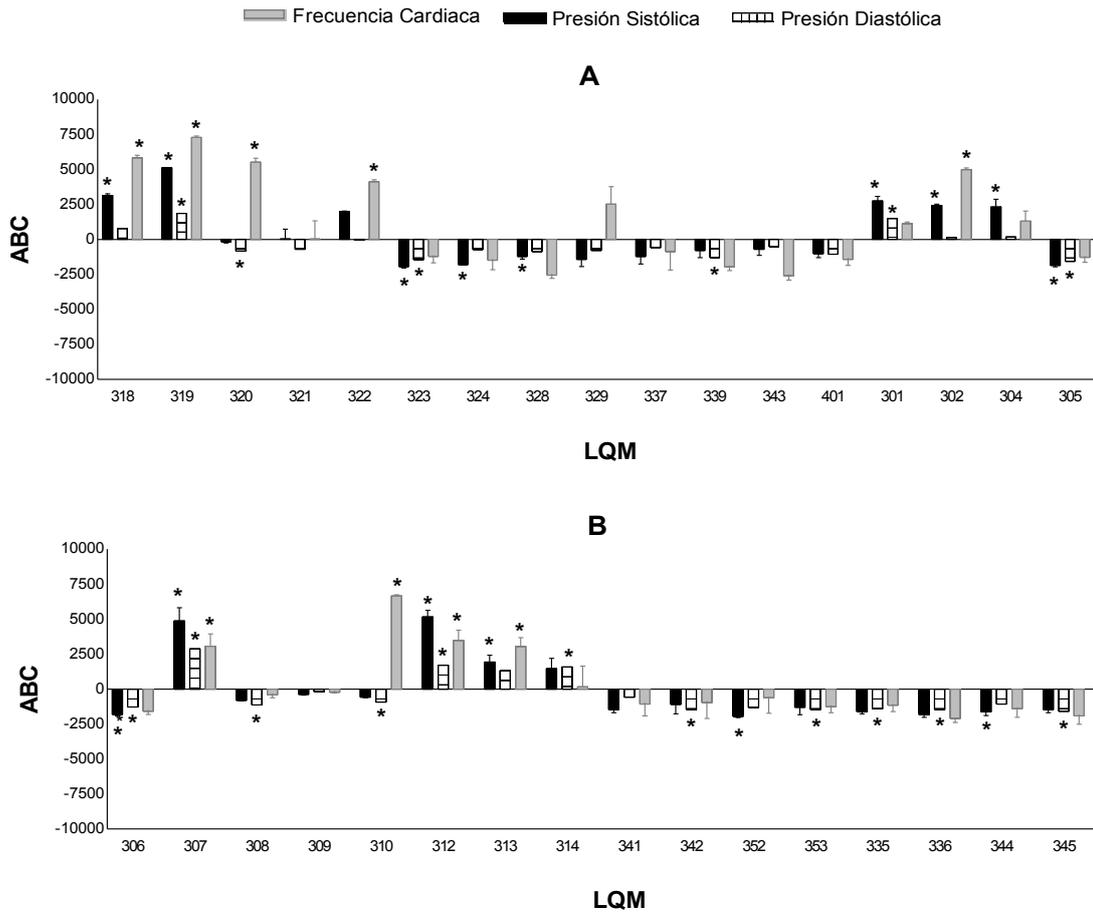


Figura 36. Comparación del ABC de los compuestos de la serie LQM (A y B) sobre la PS, PD y FC en relación con el control positivo Captopril. Los resultados corresponden a el valor $\bar{X} ABC_{LQM} - \bar{X} ABC_{Control} \pm EE$ de 5 animales. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de una vía seguida de una Dunnet (vs control) *P<0.05.

12. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La hipertensión arterial es una de las enfermedades más frecuentes del mundo. Su frecuencia aumenta de manera exponencial con la edad, a partir de los cincuenta años, lo cual unido al aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados, hace que se convierta en un problema sanitario de primera magnitud. Debido al gasto sanitario elevado que conlleva la atención de pacientes con dichas enfermedades para la economía de un país, hace que los gobiernos dediquen cada vez más esfuerzos a medidas preventivas, teniendo entre ellas prioridad la Educación para la Salud. [30, 32]

En la población adulta (20-69 años) hay más de 17 millones de hipertensos, más de 6 millones de diabéticos, más de 35 millones de adultos con sobrepeso u obesidad y más de 15 millones con grados variables de tabaquismo. Nuestra pirámide poblacional determina que la mayoría de nuestros adultos (75%) tienen menos de 55 años. [30]

En la ciudad de México de acuerdo con datos de la Secretaría de Salud del Distrito Federal la principal causa de muerte en esta entidad durante el periodo 2001 al 2004 fueron las enfermedades del corazón, de un total de 46627 defunciones, 8893 se debieron a estos padecimientos. Además de acuerdo a la Secretaría de Salud en el año 2000 las enfermedades hipertensivas eran la 11° causa de muerte, en el año 2001 eran la 10° causa de muerte, y del 2002 al 2005 se encontraban en 9° lugar, por lo que vemos que es una enfermedad que cobra e ira cobrando mas victimas conforme pasan los años. [31]

En la actualidad, la hipertensión es una enfermedad incurable, pero controlable mediante un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado para cada paciente, hoy en día se cuenta con un grupo extenso de fármacos para tratar la hipertensión (Diuréticos, Bloqueantes β -adrenérgicos, Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina, Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II, Antagonistas del Calcio, Agonistas Alfa Centrales, Vasodilatadores Periféricos), pero debido a que 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 esto interfiere con la efectividad del fármaco y la probable presencia de numerosos efectos secundarios; aparte de que el costo del tratamiento puede ser elevado, por lo que conlleva al paciente a no seguir un control adecuado y por ende disminuir la esperanza de vida en un intervalo que no supera los 10 a 20 años. [4]

Es por esto que en la FES-Cuautitlán el Dr. Enrique Ángeles (Lab. de Química Medicinal) y la Dra. Luisa Martínez (Lab. de Farmacología del Miocardio), se han dado a la tarea de sintetizar y evaluar la actividad biológica de una serie de compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos sintetizados a partir de la molécula *changrolina* que presenten un mayor efecto antihipertensivo, menos efectos adversos y de bajo costo ya que son creados por y para la población mexicana.

Por ser una investigación muy compleja y extensa, esta se ha dividido en etapas, en el presente trabajo se dan a conocer los resultados de las etapas anteriores en donde la evaluación del efecto antihipertensivo se realizó en ratas control donde se observó que la presión arterial está por encima de los límites establecidos, debido a que se utilizaron ratas genéticamente modificadas, para que presenten una presión arterial elevada.

El modelo utilizado para dicha evaluación fue el de rata consciente, éste permitió la determinación de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca de los compuestos de la serie LQM-300's y LQM 401 sin la necesidad de administrar un anestésico (barbitúrico) el cuál puede interactuar con la serie de compuestos a evaluar provocando un sinergismo o una inactivación de dichos compuestos, así mismo se evito el sacrificio del animal de experimentación.

En esta etapa del trabajo se realizó una determinación del ABC (mediante una plantilla de Excel) de cada uno de los compuestos LQM's tanto Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos para poder evaluar el efecto antihipertensivo, en donde todos los compuestos evaluados presentan en distinto grado un efecto antihipertensivo en la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca en comparación con los controles positivos (Tabla 6 y Tabla 7).

Se observó claramente que el compuesto Ditiomorfolínico LQM-312 presenta el mayor efecto antihipertensivo sobre la presión arterial sistólica que en relación con Captopril presenta un 269,12 % y en relación con Losartán un 116,84 %. En el caso de la presión arterial diastólica el mayor efecto presentado fue para el compuesto Dimorfolínico LQM-307 que en relación con Captopril presento un 197.24 % de efecto antihipertensivo y en relación con Losartán un 112.26 %. En cuanto a la frecuencia cardiaca el compuesto Ditiomorfolínico LQM-319 presentó el mayor efecto antihipertensivo que en relación con Captopril presento un 303.68% y en relación con Losartán un 1281.19%.

Analizando de manera global todos los compuestos que presentaron el mayor efecto antihipertensivo tanto para la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca el compuesto Ditiomorfolínico LQM 307 se encuentra dentro de los primeros compuestos con mayor eficacia en relación con los demás de la serie, que tanto en el caso de la PS (258.99%), PD (197.24%) y FC (182.61%) se encuentra por encima de los control positivo Captopril al igual que para el control positivo Losartán con un efecto sobre la PS (112.45%), PD (112.26%) y FC (770.41%) superior a este.

Dicho compuesto (LQM 307) presenta su efecto durante las primeras mediciones y presenta poca variabilidad durante la evaluación; lo cual es un gran avance en el diseño de nuevos fármacos antihipertensivo debido a que esto nos permite predecir que sus efectos adversos serán mínimos y que el control del tratamiento del paciente será más eficaz.

Por otra parte los compuestos que presenta menor efecto antihipertensivo es el ditiomorfolínico LQM 352 para presión sistólica, el compuestos dipiperidínico LQM 345 para presión diastólica y el compuesto ditiomorfolínico LQM 343 para frecuencia cardiaca esto tanto para el control positivo Captopril como Losartán,

Una ventaja de esta evaluación es que al comparar los compuestos con diferentes controles positivos (Captopril y Losartán) podemos darnos una idea general del comportamiento de dichos compuestos en el organismo y así poder observar que compuestos son mejores que los controles positivos.

Aunque el mecanismo de acción de dichos compuestos no sea conocido actualmente, si se compara el porcentaje de eficacia producido con los dos controles positivos (Tabla 6 y 7) se podría sospechar que el mecanismo de acción tiende a ser similar al de Losartán (antagonista de los receptores de angiotensina II) debido a que su comportamiento es más parecido a este que al del Captopril, pero es importante la realización de estudios farmacodinámicos para poder determinar con certeza cuál es el mecanismo de acción real de los compuestos de la serie LQM.

Por otro lado se espera contar con el apoyo de Industrias Farmacéuticas Nacionales e Instituciones Gubernamentales que inviertan recursos para continuar con el desarrollo de nuevos fármacos y que en un futuro puedan comercializarse en nuestro país para contar con medicamentos más baratos que los que se encuentran actualmente en el mercado ya que se parte del hecho de que los compuestos son sintetizados a partir de un reactivo

de origen natural (changrolina) de bajo costo y fácil acceso, a demás se pretende poder incorporar dichos compuestos en una formulación farmacéutica que permita lograr una liberación controlada y que disminuya el número de tomas del medicamento beneficiando así a los pacientes, aparte de que estos compuestos serian específicos para la población mexicana.

13. CONCLUSIONES

- Se evaluó la eficacia farmacológica antihipertensiva de los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304, 308), Dimorfolínicos (LQM-301, 302, 305, 306, 307, 309, 310, 312, 313, 314, 341, 342, 352, 353), Monotiomorfolínicos (LQM-318, 324, 328, 339), Ditiomorfolínicos (LQM-319, 320, 322, 323, 324, 329, 337, 343, 401), Tritiomorfolínicos (LQM-321), Monopiperidínicos (LQM-336, 344) y Dipiperidínicos (LQM-335, 345) confirmando que en todos los compuestos se presentó un efecto antihipertensivo tanto en la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca en comparación con dos controles positivos (Captopril y Losartán) mediante la determinación del ABC.
- Con base al ABC de los compuestos LQM en comparación con los controles positivos (Captopril y Losartán) se tiene que la **eficacia** sobre la presión sistólica de mayor a menor: 312, 319, 307, 318, 301, 302, 304, 322, 313, 314, 321, 320, 309, 310, 343, 339, 308, 401, 342, 337, 328, 353, 329, 345, 341, 335, 344, 324, 306, 336, 305, 323, 352.
- Con base al ABC de los compuestos LQM en comparación con los controles positivos (Captopril y Losartán) se tiene que la **eficacia** sobre la presión diastólica de mayor a menor: 307, 319, 312, 314, 301, 313, 318, 304, 302, 322, 309, 343, 337, 341, 321, 324, 329, 320, 328, 310, 401, 344, 308, 306, 339, 352, 335, 323, 353, 336, 342, 305, 345.
- Con base al ABC de los compuestos LQM en comparación con los controles positivos (Captopril y Losartán) se tiene que la **eficacia** sobre la frecuencia cardiaca de mayor a menor: 319, 310, 318, 320, 302, 322, 312, 307, 313, 329, 304, 301, 314, 321, 309, 308, 352, 337, 342, 341, 335, 323, 353, 305, 344, 401, 324, 306, 345, 339, 336, 328, 343.
- Se determinó que los compuestos dimorfolínicos y ditiomorfolínicos son los más eficaces para la disminución de la presión sistólica.

- Se determinó que los compuestos dimorfolínicos son los más eficaces para la disminución de la presión diastólica.
- Se determinó que los compuestos dimorfolínicos y ditiomorfolínicos son los más eficaces para la disminución de la frecuencia cardíaca.

14. PROPUESTAS

- Se propone que aquellos compuestos con mayor efecto sobre la disminución de la frecuencia cardíaca sean probados en modelos experimentales relacionados con arritmias cardíacas.
- Dar inicio a los estudios farmacodinámicos de los compuestos más eficaces de la serie LQM 300's para obtener información acerca de los posibles mecanismos de acción.
- Comenzar con diferentes estudios que permitan la incorporación de los compuestos con mayor eficacia en una formulación farmacéutica que permita una liberación controlada para la reducción del número de tomas del medicamento.
- Dentro de las ventajas que presentan los compuestos de la serie LQM se encuentra el que son fármacos de origen natural lo cual representaría un menor costo y fácil acceso para los pacientes, con base a la comparación del ABC se demostró que algunos compuestos de esta serie presentan mayor efecto que los antihipertensivos que ya existen en el mercado (Captopril y Losartán), con el desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos específicos para la población mexicana se descartan las variaciones causadas por factores genéticos, fisiológicos, ambientales, etc.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	Área Bajo la Curva
AD	Aurícula Derecha
ADH	Hormona Antidiurética
AI	Aurícula Izquierda
ANP	Péptido Natriurético Auricular
ARA	Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina
AT	Angiotensina
B	Basal
cm	Centímetros
DE	Desviación Estándar
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
EE	Error Estándar
FC	Frecuencia Cardiaca
FES	Facultad de Estudios Superiores
HPA	Hipertensión Arterial
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
mg	miligramos
mL	mililitros
mmHg	milímetros de Mercurio
min	minutos
L	Litros
LQM	Laboratorio de Química Medicinal (FESC)
PA	Presión Arterial
PD	Presión Diastólica
ppm	Pulsaciones por minuto
PS	Presión Sistólica
RAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SNC	Sistema Nervioso Central
T	Tratamiento
TA	Tensión Arterial

VD	Ventrículo Derecho
VI	Ventrículo Izquierdo
\bar{X}	Promedio

15. GLOSARIO

Acelerómetro: se denomina acelerómetro a cualquier instrumento destinado a medir aceleraciones.

Aneroide: (del griego *a* (sin) y *neros* (líquido)), se mide la compresión que ejerce el aire sobre un depósito cerrado. Al comprimirse este depósito tira de una cadena que pasa por un engranaje y mueve una aguja sobre una escala. La aguja interior es la que señala la lectura y la exterior es el recordatorio que se deja, posicionándola sobre la interior, para ver si la próxima lectura es diferente.

Aneurisma: dilatación localizada e irreversible de una arteria producida por la alteración de la integridad de su pared.

Aneurisma disecante: se producen por la existencia de un desgarró en la íntima y en la media. Este desgarró puede deberse a traumatismos, pero lo habitual es que su origen no se conozca. La sangre penetra por el desgarró y fuerza una separación longitudinal en la media. La presión sanguínea va forzando la entrada de sangre en el desgarró y acaba por crear un falso canal que suele afectar a una parte de la pared arterial, pero no a toda su circunferencia.

Angina pectoris: es un dolor o molestia recurrente en el pecho que se produce cuando alguna parte del corazón no recibe suficiente sangre y oxígeno. La angina es un síntoma de la enfermedad de las arterias coronarias (su sigla en inglés es CHD), que se produce cuando las arterias que llevan la sangre al corazón se estrechan y se obstruyen debido a la aterosclerosis o un coágulo de sangre.

Aorta: es la principal arteria del cuerpo humano. La aorta da origen a todas las arterias del sistema circulatorio excepto las arterias pulmonares, que nacen en el ventrículo derecho del corazón. La función de la aorta es transportar y distribuir sangre rica en oxígeno a todas esas arterias.

Arritmias: las arritmias o disritmias son problemas que afectan al sistema eléctrico del músculo cardíaco y producen ritmos cardíacos anormales. Pueden hacer que el corazón bombee de manera menos eficaz.

Arteria nutricia: son las que llevan sangre a los huesos del cuerpo a través de agujeros que reciben el nombre de agujero nutricio del hueso; es decir por donde entran las arterias para alimentar a ese elemento óseo.

Arteriopatía oclusiva: Enfermedades en las que los vasos arteriales están parcial o totalmente obstruidos o en las que se afecta el flujo sanguíneo a través de los vasos.

Atrios: cada una de las dos cámaras superiores del corazón.

Barorreceptores: son terminaciones nerviosas sensibles a la distensión que se oponen a los cambios bruscos de la presión arterial, es decir, son receptores de presión. Se

encuentra localizadas en gran abundancia en las paredes de la arteria carótida interna y en la pared del seno aórtico.

Bifurcacion: es la acción de separar algo en varias partes.

Broncoconstricción: es el estrechamiento de las vías aéreas lo cual disminuye o bloquea el flujo de aire y es uno de los mecanismo que regula la ventilación pulmonar.

Bulbo: es una estructura que se halla en el extremo superior de la médula y como prolongación de ella. En el hombre mide unos 3 cm de longitud. A nivel del bulbo cruzan algunos haces nerviosos dirigiéndose al lado opuesto del cerebro después de juntarse con los que habían cruzado en la médula..

Capilares fenestrados: o viscerales, se encuentran en los riñones, las vellosidades del intestino delgado, los plexos coroides de los ventrículos encefálicos, los cuerpos ciliares de los ojos y las glándulas endocrinas.

Cápsula suprarrenal: o glándulas adrenales son unas glándulas endocrinas, con forma de triángulo que están situadas encima de los riñones, cuya función es la de regular las respuestas al estrés, a través de la síntesis de corticosteroides (principalmente cortisol) y catecolaminas (adrenalina sobre todo).

Cardiopatía isquémica: es un conjunto de enfermedades del corazón o cardiopatías cuyo origen radica en la incapacidad de las arterias coronarias (coronariopatía) para suministrar el oxígeno necesario a un determinado territorio del músculo cardíaco, lo que dificulta el funcionamiento de éste.

Carótida interna: Rama de la arteria carótida común la cual abastece a la parte anterior del cerebro, los ojos y sus apéndices, la frente y la nariz.

Células de Kupffer: son la población más grande de macrófagos de los tejidos, están localizados estratégicamente dentro del sinusoides hepático para supervisar en la sangre filtrada por la vena porta la presencia de una variedad de sustancias extrañas. Estas células están comprometidas en el tratamiento de organismos microbianos, enzimas, células tumorales, antígenos y complejos inmunes. Son el lugar principal de eliminación de las endotoxinas que se reciben de la sangre portal y despliegan la mayor capacidad para desintoxicar los tejidos. También son responsables en la eliminación de los glóbulos rojos senescentes (envejecidos, que ya no cumplen su función) y de la degradación de la hemoglobina (pigmento de la sangre).

Centro vagal: son un conjunto de núcleos localizados en el tronco del encéfalo (mas precisamente localizados entre el bulbo y la protuberancia).

Coartación de la aorta: es un estrechamiento de parte de la aorta (la mayor arteria que sale del corazón) y es un tipo de defecto congénito.

Constricción: sensación de opresión especialmente dolorosa en el pecho.

Cuerpos aórticos: se localizan en el cayado aórtico, entre la arteria subclavia derecha y la arteria carótida primitiva izquierda, y entre la arteria carótida primitiva izquierda y la arteria subclavia izquierda. Su estructura y su función son las mismas que las de los cuerpos carotídeos.

Cuerpos carótidos: Localizados a nivel de la bifurcación de las arterias carótidas primitivas se encuentran los cuerpos carotídeos, que tienen terminaciones nerviosas quimiorreceptoras especializadas encargadas de vigilar los cambios de las concentraciones de oxígeno, dióxido de carbono e hidrógeno en la sangre.

Diálisis: es un proceso mediante el cual se extrae las toxinas que el riñón no elimina ya sea que no funcionen por una infección o por algún otro factor que no se haya determinado.

Dieta sosa: (hiposódica) para pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca.

Disnea: La dificultad para respirar, disnea o sensación de falta de aire suele deberse al cierre de los conductos del aparato respiratorio. Este cierre puede deber a la dilatación de las paredes de los propios conductos, a la entrada de un objeto extraño que no permite el intercambio de aire, a una enfermedad que altere la capacidad de movimiento del tejido pulmonar o a una obstrucción por secreciones.

Ecocardiograma: Es un examen que emplea ondas ultrasonoras de alta frecuencia, emitidas por una sonda de grabación (transductor), que chocan contra las estructuras del corazón y de los vasos sanguíneos, y al rebotar producen una imagen móvil, permitiendo ver al corazón en movimiento.

Edema: es la acumulación de líquido en el espacio tisular intercelular o intersticial y también en las cavidades del organismo (inflamación).

Efecto hemodinámico: estudio del flujo sanguíneo y los mecanismos circulatorios en el sistema vascular.

Electrocardiograma: es el gráfico que se obtiene con el electrocardiógrafo para medir la actividad eléctrica del corazón en forma de cinta gráfica continua. Es el instrumento principal de la electrofisiología cardíaca y tiene una función relevante en el cribado y diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas y la predisposición a una muerte súbita cardíaca.

Encefalopatía: consiste en la degeneración del tejido cerebral; sus principales manifestaciones o síntomas son pérdida progresiva de la memoria, alteraciones del estado de alerta, convulsiones, etc. 

Entidad nosológica: existe una sola enfermedad, pero la caracterización e identificación de variados procesos y estados diferentes de la salud, ha llevado a la discriminación de un universo de entidades distintas (entidades nosológicas), muchas de ellas son entendidas

estrictamente como enfermedades, pero otras no (*cf.* síndrome, entidad clínica y trastorno).

Fascículo de His: banda muscular que contiene fibras nerviosas que conexionan las aurículas con los ventrículos cardíacos.

Febrifugina: un fármaco alcaloide coccidiostático, aislado de la planta *Dichroa febrifuga*, utilizado en veterinaria. También se ha utilizado como antimalárico.

Fibroblastos: o célula fija es un tipo de célula residente del tejido conectivo propiamente dicho, ya que nace y muere allí. Sintetiza fibras y mantiene la matriz extracelular del tejido de muchos animales. Estas células proporcionan una estructura en forma de entramado (estroma) a muy diversos tejidos y juegan un papel crucial en la curación de heridas, siendo las células más comunes del tejido conectivo.

Fonendoscopio: es un aparato acústico usado en medicina para oír los sonidos internos del cuerpo humano o animal. Generalmente se usa en la auscultación de los ruidos cardíacos o los ruidos respiratorios, aunque algunas veces también se usa para objetivar ruidos intestinales o soplos por flujos anómalos sanguíneos en arterias y venas.

Gemelos univitelinos: a aquellos que tienen origen en la fecundación de un mismo óvulo (monocigóticos).

Glomerulonefritis: es un tipo de enfermedad renal que afecta a los glomérulos. Los glomérulos son estructuras importantes muy pequeñas de los riñones que aportan sangre a las unidades pequeñas de los riñones que filtran la orina, denominadas nefrones. Durante la glomerulonefritis, los glomérulos se inflaman y reducen la capacidad del riñón de filtrar la orina.

Hidronefrosis: se define como la dilatación de la pelvis y cálices renales (pielocalicial).

Hipófisis: es la glándula endocrina más importante, ya que regula la mayor parte de los procesos biológicos del organismo, es el centro en el cual gira gran parte del metabolismo. Regula distintos procesos del organismo mediante la secreción de hormonas.

Hipotensión postural: (u ortostática) se define como una reducción de la presión arterial de por lo menos 20 mmHg de presión sistólica y al menos 10 mmHg de la presión diastólica, dentro de los 3 minutos de haber asumido la postura erecta a partir de la posición supina.

Imbricado: disponer objetos iguales superpuestos parcialmente unos sobre otros (sobrepuesto).

Idiosincrasia: manera de ser que caracteriza a las personas que pertenecen a un determinado grupo social. Puede estar determinada por la nacionalidad, temperamento, estatus, tendencias en sus gustos, etc. Identifica claramente similitudes de comportamiento en las costumbres sociales, en el desempeño profesional y en los aspectos culturales.

Intrínseco: inherente, propio o esencial de una cosa. Inseparable de la cosa en sí.

Isquemia: sufrimiento celular causado por la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno (hipoxia), de nutrientes y la eliminación de productos del metabolismo de un tejido biológico.

Lamina basal: es una fina capa de matriz extracelular que separa el tejido epitelial y muchos tipos de células, como las fibras musculares o las células adiposas, del tejido conjuntivo.

Malaria: (o paludismo) es una enfermedad parasitaria que se transmite de un humano a otro por la picadura de mosquitos *anofeles* infectados. En los humanos, los parásitos (llamados esporozoítos) migran hacia el hígado, donde maduran y se convierten en merozoítos, los cuales penetran el torrente sanguíneo e infectan los glóbulos rojos.

Mediastino: es el compartimento anatómico extrapleural situado en el centro del tórax, entre los pulmones derecho e izquierdo, por detrás del esternón y las uniones condrocostales y por delante de las vértebras y de la vertiente más posterior de las costillas óseas.

Mesodermo: es una de las tres hojas embrionarias o capas celulares que constituyen el embrión. Su formación puede realizarse por enterocelia o esquizocelia a partir de un blastocisto en el proceso denominado gastrulación. En el proceso previo a la formación del mesodermo, la gastrulación, se han formado ya las dos primeras capas, ectodermo y endodermo.

Miocardopatía hipertrófica: es una enfermedad cardíaca primaria con diversa expresión clínica y genética, y una evolución variable. Se caracteriza por una hipertrofia ventricular simétrica o asimétrica, con o sin obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), en ausencia de enfermedad cardíaca o extracardíaca capaz de producirla.

Morbilidad: se refiere a los efectos de una enfermedad en una población en el sentido de la proporción de personas que la padecen en un sitio y tiempo determinado. En el sentido de la epidemiología se puede ampliar al estudio y cuantificación de la presencia y efectos de una enfermedad en una población.

Mortalidad: es el indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada mil habitantes, durante un periodo de tiempo determinado generalmente un año.

Nefroangiosclerosis: es una afección asociada con la hipertensión arterial (hipertensión maligna) en la cual las arterias más pequeñas (arteriolas) de los riñones se lesionan y aparece una insuficiencia renal que progresa rápidamente.

Neurohipofisis: constituye el lóbulo posterior de la glándula pituitaria (hipófisis). está formada por axones o cilindroejes que se originan en grandes cuerpos celulares situados en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo.

Occipitales: hueso situado en la parte posterior de la cabeza, donde esta se une con las

vértebras del cuello.

Ocluir: obstruir un conducto u orificio del cuerpo, de tal modo que no se pueda abrir naturalmente.

Parietal: Son dos huesos que están en la parte superior y lateral del cráneo, son grandes y rectangulares. Localizados detrás del frontal, encima de los temporales y delante del occipital.

Pericardio: contenido en el mediastino medio, es una membrana fibroserosa de dos capas que envuelve y separa al corazón de las estructuras vecinas. Forma una especie de bolsa o saco que cubre completamente al corazón y se prolonga hasta las raíces de los grandes vasos. Tiene dos partes, el pericardio seroso y pericardio fibroso. En conjunto recubren a todo el corazón para que este no tenga alguna lesión.

Pericitos: son células del sistema circulatorio. Se trata de células de tejido conjuntivo, contráctiles (puesto que contienen fibrillas de actomiosina), que residen fuera de los vasos sanguíneos, embutidas en la lámina basal y envuelven las células endoteliales de los capilares con sus delgadas prolongaciones.

Pielonefritis: es una infección del riñón y de los uréteres, los conductos que sacan la orina del riñón.

Pinocitosis: es un proceso biológico que permite a determinadas células y organismos unicelulares obtener líquidos orgánicos del exterior para ingresar nutrientes o para otra función. La endocitosis es la captación de material del espacio extracelular por invaginación de la membrana plasmática.

Proclives: que tiene inclinación o propensión natural a una cosa.

Quimiorreceptores: Receptor adaptado a estímulos químicos, así el gusto o el olfato, o el cuerpo carótido o aórtico.

Septo: es un tabique que divide de un modo completo o incompleto una cavidad o partes del cuerpo.

Signos patognomónicos: se utiliza para denominar aquellos signos (manifestaciones visibles) o síntomas (manifestaciones no visibles, subjetivas) que, si están presentes, aseguran que el sujeto padece un determinado trastorno.

Sinusoides: son un tipo especial de capilares que tienen un diámetro mucho mayor que un capilar común formando senos vasculares, algunos sitios que tienen sinusoides son el hígado y la médula ósea.

Tallo encefálico: es la protuberancia anular (o puente troncoencefálico) y el mesencéfalo. Es la mayor ruta de comunicación entre el cerebro anterior, la médula espinal y los nervios periféricos. También controla varias funciones incluyendo la respiración, regulación del ritmo cardíaco y aspectos primarios de la localización del sonido. Formado por sustancia

gris y blanca.

Taquicardia: es el incremento del ritmo cardíaco. Se considera taquicardia cuando la frecuencia cardíaca es superior a cien latidos por minuto en reposo.

Trombosis: define la formación de un coágulo (trombo) en cualquier parte del sistema circulatorio. Cuando un coágulo de sangre obstruye una vena se denomina trombosis venosa; cuando el coágulo obstruye una arteria se conoce como trombosis arterial.

Válvula tricúspide: impide que la sangre retorne del ventrículo derecho al atrio derecho.

Válvula mitral: impide que la sangre retorne del ventrículo izquierdo al atrio izquierdo.

Válvula sigmoidea aórtica: impide que la sangre retorne desde la aorta al ventrículo izquierdo.

Válvula sigmoidea pulmonar: impide que la sangre retorne del conducto pulmonar al ventrículo derecho.

Vasculopatías periféricas: enfermedad oclusiva o inflamatoria que se desarrolla en las arterias, venas o linfáticos periféricos.

Vasomotor: nervios que determinan la contracción o la dilatación de los vasos sanguíneos.

Volemia: el volumen total de sangre de un individuo, es decir la proporción de agua respecto a la cantidad de metabolitos y células.

16. REFERENCIAS

1. Islas JM. ***Determinación de las constantes de acidez de compuestos Piperidínicos de interés biológico.*** Tesis MC. México, Iztapalapa: U.A.M., 2007. pp. 1,2.
2. Díaz García G, García Noemí T. ***Evaluación del Efecto Antihipertensivo de los Compuestos Dimorfolínicos (LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343, 353), Piperidínicos (LQM 336, 344, 345) y de Cobre (LQM 401) en Rata Hipertensa Espontánea.*** Tesis Lic. México: U.N.A.M. FESC, 2008. pp. 1-58.
3. López Jiménez NI, Hernández Cruz A. ***Efecto de los compuestos morfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 304, LQM 308, LQM 309 Y LQM 310) y tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 319, LQM 320 Y LQM 322) en rata hipertensa espontánea consciente.*** Tesis Lic. México: U.N.A.M. FESC, 2008. pp. 8-11, 67.
4. Tortora G, Grabowski SR. ***Principios de Anatomía y Fisiología.*** 9ª ed. México: Oxford, 2006. pp. 677-682, 686, 689-693.
5. ***Wikipedia, La Enciclopedia Libre.*** (Disponible en: <http://es.wikipedia.org>. Consultado en Septiembre 2009).
6. ***Blog de Educación para la Salud, Sistema Circulatorio.*** (Disponible en: <http://epsprofaschroeder.blogspot.com/2007/12/sistema-circulatorio.html>. Consultado en Junio 2009).
7. ***El centro de tesis, documentos, publicaciones y recursos educativos en red.*** (Disponible en: <http://www.monografias.com/cgi-bin/search.cgi?substring=0&bool=and&query=sistema+circulatorio>. Consultado en Julio 2009).

8. **Aula 2005, Proyecto experimental de la aplicación de las tecnologías informáticas a la enseñanza de la Biología.** (Disponible en: <http://www.aula2005.com/html/cn3eso/09circulatorio/09circulatories.htm>. Consultado en agosto 2009).
9. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A, **Farmacología.** 4° ed. Barcelona, España: Masson, 2004. pp. 697-703.
10. López A, Flores M, Cambero F. **Hipertensión Arterial.** Documento de apoyo para las actividades de educación para la salud. Serie: Documentos Técnicos. Documento 6. Junta de Extremadura, Consejería de Sanidad y Consumo. México: s.e. 2006. pp. 7,9, 12-19, 31-33.
11. Castillo García PT. **Determinación del efecto de 6 compuestos morfolínicos (LQM 308, LQM 309, LQM 310, LQM 312, LQM 313, LQM 314) y 6 compuestos tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 319, LQM 320, LQM 321, LQM 324 Y LQM 332) sobre la contracción de la aurícula derecha de rata Wistar macho joven.** Tesis Lic. México: U.N.A.M., FESC, 2008. pp. 5, 6.
12. Álvarez Pérez R. **Efecto de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos sobre la frecuencia cardiaca y el intervalo P-R en rata anestesiada.** Tesis Lic. México: U.N.A.M. FESC, 2007. pp. 5-7.
13. Cortés Inclán SJ. **Evaluación del efecto de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos sobre la contracción del músculo papilar izquierdo y la tira de ventrículo derecho de corazón de rata Wistar.** Tesis Lic. México: U.N.A.M. FESC, 2007. pp. 19-21.
14. Gennaro A. **Farmacía.** Tomo I 19° ed. Madrid España: Panamericana, 1998. pp. 611-623.
15. Rosas M, Pastellini G, Martínez Redig J, et al. **Hipertensión Arterial en México, guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento, archivos de Cardiología de México.** vol. 74. No.2. México: s.e. 2004. pp. 611-623.

16. Rushmer, F. Robert, 1972. **Anatomía y Fisiología del Sistema Cardiovascular**. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México DF. pp. 33-54, 174-185.
17. **Sociedad Española de Hipertensión Arterial-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial**. (Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/articulosr.aspx>. Consultado en agosto 2009).
18. **Foundation for Cardiovascular Health**. (Disponible en: <http://www.fundacioninfosalud.org/>. Consultado en julio 2009).
19. **Fundación Española del Corazón**. (Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/prevencion.html>. Consultado en julio 2009)
20. Galbis Pérez JA. **Panorama Actual de la Química Farmacéutica**. 2° ed., España: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Sevilla, 2004. pp. 125-298.
21. Gazelem Rosas RG. **Evaluación del Efecto Hipotensor de los Compuestos LQM en el modelo de Presión Arterial Invasiva en rata Wistar**. Tesis Lic. México: U.N.A.M. FESC, 2008. pp. 15-31.
22. Briones Beltrán C. **Determinación de la Actividad Hipotensora de los Compuestos Morfolínicos (LQM-302, LQM-312), Tiomorfolínicos (LQM-324, LQM-337) y Piperidínicos (LQM-335, LQM-336, LQM-344 y LQM-345) en rata wistar anestesiada**. Tesis Lic. México: U.N.A.M. FESC, 2009. pp. 1-31.
23. Katzung G. Bertram. **Farmacología Básica y Clínica**, 19° ed. México: El Manual Moderno, 2005. pp. 153-205.
24. Ganong F, William. **Fisiología Médica**. 19° ed. México: El Manual Moderno, 2004. pp. 254-260.
25. Herrera Salazar A. **Evaluación de la Actividad Hipotensora de ocho Compuestos Dimorfolínicos en rata wistar**, Tesis Lic. México: U.N.A.M. FESC, 2005. pp. 43.

26. Hardman, Limbird and Gilman. **Goodman and Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. Vol.1. 1° ed. México: Mac Graw-Hill, 2002. pp. 765-910.
27. Harold Kalant. **Principios de Farmacología Médica**. 6° ed. México: Oxford, 2002. pp. 477-480.
28. Velazco Martin A. **Farmacología Clínica y Terapéutica Médica**. 2 ed. México: Mac Graw-Hill, 2005.
29. Gayton AC. **Tratado de Fisiología Médica**. 8° ed. Nueva York: Interamericana, 1990. pp. 201-227.
30. Vargas Alarcón G. **Fisiopatogenia de la Hipertensión**. Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Archivos de Cardiología de México. Vol. 76. México: s.e. 2005. pp 157-160.
31. **Secretaría de Salud en México**. (Disponible en: www.salud.gob.mx/ .Consultado en junio 2009)
32. Hernández HH, Meaney ME, Skrome KD. **Estudio del Hipertenso**, Revista Mexicana de Cardiología. Asociación Nacional de Cardiólogos de México. 2005. Vol. 16.
33. Meana Ibarra JL, Parodi Carmen J, Livia José L. **Utilización de medicamentos antihipertensivos en pacientes con hipertensión arterial**, Revista de posgrado de la vía Cátedra de Medicina. México, Diciembre 2005. Número 152. Disponible en: http://kinesio.med.unne.edu.ar/revista/revista152/3_152.pdf
34. Dulanto Zabala Diego, **Antihipertensivos y anestesia: Problemas específicos**. Revista Mexicana de Anestesiología. Abril-Junio 2006. Vol. 29. Supl. 1. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/476/47609905.pdf>

35. Sánchez Nicolás, FJ. et al. **Angioedema asociado a Captopril**. *An. Med. Interna (Madrid)*. 2007, vol.24, n.11. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992007001100013&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0212-7199.
36. García Barreto David, Hernández Cañero Alberto, **Antagonistas de la angiotensina II**. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Cubana Cardiol. Cir. Cardiovasc.* 2005. La Habana, Cuba. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/car/vol13_2_99/car11299.htm
37. T. Chapuis, JA Barriguete, P. Cheron, M. Hernández, A Vieyra, M García Viveros. **Hipertensión Arterial: diagnóstico y tratamiento**. Enlaces Médicos. Boletín Trimestral. Año I. Número 3. 2006. ISSN 1870 – 445X. Disponible en:
http://www.insp.mx/Portal/Centros/cenidsp/pdf/boletinffmm_1.pdf
38. Opie Gersh, **Fármacos en Cardiología**. 5° ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 1990. pp. 244, 247, 252, 249

ANEXOS

Constancias y Publicaciones



El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.

y la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Otorgan la presente CONSTANCIA

*A: Pérez Contreras Letzy, Martínez Maldonado Alejandra, Rosa Ventura
Martínez, Enrique Angeles Anguiano, Martínez Aguilar Luisa*

Por su participación como PONENTES del trabajo titulado:
"COMPARACIÓN DE ÁREA BAJO LA CURVA DEL EFECTO TEMPORAL ANTIHIPERTENSIVO DE LOS COMPUESTOS
MORFOLÍNICOS, TIOMORFOLÍNICOS Y PIPERIDÍNICOS" en la XIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia y
XVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica

Pachuca, Hgo. 23, 24 y 25 de septiembre, 2009



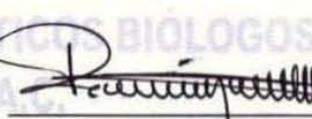
Dra. Beatriz Espinosa Franco

Presidenta de la Reunión Nacional
de Estudiantes de Farmacia del
CNQFBM, AC



DESS Rodolfo Cruz Rodríguez

Presidente de la Comisión de
Educación del CNQFBM, AC



MSP Josefina Reynoso Vázquez

Coordinadora del Área Académica de
Farmacia de la Universidad Autónoma
del Estado de Hidalgo



Dra. Inés Fuentes Noriega

Presidenta del Colegio Nacional de
Químicos Farmacéuticos Biólogos
México, AC



SOCIEDAD MEXICANA DE CARDIOLOGÍA

Octubre de 2009

2008-2010

Fundador:

Dr. Ignacio Chávez †

Presidente:

Dr. Jorge Gaspar

Vicepresidente:

Dr. Carlos R. Martínez Sánchez

Secretario:

Dr. Erick Alexánder Rosas

Tesorero:

Dr. Antonio Carrillo Anaya

Secretario Adjunto:

Dr. José Tomás Sánchez Ugarte

Vocal de Enfermería

Lic. Enf. Araceli Añorve Gallardo

**Dra. Luisa Martínez Aguilar
Presente**

La Junta Directiva de la Sociedad Mexicana de Cardiología, agradece a usted su entusiasta participación durante el **XXVI Congreso Nacional de Cardiología**, llevado a cabo en la Ciudad de Puebla del 29 de octubre al 2 de noviembre del 2009, con el trabajo libre titulado:

Determinación del área bajo la curva del efecto temporal de 32 compuestos derivados de la changrolina clasificados como piperidínicos, tiomorfolínicos y morfolínicos

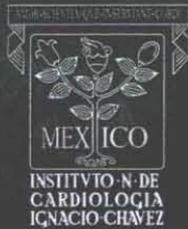
Martínez Aguilar Luisa, Pérez Contreras L, Ventura Martínez R, Angeles Anguiano E.
Facultad de Estudios Superiores Cuatitlán - UNAM

que sin duda alguna contribuyó en forma importante, al logro científico del Congreso.

Le saluda atentamente,

Dr. Jorge Gaspar
Presidente

Dr. Erick Alexánder Rosas
Secretario

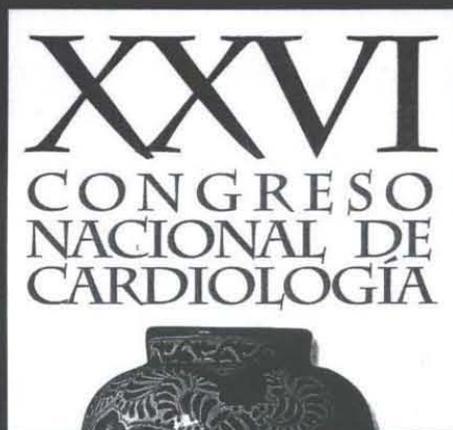


Suplemento 1 • Octubre 2009

Archivos de Cardiología de México

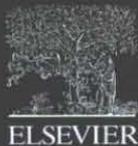
Fundada en 1930 – ISSN 1405-9940 – Año 79, Vol. 79

Trabajos Libres del



PUEBLA 2009

29 de octubre al
2 de noviembre



www.elsevier.com.mx



321

Angioplastia en el infarto agudo miocárdico; ¿influye el género en los resultados? Reporte de un centro hospitalario en México

Baena-Santillán E, Palacios R JM, Galván GE, Díaz de León GE, Fong PM, Acuña MV, Gonzaga PA, Leos GA, Melano CE, Tolosa TG, Moran BE.

Departamento de Hemodinamia e Intervencionismo Coronario y Periférico. UMAE N° 34. Monterrey, N. L. México

Introducción: En la enfermedad cardiovascular el género lleva sus diferencias, la mujer enferma a mayor edad, también tiene mayores comorbilidades y los resultados terapéuticos son menos exitosos cuando se compara contra el género masculino.

Material y métodos: De la base de datos de la UMAE N° 34 desde febrero 1996 a mayo 2009 se comparan variables clínicas, angiográficas, de tratamiento y los resultados a 30 días entre el género en pacientes llevados a ACTP primaria.

Resultados: Total de casos 906, hombres 77.7%, mujeres 22.3%. Características generales: edad promedio hombre 65 años, mujeres 59% $p = 0.0001$; tabaquismo 55 vs. 27.2% $p = 0.0001$; diabetes mellitus 31 vs. 57% $p = 0.0001$; glucemia 185 vs. 159 mg NS; creatinina 1.2 vs. 1.1 mg NS; HAS 43 vs. 68% $p = 0.0001$; dislipidemia 27 vs. 23% NS; IAM previo 22 vs. 22 NS; angina previa 35 vs. 37% NS; colesterol 184 vs. 190 NS; choque cardiogénico, 15 vs. 22%, $p = 0.015$; horas de evolución del choque 3.6 vs. 3.6 NS; horas de evolución del IAM 5.8 vs. 5.6 NS. Características angiográficas: Arterias enfermas: TCI 6.7 vs. 8.9% NS; DA 81 vs. 79% NS; CX 43 vs. 44% NS; CD 63 vs. 69% NS; FE 40 vs. 41% NS; trombosis de prótesis 1.7% vs. 2.5% NS; éxito del procedimiento 81 vs. 79% NS; uso IIB, IIIa 32 vs. 25% $p = 0.005$; BIAC 17 vs. 20% NS; marcapaso 18 vs. 19% NS; POBA 44 vs. 46% NS. Seguimiento a 30 días: re-infarto 1.6 vs. 3.5 NS; isquemia post IAM 3.4 vs. 4% NS; falla cardíaca 5.8 vs. 5.9% NS, cirugía revascularización 4.5 vs. 4.5% NS; reintervención 3.2 vs. 2.8% NS; hematoma 2.7 vs. 4% NS; mortalidad a 30 días 9.9 vs. 20.8% $p = 0.0001$. Al excluir choque mortalidad total 4 vs. 13.4%, $p = 0.005$; cirugía 3 vs. 3.8% NS; ICC 5.7 vs. 7.6% NS; isquemia post IAM 3 vs. 3.3% NS; re-infarto 0.7 vs. 1.9%; $p = NS$ y reintervención 3.7 vs. 4.8% NS.

Conclusiones: A los 30 días la mujer tiene mayor mortalidad que el hombre, tiene mayor comorbilidad y más eventos cardiovasculares mayores, estos últimos sin significado estadístico cuando se compara con el hombre en la ACTP primaria.

322

Determinación del efecto vasodilatador de los compuestos piperidínicos, morfólinicos y tiomorfolínicos en aorta de rata hipertensa espontánea

Martínez-Aguilar L¹, Mondragón-García M, Mena-García Y, Sánchez-Dorantes A, Flores-Monroy J², Angeles-Angulano E.

¹Laboratorio de Farmacología del Miocardio, ²Laboratorio Química Medicinal. FES Cuautitlán, UNAM, México

Introducción: En México, al igual que en otros países en vías de desarrollo, la hipertensión arterial ha crecido exponencialmente en las últimas dos décadas. Esto ha originado que se diera a la tarea de sintetizar compuestos con posible efecto antihipertensivo. En estudios previos estos compuestos han mostrado efecto hipotensor en el modelo de presión arterial invasiva y efecto antihipertensivo en el modelo de rata de presión arterial no invasiva en rata hipertensa espontánea consciente (SHR).

Objetivo: Determinar el efecto de los compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314 y LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 318 y LQM 401) y compuestos Piperidínicos (LQM 335 y LQM 336) sobre la contracción muscular producida con fenilefrina en aorta de rata SHR para identificar si éstos actúan sobre el sistema alfa₁-adrenérgico.

Material y métodos: Se utilizaron ratas hipertensas espontáneas (SHR). En las cámaras se montaron la aorta torácica y la abdominal bajo las condiciones de temperatura a 37° C y oxigenación con gas carbónico (95% O₂ y 5% CO₂). Se realizaron las curvas a Fenilefrina (10⁻⁶ a 10⁻⁴ M) en ausencia y en presencia del compuesto. Todos los resultados se obtuvieron mediante el uso de la computadora integrada al software ACQ381 Acknowledge.

Resultados: Se llevó a cabo el tratamiento de datos y se realizaron las curvas Concentración-Respuesta a la Fenilefrina. A partir de éstas y mediante un análisis estadístico, se determinó que los compuestos que presentan una disminución significativa de la contracción con respecto a la Fenilefrina fueron los compuestos morfólinicos LQM (302, 304, 309, 353), tiomorfolínicos LQM (319, 328, 337) y piperidínicos (343, 345). Sólo se realizaron las Dobles Recíprocas para los compuestos que disminuyeron la contracción significativamente con el fin de conocer el tipo de antagonismo.

Conclusiones: Fue posible evaluar el efecto vasodilatador en aorta de rata SHR provocado por los compuestos piperidínicos, tiomorfolínicos y morfólinicos, siendo el más efectivo el compuesto LQM 319 ya que presentó mayor vasodilatación. Las Dobles Recíprocas nos dicen que los compuestos actúan mediante un antagonismo no competitivo. Esto ha permitido llevar a cabo estudios teóricos con la estructura molecular de la Enzima Convertingora de Angiotensina (ECA) y conocer la interacción de estos nuevos compuestos con esta enzima y así continuar con los estudios experimentales sobre este sistema.

323

Control de la hipertensión arterial sistémica en la Consulta Externa de Cardiología del Hospital Español

Morate S, Brambila C, Jiménez VA, Cuevas AP, Hernández JE, Portos JM.

Hospital Español de México. México, D.F.

Objetivo: Evaluar si los pacientes hipertensos que acuden a la consulta externa de Cardiología del Hospital Español tienen un control óptimo de esta enfermedad (TA < 120/80 mmHg); el fármaco más utilizado y la relación del tratamiento con la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte, EVC e IAM).

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Población: pacientes que acuden a la consulta de Cardiología del Hospital Español. Criterios de inclusión: hipertensos, > 18 años, con seguimiento por la consulta externa, cuyo expediente contenga presión arterial al diagnóstico, tratamiento utilizado, presencia de infarto de miocardio, muerte o evento vascular cerebral y cifra de TA en la última consulta.

Resultados: De 400 expedientes revisados, 259 cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue 76.8 años; predominó el género femenino: 72.9%. El promedio de años de hipertensión fue de 16.03 y de seguimiento por la consulta 15.03 años. La TAS inicial en promedio fue 156.92 mmHg, y TAD 94.7 mmHg. La TAS final fue 130.69 mmHg y TAD final 77.85 mmHg. Sólo el 13.3% tenían una TAS final < 120 mmHg y 34.9% una TAD < 80 mmHg. El 34.9% tenían una TAS final > 140 mmHg y 12.7% TAD final > 90 mmHg. Los fármacos más usados fueron tiazidas: 51.8%; seguido de beta-bloqueador: 41.6% e IECA: 32.56%. Se observó menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con mayor número de antihipertensivos: 3.9% con 1 fármaco vs. 0.8% con 4 fármacos.

Conclusiones: Con una cifra de TA óptima resultaron 25% de los expedientes revisados: < 120/80 mmHg; 76.2% TA < 140/90 mmHg. El fármaco más usado, 51.8%, son tiazidas. Hubo menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con más fármacos.

324

Determinación del área bajo la curva del efecto temporal de 32 compuestos derivados de la changrolina clasificados como piperidínicos, tiomorfolínicos y morfólinicos

Martínez-Aguilar L¹, Pérez-Contreras L, Ventura-Martínez R², Angeles-Angulano E.

¹Laboratorio de Farmacología del Miocardio, ²Laboratorio de Química Medicinal. FES-Cuautitlán, UNAM, México

Introducción: En la FES-Cuautitlán se ha sintetizado y evaluado la actividad biológica de una serie de compuestos sintetizados a partir de la molécula changrolina. Los compuestos sintetizados son morfólinicos, tiomorfolínicos y piperidínicos.

Objetivo: Determinar el Área Bajo la Curva (ABC) del efecto de 32 compuestos con clave LQM 300's mediante las curvas temporales del efecto sobre la presión sistólica, presión diastólica y la frecuencia cardíaca para identificar los compuestos que presentaron mayor efecto antihipertensivo y compararlos con el efecto del captopril y losartán.

Metodología: Se utilizó modelo en rata hipertensa espontánea consciente. La administración de los compuestos fue por vía oral. Quince minutos después, se determinó la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca cada 10 minutos, durante 2 horas utilizando el equipo SPAM y el software SIERYAT 1 del INCICh.

Resultados: La evaluación del efecto antihipertensivo de esta serie de compuestos se realizó mediante la obtención del ABC del efecto temporal de la presión sistólica, presión diastólica y la frecuencia cardíaca y se compararon con dos controles positivos que fueron captopril y losartán. Los resultados muestran que en primer lugar el compuesto LQM312 (morfólinico) disminuye la presión sistólica. Le sigue LQM319 (tiomorfolínicos) y LQM307 (morfólinico). Con respecto a la disminución de la presión diastólica fue el compuesto LQM 307, Losartán y LQM319 y la frecuencia cardíaca la disminuyó el compuesto LQM 319, LQM310 (morfólinico) y LQM318 (tiomorfolínicos). Los efectos de estos compuestos están por encima del efecto de los controles positivos.

Conclusiones: Los compuestos morfólinicos fueron más eficaces que los compuestos tiomorfolínicos, piperidínicos, losartán y captopril. Con estos resultados podemos iniciar los estudios farmacodinámicos de los que presentaron mayor efecto antihipertensivo, lograr patentarlos y fomentar así la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para la población mexicana.