



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

REVISIÓN BIBLIOHEMEROGRÁFICA ELECTRÓNICA DE LA
INTERACCIÓN DE LOS FÁRMACOS AAINES INHIBIDORES DE
COX 1 Y COX 2 CON LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:
SOFÍA REYES SANDOVAL

ASESOR: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.
ASUNTO: VOTO APROBATORIO
SUPERIORES CUAUTITLÁN

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**

Revisión bibliohemerográfica electrónica de la interacción de los fármacos AAINES inhibidores de COX 1 y COX 2 con los fármacos antihipertensivos.

Que presenta la pasante: **Soffia Reyes Sandoval**

Con número de cuenta: **40708018-6** para obtener el Título de: **Química Farmacéutica Bióloga**

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a de 03 de Mayo de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	M.C. Lidia Rangel Trujano	
SECRETARIO	QFB. Amparo Ramos Aguilar	
1er SUPLENTE	M.C. Tais Nopal Guerrero	
2do SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	

NOTA: los suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).

10/1/2012

AGRADECIMIENTOS

A MIS AMADOS PADRES LUPITA Y DAVID

Por permitirme vivir la alegría de terminar con esta faceta de mi vida, donde la fortaleza basada en el desvelo, sudor y cansancio de mi padre, y el temperamento infundado por el sacrificio de mi Madre; porque en sus rodillas esta mi triunfo y en su presencia mi recompensa.

No tengo como agradecerle a Dios ni con qué pagarle por prestarme a los dos ángeles que me guían, pero prometo amarlos aun mas allá de mi existencia pasajera por que sin ellos no seré y sin ellos no sería...

Sofía

Jamás tendré nada con que demostrarles mi gratitud. Gracias por ser mis modelos a seguir, ¡son mis ídolos!. Por su experiencia, sabiduría, inteligencia, astucia, perseverancia, ingenio, excelencia en todo sentido, por ser los mejores maestros que la vida podrá darnos a mis hermanos y a mí. Sepan que para mí sería un honor llegar se ser un día como ustedes... esa es otra de mis metas. Muchas gracias por darme la educación y los valores que me han hecho una mujer de provecho. Espero algún día tener un matrimonio tan bonito como el de ustedes. Los amo papitos☺.

Porque siempre perduraran a lo largo de mi vida... infinitas gracias.

A MIS QUERIDOS HERMANOS AYDE Y ERIK

Como testimonio de mi infinito aprecio y agradecimiento por toda una vida de juegos, compañía y esfuerzos, brindándome siempre el cariño y apoyo cuando más lo necesite. Deseo de todo corazón que mi triunfo profesional lo sientan como suyo. PK gracias por tu apoyo y motivación para ingresar a la facultad y mi desarrollo durante la misma. Te admiro hermanita por ser tan independiente y luchona

☺ .MONO gracias por tu apoyo, motivación y ánimos que me diste para seguir adelante, admiro mucho tu sencillez, carisma e inteligencia☺. Sepan hermanitos que durante nuestros años juntos les he robado, si... les he robado lo mejor que me han dado y lo mejor que me pudieron enseñar, porque además del lazo de hermanos llevare siempre un pedacito de ustedes que ya es muy mío esperando algún día llegar a ser como ustedes☺... LOS AMO.

A MIS QUERIDISIMOS CUÑADOS

MARA gracias por darme siempre ánimos, por escucharme, tus divertidas platicas, gracias por tus halagos, gracias por quedarte toda la noche conmigo haciéndome compañía mientras yo terminaba de redactar esta tesis ☺ y por creer siempre en mí, me has ayudado a ser la que soy... gracias. CHAVA gracias por tu apoyo y ánimos. Gracias por hacerme reír con tus bromas kitty.

A MIS QUERIDOS SOBRINITOS

KIKA gracias por hacerme enojar cuando me hacías travesuras, me ayudaste a ser mas paciente☺. Te quiero mucho pequeña eres muy linda. **VIVI** ¡ya no seas tan travieso! ☺☺ aun así te quiero mucho! y **GHALA** y **Pablito** son los bebés más bonitos que he visto, su tía los quiere mucho☺.

A GATITO

Al mi Gatito Julio, por estar siempre conmigo a lo largo de toda la carrera y la realización de este trabajo, gracias Gatito por ser tan fiel, cariñoso y lindo conmigo, gracias por tu paciencia, apoyo y patrocinios SIEMPRE ☺. Te convertiste en mas que un novio, en un hermano, en un confidente... mi mejor afer...Muchas gracias por hacerme mejor persona y demostrarme el verdadero cariño que persevera. Por todos esos años de compañía... aquí, ahora y siempre.

A MIS QUERIDAS TIAS EVITA Y MARU

Gracias Tía Evita por dar ánimos siempre, gracias por las sonrisas que siempre regala y esa enorme alegría que contagia, gracias por creer siempre en mí y gracias por enseñarme lo bonito de la sencillez y la importancia de la alegría en la vida. Gracias Tía Maru por sus ánimos, sus consejos y saber escuchar, sus platicas y experiencias, sus halagos, su nobleza y sofisticación, sería un honor para mí ser hija suya, por favor considéreme así. Ambas son dos ejemplos que sigo para ser una mejor mujer, gracias por su sabiduría.

A MIS QUERIDOS MALE Y BOFO

Gracias Male y Bofo por confiar en mí, por enaltecerme con sus comentarios, por compartirme sus experiencias, por compartir con migo las buenas y finas personas que son. Muchas gracias por hacerme sentir grande es un orgullo que personas tan lindas y agradable como ustedes lo hagan. Este triunfo es parte de ustedes.

A MI QUERIDA DULCE

Por enseñarme el significado de la nobleza, el valor de la amistad, la importancia de la feminidad. Muy pocas personas tienen tus valores, disciplina, honestidad, entusiasmo y lealtad por ello es una fortuna ser tu amiga. Te agradezco tu sinceridad, tus atenciones, ánimos y ante todo tu cariño. Eres una chica sencillamente admirable, gracias por formar parte de mí. Debo decirte que gran parte de quien soy ahora es gracias a ti hermanita ☺. Te adoro!.

QUERIDA GINA UNICHAN

Me encanta tu alegría, sigue siendo una mujer tan plena siempre, gracias por permitirme iniciar una nueva etapa en mi vida, gracias por lo bello de tu personalidad, tu perseverancia, tu alegría, tu sencillez y tu gran calidez humana. Recuerda siempre que una simple sonrisa mutua entre dos nenas felices nos llevó a iniciar una hermosa amistad, interminable! Un honor llamarte amiga y gemela! SARANGEIO UNICHAN!

A MI QUERIDA ASESORA DE TESIS DRA. LUISA MARTINEZ

Pocos profesores son capaces de dejar una huella tan marcada en la vida de los alumnos, gracias por sus enseñanzas académicas y personales, gracias por ayudar a sus tesis a dar lo mejor de si mismos, gracias por ser ayudarnos a descubrir y fortalecer nuestros puntos fuertes. Es un honor decir “fui tesista de la Dra. Luisa Martínez Aguilar”. Excelente profesora y una excelente persona cuyas experiencias y enseñanzas perduraran no solo a lo largo de mi carrera académica si no a lo largo de mi vida... GRACIAS.

A MIS ESTIMADOS AMIGOS

A Rosario, por estar juntas toda la carrera, por maquillarnos juntas en las mesitas una a la otra con el reguero de cosméticos ¡muy divertido! y por aun hoy después de la misma seguirnos viendo y platicando por horas. ¡Te quiero amiga!

A Merle, por animarme siempre para entrar a la carrera, por celebrar conmigo mi aceptación a la FESC y tu linda amistad durante años. Y por ser mi Merlinda personal (tu sabes Mele vocu ☺). Eres una chica super! Como amiga y como persona eres única ☺.

A Caro y Montse, por ser excelentes amigas y compañeras de trabajo ¡Siempre fuimos el mejor equipo chicas!. Todo el éxito para ustedes nenas, son geniales. No olviden nuestras caricaturas en nuestra mesita favorita y los buenos ratos que nos pasamos esperando clase del profe Garduño.

A Montse L. Serafín, por tu presencia en mi vida que desde el bachillerato hasta la universidad perdura en mis días, ya eres inolvidable amiga. Infinitamente gracias!

A las chicas de Posgrado: Sammy, que se convirtió en una muy buena amiga durante nuestra estancia en Posgrado, gracias Sam porque me dejaste muchas cosas buenas y guardo con mucho cariño el broche de plata que me obsequiaste, es muy especial para mi. A Vero, por hacerme reír con sus platicas, por ser una buena amiga que sabe escuchar, y a Jaz por ser muy linda siempre, ¡que buenas platicas teníamos nena! Gracias Nan por tu apoyo y tu sonrisa. ☺ Y tenemos pendientes muchas clases de maquillaje he chicas!

A todas las chicas de Italiano e Inglés, a las lindas Karen`s, al guapo Axel, Joseline`s, Margarita, Betsy, mio ragazzo, gracias a todos por su compañía y amistad, no olviden el “club de las nenas” gracias por su admiración y halagos y por esas divertidas que nos dábamos. A mi profesora de Italiano Regina Chornè por sus halagos y cariño☺.

A la linda Lore, gracias por tu paciencia, gracias por compartir tu tenacidad y tu capacidad para resolver problemas, eres muy inteligente! Te admiro mucho. Gracias a ti puedo decir que mi primer Jefa fue buenisísima onda, eres genial!. Josephine, es increíble que el destino junte personas tan parecidas, gracias por tu entusiasmo, tu experiencia, tus buenos consejos, tu sonrisa y tus abrazos, ¡felices por siempre amiga!.

A MIS QUERIDOS MAESTROS

Por dejarme en cada clase una enseñanza perdurable, por formarme a lo largo de mi vida profesional y dejarme un pedacito de su experiencia. Gracias por su reconocimiento y animos, gracias por enaltecer mi trabajo, gracias a mis profesoras Soledad Carreto, Maria Esther Revueltas, Maria Eugenia Oliva, Leti Zuñiga, Ricardo Santiago, Elizabeth Piñon, Garduño Rosas, Rene Penieres, etc. Por ser profesores que me hicieron ver mi capacidad, gracias por ser tan importantes en mi vida profesional.

A LA FES-CUAUTITLÁN

Por permitirme lograr el sueño mas grande de mi vida, por formar profesionistas de calidad que ponen cada día en alto el nombre de la facultad, por la importancia del trabajo en equipo, por sus profesores y profesoras de excelencia, sus instalaciones, equipos y materiales que instruyen al alumno por el camino del éxito. Gracias.

Agradezco el apoyo brindado por la DGAPA-UNAM PROYECTO PAPIIT IN224310, para la realización de este trabajo relacionado con la farmacología.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO GENERAL	3
2.1 Objetivos particulares	3
3. REVISIÓN BIBLIOHEMEROGRÀFICA-ELECTRÒNICA DE LOS EFECTOS ENTRE LOS AAINES Y LOS ANTIHIPERTENSIVOS	5
3.1 VASCULARIZACIÓN NORMAL	5
3.1.1 Células de la pared vascular y su respuesta a las lesiones.	8
3.1.1.1 Células endoteliales	9
3.1.1.2 Células musculares lisas	11
3.1.1.3 Alteraciones funcionales y activación del endotelio	11
3.1.2 Engrosamiento de la íntima, una respuesta a las lesiones vasculares	13
3.1.3 Enfermedades vasculares	14
3.1.3.1 Alteraciones congénitas	14
3.1.3.2 Fístula arteriovenosa	14
3.1.3.3 Aterosclerosis	15
3.1.3.4 Estrías grasas	18
3.1.3.5 Hiperlipemia	20
3.1.3.6 Hipertensión	23
3.1.3.6.1 Patogenia	25
3.1.3.6.2 Papel de la lesión endotelial	27
3.1.3.6.3 Papel de los lípidos	28
3.1.3.6.4 Papel de los macrófagos	29
3.1.3.6.5 Proliferación del músculo liso	30
3.1.3.6.6 Evolución progresiva de las lesiones	30
3.1.3.6.7 Otros factores de aterogénesis	31
3.1.4 Presión arterial	33
3.1.5 Natriuresis y diuresis de presión	33
3.1.6 Modulación de la natriuresis de presión y la excreción urinaria de Na⁺	36
3.1.7 Regulación de la tensión arterial normal	38
3.1.7.1 ¿Cómo es que el aumento en la reabsorción de sal termina en hipertensión arterial?	41

ÍNDICE

3.1.8 Enfermedad vascular hipertensiva	44
3.1.9 Hipertensión arterial	45
3.1.9.1 Patogenia de la hipertensión esencial	47
3.1.9.2 Lesiones vasculares	52
3.2 MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN	54
3.2.1 Ácidos grasos poliinsaturados	55
3.2.2 Autacoides	56
3.2.2.1 Vasodilatadores	56
3.2.2.2 Cinas	56
3.2.2.3 Prostaglandinas	57
3.2.3 Eicosanoides	57
3.2.3.1 Relación con las membranas	57
3.2.3.2 Mecanismos de acción de los eicosanoides	59
3.2.3.3 Efectos biológicos	59
3.2.4 Leucotrienos	62
3.2.5 HPETE Y EPETE	62
3.2.6 Ácido araquidónico	63
3.2.6.1 Rutas del metabolismo del ácido araquidónico	67
3.2.7 Vía de la ciclooxigenasa	68
3.2.7.1 Ciclooxigenasa (COX)	69
3.2.8 Vía de la lipooxigenasa	70
3.2.9 Vía de la epoxigenasa	70
3.2.10 Prostaglandinas	71
3.2.10.1 Acciones y usos	72
3.2.10.2 Catabolismo de las prostaglandinas	72
3.2.10.3 Tipos de prostaglandinas	75
3.2.10.4 Biosíntesis de prostaglandinas	76
3.2.10.5 Usos terapéuticos	78
3.2.10.6 Inactivación en el organismo	80
3.2.10.7 Nomenclatura de prostaglandinas	81
3.2.10.8 Tromboxanos	83

ÍNDICE

3.2.10.9 Sensación dolorosa	83
3.2.10.10 Proceso inflamatorio	84
3.2.10.11 Sitios de acción de los fármacos	84
3.2.11 Fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AAINES)	85
3.2.11.1 Clasificación de los AAINES	86
3.2.11.2 Mecanismos de acción de los AAINES	87
3.2.11.3 Efectos adversos	88
3.2.11.4 Efectos adversos que no parecen relacionados con la inhibición de la COX	89
3.2.12 Salicilatos	90
3.2.12.1 Mecanismo de acción	90
3.2.12.2 Farmacocinética	90
3.2.12.3 Efectos farmacológicos	91
3.2.13 Paraamonofenoles	93
3.2.14 Pirazolonas	95
3.2.15 Indoles	96
3.2.16 Derivados del ácido fenilpropiónico y análogos	97
3.2.17 Naftilalcanonas	99
3.2.18 Ácidos antranílicos	99
3.2.19 Derivados del ácido pirrolacético y del ácido fenilacético	100
3.2.20 Oxicam	100
3.2.21 Inhibidores selectivos de COX 2, serie COXib	101
	105
3.3 RELACIÓN AAINES - ANTIHIPERTENSIVOS.	
3.3.1 Sustancias vasoactivas	107
3.3.2 Óxido nítrico (NO)	107
3.3.2.1 Mecanismos de relajación inducidos por NO	108
3.3.3 Adenosina	109
3.3.4 Endotelina I	109
3.3.5 Ácido nicotínico o niacina	109
3.3.6 Diazóxido	109
3.3.7 Metabolitos del ácido araquidónico dependientes de CYP450	109

ÍNDICE

3.3.8 Formación de segundos mensajeros a nivel celular	110
3.3.9 Bradicinina	111
3.3.9.1 Síntesis y metabolismo	111
3.3.9.2 Metabolismo e inactivación	112
3.3.9.3 Receptores de bradicinina	113
3.3.9.4 Bradicinina actúa mediante la producción de 3.3.9.5 Prostaciclina y liberación de NO	114
3.3.10 ¿Qué relación tiene la bradicinina con los fármacos AAINES y los fármacos IECAS?	116
3.3.10.1 Producción y síntesis de angiotensina	118
3.3.10.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona	118
3.3.11 Fármacos antihipertensivos	120
3.3.12 Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina	121
3.3.12.1 Subtipos de receptores de angiotensina II	122
3.3.12.2 Mecanismo de acción	124
3.3.13 ¿Qué relación tienen los antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II con los fármacos AAINES?	126
3.3.14 Inhibidores de la ECA (IECAS)	129
3.3.14.1 Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona	129
3.3.14.2 Mecanismo de acción	131
3.3.15 ¿Qué relación tienen los IECAS con los fármacos AAINES?	133
3.3.16 Betabloqueadores	135
3.3.16.1 Subtipos de adrenoreceptores y acciones de las catecolaminas	136
3.3.16.2 Diversos efectos del bloqueo de los receptores beta.	138
3.3.16.3 Betabloqueadores para la hipertensión	139
3.3.16.4 Mecanismo de acción	139
3.3.17 ¿Qué posible relación tienen los fármacos betabloqueadores con los fármacos AAINES?	140
3.3.18 Bloqueadores del canal de calcio o calcioantagonistas	141
3.3.18.1 Mecanismos de acción	143
3.3.18.2 Propiedades farmacológicas	145
3.3.19 ¿Qué posible relación tienen los calcioantagonistas con los AAINES?	146

ÍNDICE

4. CONCLUSIONES	147
5. REFERENCIAS	150

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Representación esquemática de los principales componentes de la pared vascular, visibles aquí en esta arteria muscular.	6
Figura 2. Imagen de una pequeña arteria del miocardio	8
Figura 3. Activación del endotelio; sus causas (activadores) y sus consecuencias (genes inducidos).	12
Figura 4. Esquema del mecanismo de engrosamiento de la intima.	13
Figura 5. Evolución natural de la arterioesclerosis.	16
Figura 6. Principales componentes de una placa ateromatosa bien desarrollada.	17
Figura 7. Procesos que pueden distinguirse en la hipótesis sobre la respuesta a una lesión.	26
Figura 8. Dibujo esquemático de la secuencia hipotética de fenómenos e interacciones que, a nivel celular, ocurren en la aterosclerosis.	32
Figura 9. Relación presión arterial y excreción de sodio.	34
Figura 10. Principios de natriuresis de presión.	35
Figura 11. Relación de la presión arterial media y la ingesta /excreción de sodio.	36
Figura 12. Regulación de la tensión arterial. NO/EDRF, óxido nítrico/factor de relajación derivado del endotelio.	39
Figura 13. Cambios de la tensión arterial dentro del sistema renina-angiotensina.	40
Figura 14. Control del flujo celular dependiente del metabolismo de la misma célula	41
Figura 15. Mecanismo de excreción de sodio en pacientes con hipertensión y modificación de la curva de natriuresis de presión.	42
Figura 16. Esquema hipotético de la patogenia de la hipertensión esencial.	50

ÍNDICE

Figura 17. Representación esquemática de los sitios preferentemente afectados por las principales formas de vasculitis.	53
Figura 18. Clases de eicosanoides.	57
Figura 19. Metabolismo del ácido araquidónico.	64
Figura 20. Rutas de hidrólisis del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana.	65
Figura 21. Vías en la cascada de ácidos grasos eicosanoides.	66
Figura 22. Eicosanoides formados a partir del ácido araquidónico.	67
Figura 23. Estructuras generales de las prostaglandinas y los tromboxanos.	68
Figura 24. Tres vías principales para la oxidación biológica de los ácidos grasos eicosanoides.	74
Figura 25 . Vías del catabolismo de la prostaglandina.	74
Figura 26. Estructuras de la prostaglandina E ₁ , E ₂ y E ₃ .	75
Figura 27. Biosíntesis de prostaglandinas.	78
Figura 28. Estructuras químicas de algunas prostaglandinas.	82
Figura 29. Estructuras de algunos fármacos AAINES y COXib,	102
Figura 30a. Diagrama de resumen de los mediadores inflamatorios derivados de los fosfolípidos con una breve descripción de sus acciones y los lugares de acción de los fármacos AAINES.	103
Figura 30b. Mecanismos de acción general de los AAINES.	105
Figura 31. Esquema de la regulación de la síntesis/liberación del NO en la célula endotelial del músculo liso vascular,	107
Figura 32. Síntesis de bradicinina.	112
Figura 33. Comparación de la estructura química de la bradicinina y la <i>des-arg-bradicinina</i> .	113
Figura 34. Puntos de escisión para la formación de cininas.	114
Figura 35. Acción de la bradicinina (BRAD).	115
Figura 36. . Similitud entre ECA y cininasa que incrementa el rompimiento de bradicinina	117
Figura 37. Degradación de bradicinina por ECA y cininasas.	117
Figura 38. Sistema renina – angiotensina.	119
Figura 39. Estimulación del calcio y la unión de angiotensina II a su receptor.	122
Figura 40. Receptor AT ₁ con sus 7 dominios transmembrana.	122

ÍNDICE

Figura 41. Vías de señalización de la angiotensina II.	125
Figura 42. Formación de angiotensina I, II y III y acción farmacológica sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona de los IECAS e inhibidores del receptor AT1 de angiotensina.	125
Figura 43. Bloqueo del receptor AT ₁ de angiotensina II.	125
Figura 44. Contracción producida por la unión de angiotensina II a su receptor AT ₁ .	127
Figura 45. Síntesis de prostaglandinas a partir de la unión de angiotensina II con su receptor AT ₁	127
Figura 46. Síntesis de angiotensina II y sus efectos.	132
Figura 47. Formación de prostaciclina y liberación de NO inducido por IECAS	133
Figura 48. Formación de prostaciclina por IECAS y su inhibición por los AAINES	134
Figura 49. Acción de las catecolaminas sobre los vasos.	136
Figura 50. Incremento en la entrada de iones calcio iniciado por receptores adrenérgicos beta.	137
Figura 51. Efecto de los betabloqueadores en el sistema renina – angiotensina – aldosterona	140
Figura 52. Mecanismo de acción de los antagonistas del calcio.	143

ÍNDICE DE TABLAS

Página

Tabla 1. Propiedades y funciones de las células endoteliales	9
Tabla 2. Factores de riesgo de las estrías grasas.	19
Tabla 3. Fenotipos causantes de mutaciones genéticas.	21
Tabla 4. Ejemplos de formas secundarias de la hipertensión arterial	43
Tabla 5. Clasificación de las cifras de tensión arterial en adultos.	45
Tabla 6. Clases de hipertensión sistólica y diastólica.	46
Tabla 7. Origen de los mediadores de la inflamación	54
Tabla 8. Acciones de prostaglandinas y tromboxanos y su posible uso terapéutico.	72
Tabla 9. Análogos principales de las prostaglandinas en uso clínico o bajo desarrollo.	73
Tabla 10. Acciones de la COX 1 y COX 2.	104
Tabla 11. Especificidad en inhibición de ciclooxigenasa de algunos grupos fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y COXib más utilizados.	105
Tabla 12. Comparación de la actividad inhibidora de la sintetasa de prostaglandina y la potencia antiinflamatoria de analgésicos no opiáceos seleccionados.	106
Tabla 13. Acciones de la bradicinina.	116

ÍNDICE

ABREVIATURA

AAINES	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.	IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
ARA	Ácido araquidónico.	IP3	Inositol trifosfato.
AT₁	Receptor de angiotensina II.	LT	Leucotrienos.
COX	Ciclooxigenasa	LX	Lipoxinas.
COXib	Fármacos Inhibidores específicos de COX 2.	NO	Oxido nítrico.
CYP450	Citocromo P450.	PG	Prostaglandinas.
DAG	Diacilglicerol.	PGG₂	producto intermediario prostaglandina G ₂ .
ECA	Enzima convertidora de angiotensina	PGH	Endoperoxido de prostaglandina.
eNOS	Sintetasa de NO endotelial	PGI₂	Prostaciclina.
EPETE	monoepóxido del ácido graso	PLA₂	Fosfolipasa A ₂ .
HETE	ácidos hidroxieicosatetraenoicos	PLC	Fosfolipasa C.
HPETE	ácido hidroperoxieicosatetraenoico	TXA₂	Tromboxano A ₂ .

1. INTRODUCCIÓN

Las prostaglandinas y tromboxanos son derivados del ácido araquidónico producidas por la vía de la ciclooxigenasa también conocidos como autacoides que tienen acción vasoconstrictora (como el tromboxano A_2) o vasodilatadora (como prostaciclina PGI_2). Durante su biosíntesis, tras un estímulo externo como un golpe o interno como fiebre o la unión de un agonista con su receptor acoplado a proteína G, se producen segundos mensajeros como el diacilglicerol (DAG) que estimula a la proteína quinasa C para favorecer la fosforilación de proteínas, e el inositol trifosfato (IP_3) que incrementa el Ca^{2+} y su movilización los cuales activarán a la fosfolipasa C o A_2 (PLC o PLA_2) enzima que romperá al fosfolípido de membrana permitiendo la salida de ácido araquidónico, el cual al unirse con la enzima ciclooxigenasa (COX) formará un endoperóxido de prostaglandina que posteriormente se unirá a una enzima específica para producir prostaglandinas primarias de la serie 2 (PGA_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 , TXA_2).^{3, 6, 8, 13, 15, 19}

Los fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos mejor conocidos como AAINES son inhibidores de la enzima COX1 y COX2. La primera es una enzima constitutiva siempre presente en las células, responsable de la producción de sustancias similares a las prostaglandinas como son los tromboxanos (principalmente TXA_2) y de prostaglandinas mientras que la segunda aparece solo cuando es requerida como en los casos de inflamación pues se activa en el tejido inflamado catalizando la promoción de la inflamación y la amplificación del dolor mediante PGE_2 .^{4, 7, 15, 29}

Los antihipertensivos son sustancias utilizadas para el tratamiento de la hipertensión arterial. Actúan sobre diversos mecanismos fisiopatológicos situados en el sistema nervioso y en el cardiocirculatorio e influyen sobre el funcionamiento renal y el equilibrio hidroelectrolítico y también pueden actuar por vía enzimática. Reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular y su elección viene dada por las características del paciente y los procesos acompañantes. Se clasifican en: 1) Diuréticos 2) Betabloqueadores 3) Alfa-bloqueadores. 4) Alfa-beta-bloqueadores. 5) Bloqueadores de los canales del calcio o calcioantagonistas. 6) Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o IECAS. 7) Inhibidores de los receptores AT_1 de la angiotensina II. 8) Vasodilatadores y 9) Simpaticolíticos centrales.^{6,9, 11, 22, 24}

Es importante lograr establecer una relación entre los dos grupos de fármacos en donde se determine que la administración conjunta de fármacos AAINES con Antihipertensivos de los grupos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor AT_1 de angiotensina II y posiblemente calcioantagonistas y betabloqueadores; pues tienen un efecto desfavorable al inhibir sustancias vasodilatadoras como prostaciclina (PGI_2), bradicinina y óxido nítrico (NO) principalmente que contribuyen al efecto vasodepresor de los antihipertensivos disminuyéndose así el efecto de estos.

Los fármacos AAINES son inhibidores de prostaglandinas y tromboxanos al inactivar a la enzima COX. Al analizar la biosíntesis de prostaglandinas es importante remarcar la importancia de la movilización del calcio intracelular para activar a la PLC o PLA_2 que liberará al ácido araquidónico.

Por este motivo la relación de los antihipertensivos con los AAINES radica en que los IECA actúan incrementando la concentración de bradicinina, que a su vez induce la producción y liberación de óxido nítrico y la formación de la prostaglandina vasodilatadora prostaciclina; la enzima que degrada a la bradicinina es idéntica a la enzima convertidora de angiotensina ECA, si se inhibe esta última disminuye la degradación de bradicinina y así aumenta el efecto vasodilatador de esta al promover y liberar prostaciclina PGI_2 y NO; no obstante los fármacos AAINES al inhibir a la COX no permite la formación de PGI_2 que es la prostaglandina mas vasoactiva con acción dilatadora; por ello disminuye el efecto vasodilatador del antihipertensivo al administrar conjuntamente AAINES.^{3,9,6,24}

El receptor AT_1 de angiotensina II esta acoplado a proteína G, por lo que da inicio a la formación de segundos mensajeros lo que incrementa la actividad de la fosfolipasa C (PLC)) dando inicio a la liberación de ácido araquidónico del fosfolípido de membrana, así como la liberación de IP_3 y DAG; estos dos últimos mensajeros secundarios mencionados son los que provocan el fenómeno de contracción provocado por angiotensina II. Los bloqueadores del receptor AT_1 de angiotensina II se unen en el sitio correspondiente para el receptor de forma competitiva en donde se produce la movilización del calcio que activa a la PL e inicia la síntesis de prostaciclina como primera respuesta al efecto inhibitor de vasoconstricción causada por angiotensina II, de igual forma un fármaco AAINE no permite la formación de este vasodilatador disminuyendo así el efecto del antihipertensivo.^{15, 16, 21,23, 24}

Los fármacos betabloqueadores incrementan la actividad del calcio intracelular al inducir la salida de este de los reservorios en el citoplasma, se propone tras la integración de la información sobre dichos fármacos que existe la posibilidad de que dicha movilización pueda incrementar la actividad de la fosfolipasa, la cual actúa liberando al ácido araquidónico, DAG, IP_3 , entre otros.

El ácido araquidónico será el que al unirse a la ciclooxigenasa dará origen a PGI_2 que contribuye al efecto vasodepresor del antihipertensivo, no obstante; al inhibir los AAINES la enzima COX, la formación de prostaciclina no se daría, por lo tanto en vez de contribuir a la vasodilatación ejercida por el betabloqueante el efecto disminuirá al no darse esa posible “sinergia”.^{21, 22, 24}

Los calcioantagonistas actúan cerrando lo canales tipo L desde el interior de la célula impidiendo la entrada de calcio desde el exterior, pero el calcio que queda en el reservorio intracelular se moviliza tras la disminución de la entrada de mas iones, por lo tanto en teoría se propone que esta movilización estimulará a la fosfolipasa, con ello al liberarse el ácido araquidónico se dará inicio a la síntesis de PGI_2 para causar vasodilatación no obstante la administración de AAINES impedirá la formación de esta prostaglandina, disminuyendo el efecto vasodilatador diferente al que se tendría si no se inhibiera la actividad de prostaglandinas vasodilatadoras.^{21, 24}

Se espera que la información recopilada sea de uso relevante para posteriores investigaciones teóricas y experimentales que prueben o rechacen el trabajo que a continuación se desarrolla, con la finalidad de que se advierta, a futuro la importancia de administrar a pacientes hipertensos fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos con fármacos IECAS, inhibidores del receptor AT_1 para angiotensina II, calcioantagonistas o betabloqueadores.

2. OBJETIVO GENERAL

Revisar e integrar la información de las acciones de los antihipertensivos relacionados con los fármacos AAINES inhibidores de COX 1 y COX 2 mediante una revisión biblio-hemerográfica y electrónica para determinar los efectos farmacológicos de la administración de ambos grupos de fármacos.

2.1 Objetivos particulares

1. Revisar e integrar la información sobre vascularización normal y regulación de la tensión arterial en el organismo para introducir conceptos básicos y conocer las funciones normales del sistema vascular.
2. Revisar y reunir la información referente a las enfermedades y trastornos vasculares para introducir el desarrollo de los sucesos dados en la hipertensión arterial.
3. Integrar la información sobre mediadores de la inflamación con la finalidad de explicar la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados productores de autacoides.
4. Revisar la información sobre las rutas del metabolismo del ácido araquidónico para explicar y ejemplificar con figuras y esquemas la biosíntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) marcando la importancia de las enzimas ciclooxigenasas (COX 1 y COX 2).
5. Integrar la información referente a la biosíntesis de PG y TX así como sus efectos en el organismo, usos y preparados con la finalidad de explicar la formación e importancia de los segundos mensajeros que intervienen en la formación y efectos de dichos autacoides.
6. Revisar la información sobre fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AAINES) inhibidores de COX 1 y COX 2 para explicar sus tipos, mecanismos de acción y usos.
7. Integrar la información referente a las sustancias con actividad vasoactiva en el organismo para explicar sus efectos mediados por la formación de segundos mensajeros para lograr su actividad vasoconstrictora o vasodilatadora.
8. Integrar la información sobre bradicinina con la finalidad de explicar su actividad conjunta con óxido nítrico y prostaciclina y sus efectos en el organismo.
9. Integrar la información del sistema renina-angiotensina-aldosterona relacionando lo visto en vascularización normal para explicar su importancia en la regulación de la tensión arterial así como la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

10. Integrar la información sobre angiotensina II por medio de información bibliohemerográfica electrónica para explicar la formación y acción de este vasoconstrictor en el organismo al unirse con el receptor AT₁.
11. Revisar la información referente a los fármacos antihipertensivos para explicar sus tipos, mecanismos de acción, usos y efectos.
12. Integrar la información sobre el mecanismo de acción de los fármacos AAINES inhibidores de COX 1 y COX 2 con los mecanismos de acción de los fármacos antihipertensivos mediante información, figuras y esquemas para dar la explicación a las posibles interferencias entre ambos grupos durante su administración conjunta.

3. REVISIÓN BIBLIOHEMEROGRÀFICA-ELECTRÒNICA DE LOS EFECTOS ENTRE LOS AAINES Y LOS ANTIHIPERTENSIVOS

3.1 Vascularización normal.^{3, 5, 6, 10, 14}

La estructura de los vasos refleja las distintas exigencias funcionales que existen en diferentes puntos del organismo y varía de acuerdo a ello. Para que las arterias resistan las presiones normales y más elevadas que han de soportar, sus paredes son generalmente más gruesas que las de las venas homologas.

El espesor de la pared arterial disminuye conforme lo hace el calibre del vaso pero el cociente espesor de la pared /diámetro de la luz va aumentando. Las venas tienen un diámetro total mayor, una luz más amplia y una pared más delgada que las arterias correspondientes.

Existen tres clases de arterias según su tamaño y sus caracteres estructurales: 1) arterias gruesas o elásticas como la aorta y sus grandes ramas (p. ej., aorta, subclavia, carótida común, ilíaca y pulmonar); 2)arterias de mediano tamaño o musculares que comprenden a otras ramas de la aorta (como las arterias coronarias o las renales, llamadas también *arterias distributivas*; y 3) arterias pequeñas (< 2 mm de diámetro generalmente) que en su mayor parte se encuentran en el interior de los tejidos y los órganos.

Los elementos básicos de la pared vascular son las células endoteliales, las fibras musculares lisas y la matriz extracelular que contiene elementos elásticos, colágeno y proteoglucanos. Todos ellos se disponen en capas concéntricas: la *intima* (adyacente a la luz), la *media* y la *adventicia* (la capa externa), que están mejor delimitadas en los vasos grandes.

En las arterias normales, la íntima está formada por células endoteliales de revestimiento y una cantidad mínima de tejido conjuntivo subendotelial. Está separada de la media por una densa membrana elástica llamada lámina elástica interna.

La superficie externa de la mayoría de las arterias está marcada por una lámina elástica externa bien definida. En las arterias de grueso y mediano tamaño las capas de fibras musculares lisas próximas a la luz se nutren principalmente del oxígeno que atraviesa directamente la luz del vaso por difusión, proceso que esta favorecido por los orificios (fenestraciones) que tiene la membrana elástica interna, como esa difusión es insuficiente para llevar el oxígeno desde la luz hasta las capas externas de los vasos de mediano y grueso tamaño, hay pequeñas arteriolas que desde el exterior perforan a la membrana elástica externa y cuyas ramas pequeñas riegan la mitad o los dos tercios externos de la media.



Algunos ejemplos de:

La arterioesclerosis afecta a:
arterias elásticas y musculares

La hipertensión afecta:
pequeñas arterias musculares y a las arteriolas

Vasculitis:
segmentos vasculares



Los elementos elásticos de la aorta permiten la distensión durante la sístole y acumulan parte de la energía del latido cardiaco. Despues hay contracciones cardiacas en la fase diastolica. La fuerza elastica d ela pared vascular impulsa la sangre hacia el sistema vascular periférico.

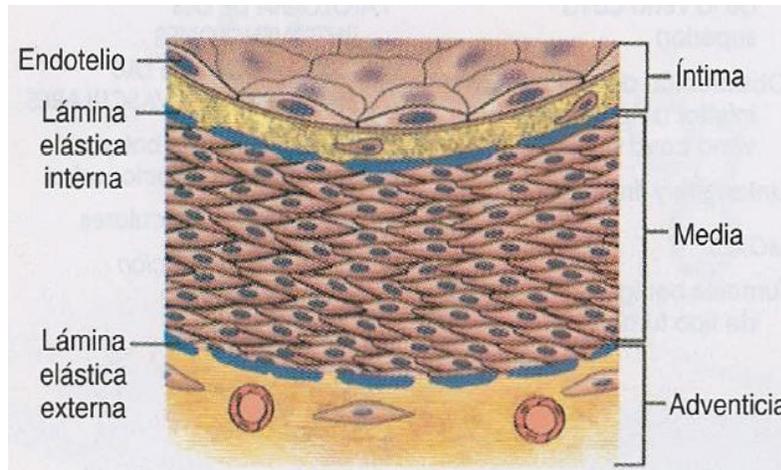


Figura 1. Representación esquemática de los principales componentes de la pared vascular, visibles aquí en esta arteria muscular. (Cotran, p.520).

Los vasos que nutren a las paredes vasculares se llaman *vasa vasorum* (literalmente vasos de los vasos). Por fuera de la media está la adventicia, una capa envolvente de tejido conjuntivo que contiene fibras nerviosas y *vasa vasorum* dispersos.

La adaptación a las necesidades mecánicas y metabólicas hace que la cantidad relativa y la disposición de los elementos estructurales básicos varíen a lo largo del árbol arterial. En las arterias elásticas la media contiene muchas fibras elásticas dispuestas en capas bastante compactas que están separadas por capas de fibras musculares lisas.

Los elementos elásticos de la aorta permiten que este vaso se distienda durante la sístole y acumule entonces parte de la energía del latido cardíaco. A continuación y en medio de las contracciones cardíacas durante la fase diastólica del ciclo cardíaco, la fuerza elástica de la pared vascular impulsa la sangre hacia el sistema vascular periférico. En las arterias elásticas, la media contiene muchas fibras elásticas dispuestas en capas compactas que están alternadas por capas de fibras musculares lisas.

En las arterias musculares, la media está formada principalmente por fibras musculares lisas dispuestas circularmente o en espiral, sólo hay elastina en las membranas interna y externa. En las arterias musculares y en las arteriolas el riego sanguíneo regional y la presión arterial están reguladas por las variaciones de tamaño de la luz que se producen cuando las fibras musculares lisas se contraen (vasoconstricción) o se relajan (vasodilatación), fenómenos que están controlados en parte por el sistema nervioso autónomo y en parte por factores metabólicos locales y por las interacciones celulares.



Las

arteriolas son fisiológicamente los puntos principales de la resistencia al flujo sanguíneo, siendo responsables de una intensa disminución de la presión y la velocidad de la sangre, así como del paso de un flujo pulsátil a una corriente continua.



Con el envejecimiento, la aorta pierde elasticidad, y los vasos se vuelven menos distendibles, especialmente cuando aumenta la presión arterial.

Las arteriolas son las ramas arteriales más pequeñas (generalmente de 10 a 20 μ m de diámetro). El grado de contracción de la musculatura lisa de la media arteriolar modifica enormemente el diámetro de la luz vascular, de ese modo se regula la presión arterial en la circulación general y se producen variaciones considerables en la distribución del riego sanguíneo en los diversos lechos capilares.

Padecimientos tales como la arterioesclerosis afectan principalmente a las arterias elásticas y musculares, la hipertensión afecta particularmente a las pequeñas arterias musculares y arteriolas, mientras que la vasculitis afecta los segmentos vasculares. Como la resistencia de un vaso sanguíneo al flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la cuarta potencia del diámetro (es decir que una reducción del diámetro a la mitad aumenta en 16 veces la resistencia), se deduce que pequeños cambios en el tamaño de la luz de los pequeños vasos sanguíneos son capaces de acarrear una fuerte reducción del riego sanguíneo.

Así las arteriolas son fisiológicamente los puntos principales de la resistencia al flujo sanguíneo siendo responsables de una intensa disminución de la presión y la velocidad de la sangre, así como del paso de un flujo pulsátil a una corriente continua. Además las pequeñas arterias y las arteriolas son en las que más se resiente la elevación de la presión arterial; el estrés anormal altera su estructura lo cual tiene importantes consecuencias.

Los capilares tienen aproximadamente el diámetro de los hematíes (7-8 μ) y son paredes delgadas. Cada arteriola emite muchos capilares por ello el lecho capilar tiene en total una gran superficie de sección y el flujo sanguíneo que los atraviesa es muy lento. Los capilares están revestidos por células epiteliales y por fuera se apoyan en una delgada membrana basal; carecen de capa media.

La lentitud de su flujo, su gran superficie y la delgadez de sus paredes cuyo espesor es de una célula solamente, convierten a los capilares en un lugar idealmente adaptado para que se produzcan rápidos intercambios de sustancias difusibles entre la sangre y los tejidos. La estructura de los capilares varía según los sitios, especialmente según el grado de continuidad según el endotelio y de la membrana basal. Los capilares de los músculos, corazón, pulmones, piel y sistema nervioso poseen una capa endotelial continua.

En las glándulas endocrinas, los glomérulos renales y algunos vasos del tubo digestivo, en el endotelio tiene fenestraciones que permiten un transporte de moléculas de mayor tamaño y de líquidos (como hormonas o filtrado glomerular) más rápido que los capilares dotados de endotelio continuo. Algunos capilares llamados sinusoides tienen un endotelio discontinuo y una membrana basal parcial o ausente como: hígado, bazo y médula ósea lo cual favorece el paso de células a través de sus paredes.

La sangre que retorna al corazón desde los lechos capilares pasa inicialmente a las *vénulas poscapilares* y después sucesivamente y a través de las vénulas colectoras a las venas de pequeño, mediano y grueso calibre.



En muchas formas de inflamación, el escape de líquidos y la exudación de leucocitos se producen preferentemente en las vénulas.



La lesión endotelial, aparte de contribuir a la formación de trombos, además, es esencial para que aparezcan la arterioesclerosis y los efectos vasculares de la hipertensión y de otros procesos

Las vénulas poscapilares son un lugar de importante intercambio entre la luz vascular y los tejidos circundantes. Por ejemplo: la presión en las vénulas es más baja que en el lecho capilar y que la presión tisular intersticial, provocando que los líquidos puedan pasar a la circulación desde los tejidos que rodean a las vénulas. Además en muchas formas de inflamación el escape de líquidos y la exudación de leucocitos se producen preferentemente en las vénulas.

Las venas son vasos de gran calibre pero paredes finas que constan de una membrana elástica interna mal definida y una media no tan desarrollada como la de las arterias. En conjunto, las venas tienen gran capacidad; aproximadamente dos tercios de la sangre de la circulación general se aloja en las venas. Las venas tienen relativamente poco sostén, están predispuestas a sufrir dilataciones y compresiones irregulares y a dejarse invadir por procesos tumorales e inflamatorios. La inversión de su flujo se evita gracias a las válvulas que poseen muchas venas, especialmente las de los miembros inferiores donde la sangre debe circular venciendo la fuerza de gravedad.

Los vasos linfáticos son conductos de pared fina revestida de epitelio y no contienen células sanguíneas; actúan como un sistema de drenaje devolviendo el líquido de los espacios intersticiales a la sangre. También constituyen una vía importante para la propagación de enfermedades al trasladar a las bacterias o a las células tumorales a sitios distantes donde afecta en gran parte a las arterias elásticas y musculares.

3.1.1 Células de la pared vascular y su respuesta a las lesiones ^{3, 8, 10, 14.}

Las células endoteliales y las células musculares lisas son los principales componentes de las paredes de los vasos sanguíneos como se aprecia en la figura 2, ambas desempeñan un papel importante en la patología vascular.

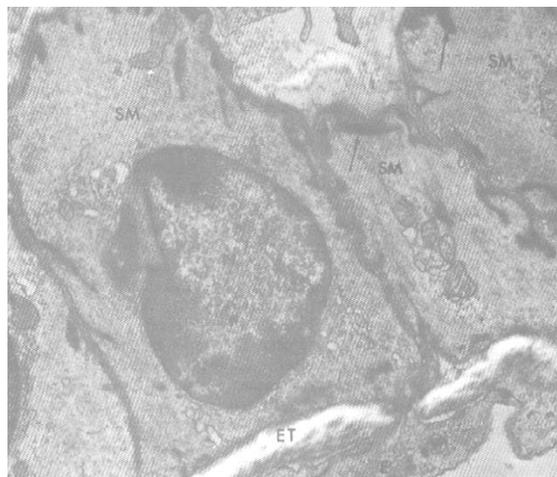


Figura 2. Imagen de una pequeña arteria del miocardio. (Cotran, p.522)

La figura 2 muestra el revestimiento epitelial continuo está separado de la capa de fibras musculares lisas (SM) por una delgada membrana elástica interna (ET). Obsérvense las bandas periféricas de las células musculares lisas de la media y la membrana basal (B) externa. (H) fibroblasto perivascular; N, núcleo.

3.1.1.1 Células endoteliales.

Estas células forman una monocapa que tapiza todo el sistema vascular (el endotelio). Su integridad estructural y funcional es fundamental para mantener la homeostasis de las paredes vasculares y la función circulatoria. Este tipo de célula tapiza la luz de los vasos sanguíneos y se interpone con una capa de tejido conectivo que la separa de las células musculares lisas de la túnica media. Realiza múltiples funciones metabólicas y endócrinas y su disfunción da lugar a enfermedades (hipertensión arterial, arteriosclerosis, entre otros). Actúa como barrera permeable, secreta factores vasoactivos (óxido nítrico, endotelina), produce agentes antitrombóticos (PGI₂ o prostaciclina), anticoagulantes (factor tisular, plasminógeno), mediadores inflamatorios (interleucina-1, moléculas de adhesión), factores de crecimiento (IGF, PDGF), entre otros.²

Las células endoteliales tienen forma alargada y poligonal, poseen muchas vesículas de pinocitosis y forman complejos de unión con las células vecinas. Son las únicas que contienen *cuerpos de Weibel-Palade*, unas estructuras de 0.1mm de ancho y 3 mm de longitud que constituyen las organelas donde se almacena el factor de Von Willebrand (vWF). El endotelio vascular es un tejido de gran versatilidad funcional que goza de muchas propiedades sintéticas y metabólicas.³



Cuerpos de Weibel-Palade: constituyen las organelas donde se almacena el factor XII



Factor vWF.

Glucoproteína que se sintetiza en las células endoteliales y en los megacariocitos. Interviene en el proceso de adhesión de las plaquetas al subendotelio de la pared vascular.

Tabla 1. Propiedades y funciones de las células endoteliales. (Cotran, p.522).

PROPIEDADES	FUNCIONES
Mantenimiento de una barrera semipermeable	Modulación del flujo sanguíneo y de la reactividad vascular: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vasoconstrictores: endotelina. ECA ➤ Vasodilatadores: NO/EDRF, prostaciclina
Formación de moléculas anticoagulantes y antitrombóticas como: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Prostaciclina 	Regulación de la inflamación y la inmunidad: <ul style="list-style-type: none"> ➤ IL-1, IL-6, IL-8

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Trombomodulina ➤ Activador del plasminógeno ➤ Moléculas afines a la heparina 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Moléculas de adhesión ➤ Ag de histocompatibilidad
<p>Formación de moléculas protrombóticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Factor Von Willebrand ➤ Factor tisular ➤ Inhibidor del activador del plasmonógeno 	<p>Regulación del crecimiento celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Estimulan el crecimiento: PDGF, CSF, FGF ➤ Inhiben el crecimiento: heparina, TGF-β
<p>Producción de matriz extracelular (colágeno, proteoglucanos)</p>	<p>Oxidación de las LDL</p>

ECA: enzima convertidora de angiotensina (AL – AII); NO/EDRF: NO/factor de relajación derivado del endotelio; IL: interleucina; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; CSC: factor estimulante de colonias; PGF: factor de crecimiento fibrinoblástico; TGF- β : factor de transformación del crecimiento β ; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

El endotelio vascular es un tejido de gran versatilidad funcional que goza de muchas propiedades metabólicas. Las células endoteliales:

- 1) actúan como una membrana semipermeable controlando el paso de moléculas pequeñas y grandes al interior de la pared arterial y a través de las paredes de los capilares y las vénulas
- 2) mantienen libre de trombogénesis a la interfase sangre-tejido regulando la trombosis, la trombólisis y la adhesión plaquetaria
- 3) modulan el tono vascular y el riego sanguíneo
- 4) metabolizan ciertas hormonas
- 5) regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias controlando en gran parte las interacciones de los leucocitos con la pared vascular
- 6) modifican las lipoproteínas de la pared arterial
- 7) regulan el crecimiento de otras células, especialmente de las fibras musculares lisas. Por lo tanto el endotelio participa activamente en las interacciones entre la sangre y los tejidos.

3.1.1.2 Células musculares lisas^{3,8,10}

Forman el tejido constituido por fibras musculares dotadas de capacidad contráctil. Hay dos tipos de músculos formados por estas células: los *de fibra estriada* y los *de fibra lisa*. Los primeros son los músculos esqueléticos de contracción voluntaria; el músculo liso es el que reviste la pared visceral y los vasos y es de contracción involuntaria. El músculo cardiaco, por su estructura corresponde a la musculatura estriada (con algunas peculiaridades) pero es involuntario.

Las células musculares lisas de los vasos son capaces de ejercer muchas funciones, como: la vasoconstricción y la dilatación en respuesta a los estímulos normales o farmacológicos; la síntesis de colágeno, elastina y proteoglucanos; la elaboración de factores del crecimiento y de citocinas; y la posibilidad de emigrar a la íntima y proliferar. Las células musculares lisas, como elemento predominante de la capa media de los vasos, constituyen una estructura importante no sólo en la reparación vascular normal, sino también en los procesos patológicos, como la aterosclerosis. En reposo, las células musculares lisas de los vasos tienen aspecto fusiforme, poseen un solo núcleo alargado y se parecen a los fibroblastos. Su función contráctil está mediada por filamentos citoplasmáticos que contienen actina y miosina.

La capacidad migratoria y proliferativa de las fibras musculares lisas está regulada normalmente por factores favorecedores e inhibidores del crecimiento celular. Son favorecedores:

- ✓ El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que también es elaborado por las células endoteliales y los macrófagos.
- ✓ El factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF)
- ✓ La interleucina (IL)

Entre los inhibidores están: los heparán sulfatos, el óxido nítrico/factor relajador derivado del endotelio (NO/EDRF); el interferón γ (IFN- γ) y el factor de transformación del crecimiento β (TGF- β).

3.1.1.3 Alteraciones funcionales y activación del endotelio^{3,10, 13, 28}

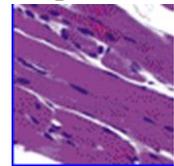
La activación endotelial es un proceso esencial en la patogenia de las enfermedades vasculares por que la desencadenan los estímulos que se sabe favorecen la lesión vascular, y provoca respuestas que influyen en comienzo y la evolución de las lesiones vasculares.

Las células endoteliales pueden responder a diversos estímulos anormales adaptando algunas de las funciones básicas enumeradas en la (tabla 1) y expresando propiedades recientemente adquiridas (inducidas).



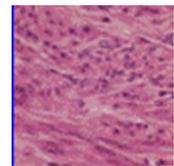
Aparte de contribuir a la formación de trombos, la lesión endotelial es esencial para que aparezcan la aterosclerosis y los efectos vasculares de la hipertensión y de otros procesos.

Células del músculo esquelético



Espasa-Calpe® 2004

Células del músculo liso



Espasa-Calpe® 2004

El término de disfunción endotelial suele utilizarse para describir varias clases de alteraciones potencialmente reversibles del estado funcional de las células endoteliales, las cuales se producen en respuesta a los estímulos ambientales.

Algunas de esas alteraciones, llamadas arbitrariamente de *estimulación endotelial* indican la existencia de respuestas reversibles rápidas que duran minutos y que son independientes de la síntesis de proteínas. Son ejemplos: las alteraciones de las células endoteliales inducidas por la histamina, la serotonina y otros mediadores vasoactivos que producen aumento en la permeabilidad vascular, que inhiben la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales y redistribuyen la glucoproteína de adhesión P—selectina bajo el estímulo de la trombina o histamina. Otras llamadas de activación endotelial reflejan una alteración en la expresión de los genes y la síntesis de proteínas y pueden tardar horas e incluso días en aparecer.

Las citocinas y las sustancias de origen bacteriano son inductoras de la activación endotelial, siendo responsables de lesiones inflamatorias y del shock séptico, de estrés hemodinámicos y de los lípidos que son esenciales en la patogenia de la aterosclerosis, de los productos finales de la glucosilación avanzada (importantes en la diabetes), así como de los efectos de los virus. Las células endoteliales activadas elaboran a su vez moléculas de adhesión, otras citocinas y quimiocinas, factores de crecimiento, sustancias vasoactivas que producen vasoconstricción o vasodilatación, moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés Major Histocompatibility Complex), fracciones procoagulantes y anticoagulantes, y una serie de productos de los genes que poseen actividad biológica.⁴

La regulación molecular de estas importantes respuestas está sometida actualmente a intensos estudios. Al parecer una vía que actúa mediando la expresión de muchos genes durante la activación endotelial es el factor de transcripción nuclear κB (NF- κB) /sistema I κB de los factores de transcripción. Algunos activadores de las células endoteliales tienen en común la capacidad de generar estrés oxidativo, que se sabe activa la vía del NF- κB .



La activación endotelial es un proceso esencial en la patogenia de las enfermedades vasculares por que la desencadenan los estímulos que se sabe favorecen la lesión vascular, y provoca respuestas que influyen en comienzo y la evolución de las lesiones vasculares.

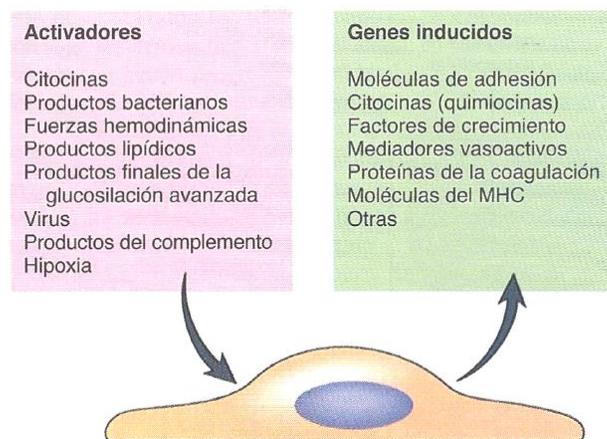


Figura 3. Activación del endotelio; sus causas (activadores) y sus consecuencias es decir, genes inducidos. (Cotran, p.523)

3.1.2 Engrosamiento de la íntima: una respuesta a las lesiones vasculares ^{3, 10, 13, 19}

Las lesiones vasculares estimulan el crecimiento de las células musculares lisas al romper el equilibrio fisiológico que existe entre inhibición y estimulación. En la figura 4 se aprecia que destaca la emigración y proliferación de las fibras musculares lisas, y la formación de matriz extracelular en la íntima.

La reparación completa de la pared vascular lesionada, incluido el endotelio, consiste en una respuesta curativa fisiológica con formación de una neoíntima que comprende:

- 1) la emigración de células musculares lisas desde la media a la íntima
- 2) la multiplicación consecutiva de las células de la íntima
- 3) la síntesis y el depósito de matriz extracelular, como se aprecia en la figura siguiente:

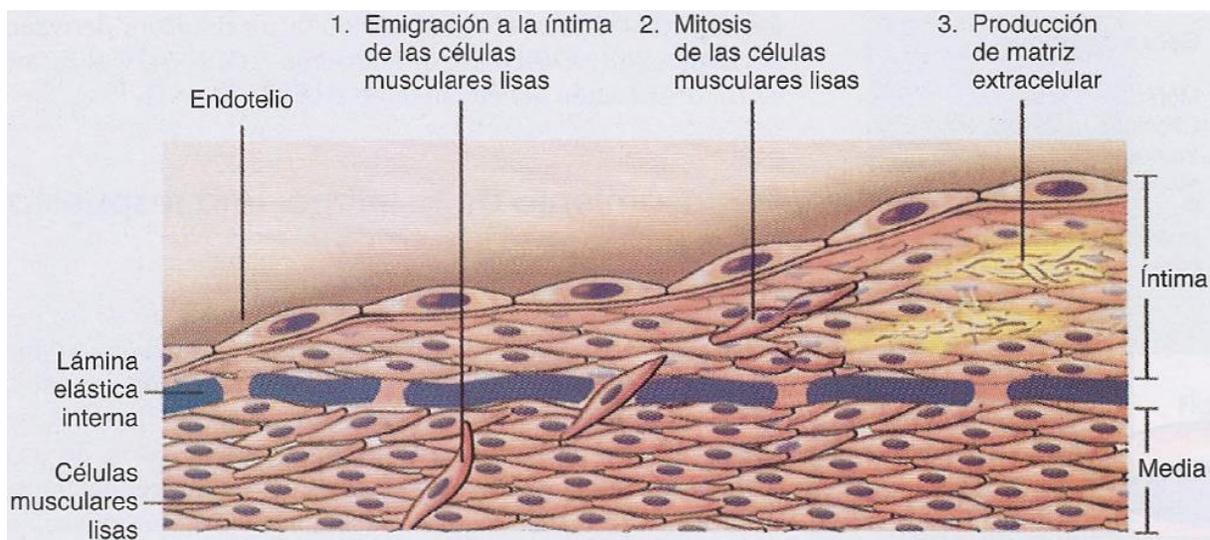


Figura 4. Esquema del mecanismo de engrosamiento de la íntima. (Cotran, p. 524)

Las lesiones que producen solamente pérdidas focales del endotelio sin total denudación es frecuente que puedan ser reparadas mediante la emigración y proliferación de las células endoteliales colindantes. Las lesiones más extensas o más crónicas de las fibras musculares de la media provocan una serie de fenómenos de reparación más complejos.

Durante el proceso curativo las células musculares lisas sufren cambios similares a los de diferenciación. Las células musculares que emigran desde la media a la íntima pierden su poder contráctil, aumentan su capacidad para multiplicarse y pueden sintetizar más moléculas de la matriz extracelular lo que con frecuencia se denomina cambio del fenotipo contráctil al fenotipo proliferativo-sintético.

Estructuralmente disminuyen los gruesos filamentos de miosina y aumenta la cantidad de organelas implicadas en la síntesis de proteínas, como son el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. Las lesiones pueden inducir una intensa proliferación. En condiciones normales es raro observar la multiplicación de una célula muscular lisa de la pared arterial, mientras que un 15 a 40 % aproximadamente de esas células presentan mitosis en las 48 horas que siguen a una lesión arterial experimental.

Las células musculares lisas de la íntima pueden volver a su estado no proliferativo bien cuando la capa que cubre al endotelio se recupera después de haber sufrido una lesión aguda o bien cuando desaparece algún estímulo crónico. Las respuestas curativas exageradas provocan engrosamiento de la íntima capaz de causar estenosis u oclusión de los vasos sanguíneos de pequeño o mediano tamaño o de los injertos vasculares. En ese contexto pueden aparecer muchos procesos vasculares bien conocidos y clínicamente importantes en los que el estímulo lesivo inicial puede ser desde preferentemente mecánico a predominantemente inmunitario o incluso multifactorial.

3.1.3 Enfermedades vasculares^{3,10,18}

Las enfermedades vasculares afectan principalmente a las arterias y dentro de ellas, el problema más prevalente y de mayor importancia clínica es la aterosclerosis. La hipertensión, los procesos inflamatorios de los vasos y otras lesiones arteriales menos frecuentes también pueden causar una incapacidad considerable e incluso la muerte. Las enfermedades de las venas como las varices, también son muy frecuentes en la práctica clínica, pero los procesos venosos destacan más por la incapacidad que producen que por su importancia como causas de muerte. Sin embargo la flebotrombosis puede provocar la muerte por trombosis seguida de embolia pulmonar.

3.1.3.1 Alteraciones congénitas^{3,10,18}

Las alteraciones del patrón anatómico habitual de las ramificaciones y anastomosis vasculares raras veces producen síntomas, aunque tienen importancia para la técnica de las intervenciones quirúrgicas; conociéndolas de antemano se evita el riesgo de provocar la rotura inesperada de un vaso anómalo. Entre otras alteraciones congénitas de los vasos hay dos que tienen importancia: el aneurisma sacular o del desarrollo, y los aneurismas o fistulas arteriovenosas.

3.1.3.2 Fístula arteriovenosa^{3,10,18}

Las comunicaciones anormales entre arterias y venas suelen deberse a defectos del desarrollo, a la rotura de un aneurisma arterial en la vena adyacente, a lesiones penetrantes que fragmentan las paredes arteriales y venosas, y provocan una comunicación artificial o la necrosis inflamatoria de los vasos colindantes.

La comunicación entre una arteria y una vena puede consistir en un vaso bien desarrollado, en un conducto vascular formado por la recanalización de un trombo, o en un saco aneurismático. Estas lesiones raras y pequeñas habitualmente pueden tener importancia clínica por establecer un cortocircuito de la sangre desde el lado arterial al venoso, obligando al corazón a bombear más sangre de lo habitual, lo que a veces desencadena una insuficiencia cardiaca con gasto elevado.

Además la fístula puede romperse y causar hemorragia, lo cual es especialmente importante en el cerebro. Por otro lado existen fístulas arteriovenosas creadas intencionalmente que sirven de acceso a la circulación para la hemodiálisis a largo plazo.

3.1.3.3 Aterosclerosis ^{3,10,18}

Aterosclerosis significa literalmente endurecimiento de las arterias pero con más precisión es un término genérico que engloba a tres clases de enfermedades vasculares que tienen en común el engrosamiento y la pérdida de elasticidad de las paredes vasculares.

✓ La forma más frecuente es la aterosclerosis, caracterizada por la formación de placas fibrosas en la íntima que a menudo tienen un núcleo central rico en lípidos dispuestos en grumos.

✓ La segunda variedad morfológica de la aterosclerosis es la esclerosis de la media de Mönckeberg, caracterizada por el depósito de calcio en las arterias musculares de mediano tamaño en personas mayores de 50 años. Esas calcificaciones que a veces incluso se osifican, forman en la media placas irregulares o anillos transversales discretos; se perciben como nódulos con la palpación y se descubren fácilmente con rayos X. Aunque estas lesiones de la media no estrechan la luz vascular, las arterias afectadas pueden presentar también lesiones de aterosclerosis.

✓ La tercera variedad de lesión es la que afecta a las arterias pequeñas y arteriolas (arteriolosclerosis). Las dos formas anatómicas, hialina e hiperplásica, engruesan las paredes vasculares y estrechan la luz, lo que puede provocar distalmente lesiones isquémicas. La arteriolosclerosis es la forma que más a menudo se asocia a hipertensión y a diabetes mellitus.

📍 Importancia clínica

La aterosclerosis se caracteriza por lesiones de la íntima, llamadas ateromas o placas fibroadiposas que sobresalen en la luz, debilitan la media subyacente y sufren una serie de complicaciones. En los países occidentales la aterosclerosis es responsable de cerca de la mitad o más de la mortalidad total y de una gran morbilidad, que superan abrumadoramente a las de cualquier otro proceso. Su distribución es tan amplia que ha alcanzado proporciones epidémicas en las poblaciones económicamente desarrolladas. La aterosclerosis afecta principalmente a las arterias elásticas como la aorta, arterias carótidas e ilíacas, y a las arterias musculares de tamaño mediano y grueso tal como las arterias coronarias. El proceso suele comenzar en la infancia, pero los síntomas sólo aparecen en personas de mediana edad o más tardíamente y una vez que las lesiones arteriales provocan daños a los órganos. Cualquier órgano o tejido del cuerpo puede resultar afectado pero la forma sintomática de la enfermedad aterosclerótica se localiza principalmente en las arterias que riegan al corazón, cerebro, riñones, miembros inferiores e intestino delgado como se puede apreciar en la figura 5 en donde además se pueden ver las placas suelen formarse lenta e insidiosamente a lo largo de muchos años, comenzando en la infancia o poco después. Pueden evolucionar desde una estría grasa a una placa fibrosa y luego a una placa complicada que probablemente tendrá consecuencias clínicas.

El infarto de miocardio (ataque cardíaco), el infarto cerebral (ictus) y los aneurismas de aorta son las principales consecuencias de esta enfermedad. Por tanto los datos epidemiológicos de la aterosclerosis se expresan fundamentalmente en términos de incidencia o del número de muertes causadas por la cardiopatía isquémica. La aterosclerosis se cobra otras consecuencias de la reducción aguda o crónica del riego arterial, como son: gangrena de las piernas, oclusión mesentérica, muertes súbitas de origen cardiaco, cardiopatía isquémica crónica y encefalopatía isquémica.

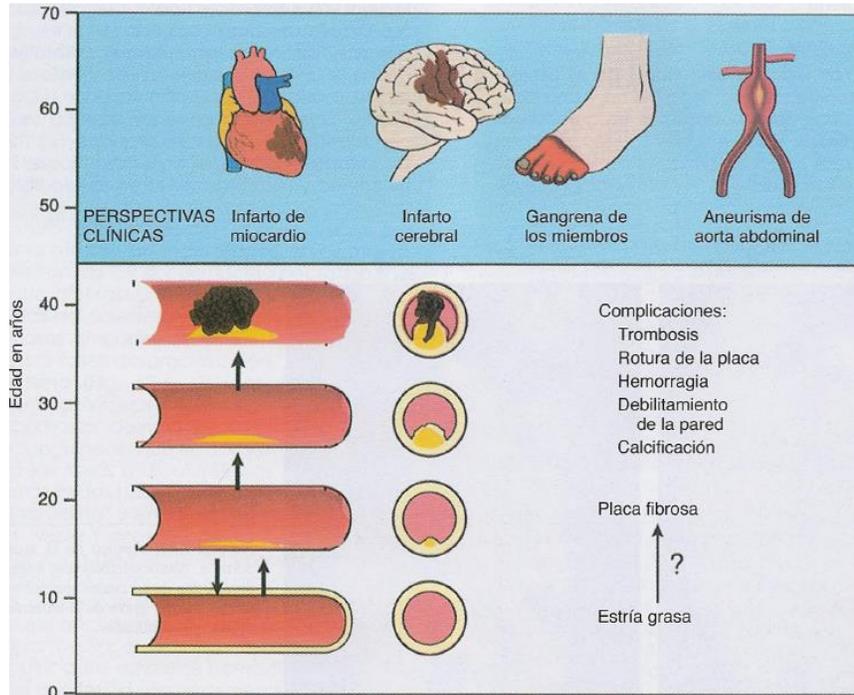


Figura 5. Evolución natural de la aterosclerosis. (Cotran, p.525)

Al principio, los ateromas son focales y están esparcidos, pero conforme el proceso avanza se vuelven más numerosos y pueden cubrir toda la circunferencia de las arterias muy afectadas. Como consecuencia de ello, los ateromas son capaces de obstruir pequeñas arterias, comprometer el riego de los órganos distales y provocar lesiones isquémicas. Las placas pueden romperse y desencadenar la formación de trombos que dificultan más el paso de la sangre. En las grandes arterias las placas se vuelven destructivas, invaden la media subyacente y debilitan la pared vascular favoreciendo la trombosis o la rotura de la pared o bien la formación de aneurismas. Además los ateromas extensos son frágiles y fácilmente desprenden émbolos que pasan a la circulación distal de las porciones descendente y ascendente de la aorta.

En la figura 6 se aprecia la envoltura fibrosa formada por células musculares lisas en proliferación, macrófagos, linfocitos, células espumosas y matriz extracelular. El centro necrótico contiene restos celulares, lípidos extracelulares con cristales de colesterol y macrófagos espumosos.

Las lesiones ateroscleróticas suelen afectar sólo a una parte de la circunferencia de la pared arterial (lesiones excéntricas), son variables y están esparcidas irregularmente a lo largo del vaso. Las placas ateroscleróticas están formadas por los siguientes componentes:

- ✓ Células: como fibras musculares lisas, macrófagos y otros leucocitos.
- ✓ Matriz extracelular de tejido conjuntivo: que contiene colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos, depósitos intracelulares y extracelulares de lípidos.

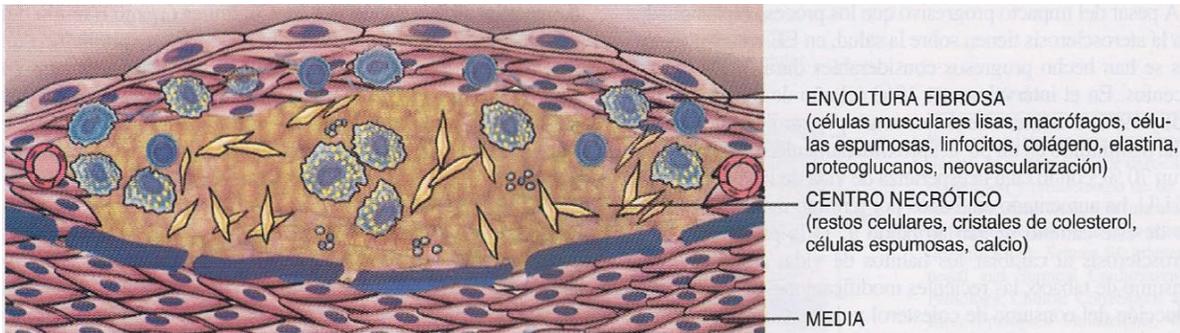


Figura 6. Principales componentes de una placa ateromatosa bien desarrollada. (Cotran, p.526)

Estos componentes se encuentran en proporciones variables en las distintas placas, dando lugar a todo un espectro de lesiones. Normalmente la envoltura fibrosa superficial está formada por células musculares lisas, escasos leucocitos y un tejido conjuntivo bastante denso; más abajo y a un lado de la envoltura (el hombro) por un área celular que contiene una mezcla de macrófagos, fibras musculares lisas y linfocitos T y por un núcleo necrótico más profundo que alberga una masa desorganizada de lípidos, grietas de colesterol y desechos celulares. Células espumosas cargadas de lípidos, fibrina, un trombo en diversas fases de organización y otras proteínas del plasma.

El material lipídico es esencialmente colesterol y ésteres del colesterol. Las células espumosas derivan principalmente de los monocitos sanguíneos, que se convierten en macrófagos pero las fibras musculares lisas también pueden acumular lípidos hasta convertirse en células espumosas. Por último y en la periferia de las lesiones, suele haber signos de neovascularización (proliferación de pequeños vasos sanguíneos).

En las arterias coronarias de los adultos es frecuente observar un engrosamiento difuso sin lípidos de la íntima, cuya anchura iguala aproximadamente a la de la capa media, siendo una respuesta normal de la pared vascular a los estímulos hemodinámicos y no se considera una lesión aterosclerótica.

Las variaciones que muestran los rasgos histológicos de las placas dependen del número relativo de células musculares lisas y de macrófagos, y de la cantidad y distribución del colágeno y los lípidos. Los ateromas típicos contienen bastante cantidad de lípidos. En cambio, muchas de las llamadas placas fibrosas están formadas en su mayor parte por fibras musculares lisas y tejido fibroso.

En la aterosclerosis avanzada, el ateroma adiposo puede convertirse en una cicatriz fibrosa. La lesión complicada de la arterosclerosis es la que mayor importancia clínica tiene y se caracteriza por los siguientes cambios:

✓ Los ateromas de la forma avanzada de esta enfermedad sufren casi siempre una calcificación en focos dispersos o masivos. Las arterias pueden convertirse prácticamente en tubos tan rígidos como una cañería y la aorta puede adquirir la fragilidad de una cascara de huevo. Los pacientes con gran cantidad de calcio en las arterias coronarias parecen estar más expuestos a episodios de isquemia coronaria. Utilizando la calcificación como un marcador, las nuevas técnicas como la tomografía computarizada y la ecografía intravascular, pueden convertirse en un método de diagnóstico exacto y nada invasor.

✓ La rotura focal, la ulceración macroscópica o ambas lesiones, cuando aparecen en la superficie luminal de las placas ateromatosas pueden dejar al descubierto sustancias de gran poder trombógeno que favorecen la formación de coágulos o la suelta de desechos que, arrastrados por la corriente sanguínea producen microembolias (émbolos de colesterol o ateroémbolos).

✓ Puede haber hemorragia dentro de la placa, especialmente en las arterias coronarias causada por la rotura de la envoltura fibrosa o de los capilares de paredes delgadas que riegan la placa. La sangre retenida en el hematoma puede provocar la rotura de la placa.

✓ La complicación más temida es la trombosis sobreañadida, que suele producirse en las lesiones dislaceradas (las que han sufrido rotura, ulceración, erosión o hemorragia). Los trombos pueden ocluir parcial o completamente la luz y al organizarse pueden quedar incorporados a la placa de la íntima

✓ Aunque la aterosclerosis es al principio una enfermedad de la íntima en los casos graves y sobre todo en los grandes vasos, la capa media sufre una considerable atrofia acompañada de la pérdida de tejido elástico provocando una debilidad suficiente de la pared para que se forme una dilatación aneurismática

3.1.3.4 Estrías grasas. ^{3,7,10}

Las estrías grasas no son lesiones significativamente graves y por tanto, no producen alteraciones del riego sanguíneo. Sin embargo pueden ser precursoras de las placas ateromatosas que son mucho más nocivas. Las estrías comienzan por minúsculos depósitos planos amarillos (puntos grasos) menores de 1 mm de diámetro que al unirse forman estrías alargadas de 1 cm o más. Las estrías grasas contienen células espumosas llenas de lípidos, linfocitos T y lípidos extracelulares en menor cantidad que las placas. Las estrías grasas se encuentran ya en la aorta de algunos niños menores de 1 año y en todos los niños mayores de 10 años; independientemente del lugar geográfico, raza, sexo o ambiente. Las estrías facilitan la aparición de lesiones de tejidos u órganos, pues están relacionadas con varios factores algunos de los cuales son constitucionales y por tanto inmutables, mientras que otros son adquiridos y posiblemente capaces de ser modificados.

Los factores de riesgo que predisponen a la aterosclerosis y secundariamente a la cardiopatía isquémica, se han descubierto gracias a varios estudios prospectivos realizados en grupos de población bien caracterizados. Los factores constitucionales son la edad, edad, el sexo y la herencia. Se describen a continuación:

Ⓢ EDAD. Aunque la aterosclerosis y la hipertensión no suelen manifestarse clínicamente hasta la mediana edad o incluso después, una vez que las lesiones arteriales provocan daños de órganos las lesiones lentamente progresivas que comenzaron en la infancia empeoran lentamente a lo largo de decenios. Las cifras de mortalidad debidas a cardiopatía isquémica se elevan cada decenio incluso a edades más avanzadas, Por ejemplo: de los 40 a los 60 años, la incidencia del infarto de miocardio aumenta más de cinco veces.

Ⓢ SEXO. A igualdad de los demás factores, los varones son mucho más propensos a la aterosclerosis y a sus consecuencias que las mujeres. El infarto de miocardio y otras complicaciones de la aterosclerosis son raras en mujeres premenopáusicas, salvo que estén más predispuestas por tener diabetes, hipertensión grave o alguna forma de hiperlipemia. Las mujeres blancas de 35 a 55 años tienen una mortalidad por cardiopatía isquémica cinco veces menor que los varones de su misma raza. La incidencia de los procesos relacionados con la aterosclerosis aumenta después de la menopausia debido probablemente al descenso de nivel de los estrógenos naturales. La frecuencia de los infartos de miocardio se iguala en ambos sexos hacia el sexto o séptimo decenio de la vida.

Ⓢ HERENCIA. Lo más probable es que la predisposición familiar bien conocida hacia la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica sea poligénica. En algunos casos esto depende de la coincidencia con otros factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes, pero otras veces está relacionado con alteraciones hereditarias bien conocidas del metabolismo de las lipoproteínas que dan lugar a unos niveles excesivamente altos de los lípidos en sangre, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar.

Aunque los factores citados en la tabla 2 son inmodificables para un determinado individuo, hay otros factores de riesgo como la dieta, costumbres personales y hábitos de la vida que en gran parte, son potencialmente reversibles. Los cuatro procesos aceptados por la mayoría como modificables son: Hiperlipidemia, hipertensión, consumo de cigarrillos y diabetes .

Tabla 2. Factores de riesgo de las estrías grasas.

PRINCIPALES	MENORES, DUDOSOS O NO CUANTIFICABLES
<i>No modificables</i> Aumento de la edad Sexo masculino Antecedentes familiares Alteraciones genéticas <i>Posiblemente modificables</i>	Obesidad Inactividad física Estrés (personalidad tipo A) Homocisteína Déficit posmenopáusico de estrógenos Dieta rica en CHOS

Hiperlipemia Hipertensión arterial Tabaquismo Diabetes	Consumo de alcohol Lipoproteínas Consumo de grasas <i>trans</i> no saturada artificialmente hidrogenada. <i>Chlamydia pneumoniae</i>
---	---

3.1.3.5 Hiperlipemia.^{3,10,18}

Se sabe que la hiperlipemia es un factor de riesgo importante para la aterosclerosis. La mayoría de las pruebas responsabilizan concretamente a la hipercolestemia menos importante es el papel de la hipertrigliceridemia cuyos efectos pueden ser más intensos en las mujeres que en los varones. La principal fracción del colesterol sérico que implica más riesgo es el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). En cambio hay una relación inversa entre las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) por tanto a mayores niveles de HDL menor es el riesgo de cardiopatía isquémica

Las distintas clases de lípidos sanguíneos son transportados en forma de lipoproteínas combinadas con ciertas apoproteínas. Entre las numerosas funciones de las apoproteínas como activar e inhibir algunas enzimas, favorecer el transporte de ciertas lipoproteínas a través de las membranas y actuar como ligandos para los receptores celulares de alta afinidad que dirigen a las lipoproteínas hacia determinados sitios para ser catabolizadas. Las HDL movilizan el colesterol de las lesiones de ateroma que están formándose o que ya existen y lo trasladan al hígado para excretarlo por la bilis. Así las HDL están encargadas del transporte de regreso del colesterol, devolviéndolo al hígado y de ahí la denominación de colesterol bueno. Por eso hay mucho interés por desarrollar métodos dietéticos, farmacológicos o del comportamiento dirigidos a disminuir las LDL y a elevar las HDL en el suero.

Las dislipoproteinemias se deben bien a mutaciones genéticas que producen apolipoproteínas defectuosas (tabla 3) o bien a algún otro proceso subyacente como el síndrome nefrótico, alcoholismo, hipotiroidismo o diabetes mellitus. Son cuatro las alteraciones de las lipoproteínas que suelen encontrarse en la población, y una o más de ellas las presentan muchos supervivientes de un infarto de miocardio:



Una dieta pobre en colesterol y con un cociente bajo entre grasa saturada y grasa poliinsaturada hace descender el colesterol en plasma.

Cuando el colesterol sérico desciende con dietas o fármacos, se retrasa la evolución progresiva del proceso aterosclerótico; algunas placas retroceden y el riesgo de accidentes cardiovasculares disminuye.

- 1) Niveles elevados de LDL-colesterol
- 2) Niveles bajos de HDL-colesterol
- 3) Aumento de quilomicrones residuales y de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
- 4) Niveles elevados de una lipoproteína anormal: la Lp(a)



El ejercicio físico y el consumo moderado de alcohol elevan las cifras de HDL, mientras que la obesidad y el tabaquismo las disminuyen.

Las principales pruebas que implican a la hipercolesterolemia en la génesis de la aterosclerosis son las siguientes:

- ✓ Los defectos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas que causan hiperlipoproteinemia se asocian a una aterosclerosis acelerada (tabla 3). Por ejemplo: la hipercolesterolemia familiar homocigótica suele producir infarto de miocardio antes de los 20 años de edad.
- ✓ La hipercolesterolemia familiar se debe a defectos del receptor de las LDL; las LDL no captadas por el hígado se elevan intensamente en la sangre.
- ✓ En otro síndrome, la elevación de las LDL se debe a que existe una variedad genética de apoproteína (apo) E que no se une correctamente al receptor de las LDL.

Tabla 3. Fenotipos causantes de mutaciones genéticas. (Cotran, p. 531).

<i>Fenotipo electroforético</i>	<i>Clases de lipoproteínas que se elevan</i>	<i>Clases de lípidos que se elevan</i>	<i>Frecuencia relativa (%)</i>	<i>Defectos congénitos subyacentes conocidos</i>	<i>Poder aterógeno</i>
I	Quilomicrones	Triglicéridos	<1	Mutación del gen de la proteína lipasa	Ninguno
Ia	LDL	Colesterol	10	Mutación del gen receptor de las LDL o del gen de la apolipoproteína B	+++
IIB	LDL y VLDL	Colesterol y triglicéridos	40	Mutación del gen receptor de las LDL o del gen de la apolipoproteína B	+++

III	Residuos (quilomicrones) e IDL	Triglicéridos y colesterol	<1	Mutación del gen de la apolipoproteína E	+++
IV	VLDL	Triglicéridos	45	Mutación del gen de la lipoproteína lipasa	+
V	VLDL y quilomicrones	Triglicéridos	5	Mutación del gen de la apolipoproteína CII o del gen de la lipoproteína lipasa	+

LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia.

Este defecto se ha atribuido a la sustitución de un solo aminoácido (arginina por cisteína en la posición 158) en el sitio de unión al receptor de la molécula de apo E, cosa que reduce su actividad ligadora al 1 a 2 % de lo normal. Las mutaciones que producen una apo B-100 defectuosa ocasionan alteraciones similares, dando lugar a elevación sérica de las LDL.

También hay pruebas de que los polimorfismos genéticos de las apolipoproteínas o de otras proteínas importantes para el metabolismo del colesterol (por ejemplo: la proteína que transporta los esteres de colesterol) aumentan la susceptibilidad y el empeoramiento progresivo de la aterosclerosis en la población general.

- ✓ Otros procesos hereditarios o adquiridos: como la diabetes mellitus y el hipotiroidismo que producen hipercolesterolemia dan lugar a una aterosclerosis prematura e intensa.
- ✓ Los principales lípidos que contienen los ateromas (placas) son colesterol y esteres de colesterol derivados del plasma.
- ✓ En muchos estudios epidemiológicos a gran escala se ha demostrado que existe una correlación significativa entre la gravedad de la aterosclerosis evaluada por la mortalidad resultante de la cardiopatía isquémica y los niveles en plasma del colesterol total o de las LDL, la fracción lipoproteínica mas rica en colesterol.

Un sólo valor del colesterol en plasma no sirve para identificar a las personas expuestas a este riesgo. Cuanto mayor es la concentración mayor es el riesgo, pero este se eleva más bruscamente una vez superada la meseta de los 200 mg/dL (2 mmol/L) aproximadamente. Los fenómenos ateroscleróticos son raros con cifras de colesterol sérico total inferiores a 150 mg/dL.

Si se reduce el colesterol, la supervivencia se prolonga y disminuye el riesgo de complicaciones relacionadas con la aterosclerosis en los pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica con niveles de colesterol elevados o dentro del promedio, lo mismo que en los pacientes con hipercolesterolemia pero sin manifestaciones clínicas de un proceso atribuible a la aterosclerosis.

- ✓ Los ratones transgénicos con déficit de apo E y otras alteraciones genéticas del metabolismo de los lípidos enferman de aterosclerosis al alimentarlos con colesterol. Estos modelos experimentales permiten también subrayar la acción combinada de los genes y del ambiente en la aterogénesis.

- ✓ Las dietas ricas en colesterol y grasas saturadas, como las que contienen la yema de huevo, grasas animales y mantequilla elevan el colesterol en plasma. Una dieta pobre en colesterol y con un cociente bajo entre grasa saturada y grasa poliinsaturada hace descender el colesterol en plasma

Existen personas que consumen dietas ricas en grasas de pescado principalmente. tienen tasas bajas de cardiopatía isquémica a pesar de que posiblemente se debe al elevado contenido de ácidos grasos omega—3 que contienen en abundancia los aceites del pescado. Estos ácidos grasos ejercen posiblemente varios efectos antiaterógenos y reducen las LDL del plasma, aumentan la vasodilatación y disminuyen la agregación plaquetaria. Sin embargo sigue la controversia sobre la conveniencia de sustituir las grasas saturadas de la dieta por grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas y por ácidos grasos omega—3 obtenidos del pescado. Existen buenas pruebas de que las grasas no saturadas (trans), obtenidas por hidrogenación artificial de las grasas vegetales poliinsaturadas y que se utilizan para elaborar el pan y margarina, pueden afectar desfavorablemente al perfil del colesterol y contribuir a la cardiopatía isquémica.¹

3.1.3.6 Hipertensión. ^{3,6,18,28,12}

La hipertensión es un factor de riesgo importante para la aterosclerosis en todas las edades, pero después de 10s 45 años el riesgo supera al de la hipercolesterolemia. Los varones de 45 a 62 años cuya tensión arterial rebasa las cifras de 169 / 95 mm Hg están cinco veces más expuestos la cardiopatía isquémica que quienes tienen una tensión arterial de 140 / 90 mm Hg o menor tanto los valores sistólicos como los diastólicos influyen en la elevación del riesgo. Se dice que las altas tasas de mortalidad se asocian a una presión sistólica mayor de 110 mm Hg y a una presión diastólica mayor de 70 mm Hg. El tratamiento con antihipertensivos reduce la incidencia de problemas relacionados con la aterosclerosis, especialmente los ictus y la cardiopatía isquémica.

Consumo de cigarrillos

El consumo de cigarrillos no solo es un factor de riesgo bien conocido en los varones, sino que además se cree que justifica el aumento relativamente reciente de la incidencia y gravedad de la aterosclerosis que padecen las mujeres. Cuando se fuman uno o más paquetes de cigarrillos al día durante unos años, la mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta en un 200 %. Si se deja de fumar, ese exceso de riesgo disminuye a la mitad aproximadamente.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus favorece la hipercolesterolemia y aumenta mucho la predisposición a la aterosclerosis. Si los demás factores permanecen invariables el infarto al miocardio es dos veces más frecuente en los diabéticos que en la población no diabética. También aumenta el riesgo de ictus y así llama más la atención el riesgo quizá 100 veces mayor de gangrena de los miembros inferiores que provoca la aterosclerosis. En ausencia de diabetes, la gangrena ateroesclerótica de los miembros inferiores es rara.

Aumento de homocisteína en plasma

La homocistinuria pertenece a un grupo de errores congénitos raros del metabolismo que produce niveles elevados de homocisteína en sangre (> 100 pmol/L) y en orina. Los pacientes afectados sufren prematuramente enfermedades vasculares y desde los años 60 se sostiene que los niveles altos de homocisteína pueden ser un factor de riesgo para la aterosclerosis.

Efectivamente, en los estudios clínicos y epidemiológicos recientes se ha comprobado que existe una relación más amplia entre los niveles séricos de homocisteína y la cardiopatía isquémica, las enfermedades vasculares periféricas, el ictus o las trombosis venosas. Hay pruebas de que la homocisteína puede alterar la función endotelial produciendo formas de oxígeno reactivo que desempeñan un papel importante en la aterogénesis. Este metabolito dificulta la acción vasodilatadora y antitrombótica del óxido nítrico (NO). Posiblemente la hiperhomocistinemia se deba a una ingestión escasa de folatos y de vitamina B, pues hay pruebas sugestivas de que si se ingieren folatos y vitaminas B₆ y B₁₂ por encima de las cantidades que convencionalmente se recomiendan que contenga la dieta, disminuyen las enfermedades cardiovasculares en la mujer.

Factores relacionados con la hemostasia y la trombosis

Las pruebas epidemiológicas indican también que algunos marcadores de la actividad hemostática y trombótica tienen, además de los niveles de homocisteína, gran valor predictivo sobre el riesgo de complicaciones importantes de la aterosclerosis, como infarto al miocardio e ictus.

Estos marcadores son los relacionados principalmente con la fibrinólisis, por ejemplo: niveles elevados del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-I), y con la inflamación, como el fibrinógeno y la proteína C reactiva (CRP) del plasma. La concentración en plasma de la CRP, que es un marcador de la inflamación general, sirve para pronosticar el riesgo de infarto de miocardio y de ictus I. La menor incidencia de un primer infarto de miocardio que se consigue al tomar aspirina parece estar relacionada con la concentración de CRP. La lipoproteína Lp(a) es una forma anómala de LDL que contiene la fracción apo B-100 de las LDL unida a la apo A, una gran molécula glucoproteínica muy semejante estructuralmente al plasminógeno (una proteína esencial para la fibrinólisis).

En algunos estudios epidemiológicos, aunque no en todos, se ha encontrado una correlación entre los niveles elevados en sangre de la Lp(a) y las afecciones coronarias y cerebrovasculares, con independencia de la concentración total del colesterol o de las LDL. La Lp(a) tiene posiblemente varios efectos aterogénicos, como la acumulación de lípidos, modulación de las células endoteliales, proliferación de las células musculares lisas y control sobre la neovascularización de la placa.



Ictus:
Déficit neurológico focal de aparición aguda, habitualmente debido a un accidente cerebrovascular, de naturaleza isquémica o hemorrágica.



Proteína C reactiva:

Globulina que con el polisacárido C de los neumococos da lugar a un precipitado y se forma cuando se padece una inflamación o hay una degradación tisular, por lo cual su determinación tiene un cierto valor diagnóstico.

Posiblemente pueda probarse la utilidad que ofrecen los factores hemostáticos y trombóticos para identificar a las personas que están expuestas a un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad por accidentes cardiovasculares. Estas asociaciones subrayan el papel de la trombosis y de la inflamación crónica en la aparición y empeoramiento de la aterosclerosis, así como en la transformación de la placa aterosclerótica estable en inestable con la consiguiente posibilidad de una lesión vascular obstructiva.

🌀 *Otros factores*

Otros factores que se asocian a un riesgo menos acusado o mas difícil de cuantificar son la falta de ejercicio físico, los hábitos de una vida competitiva y estresante, junto al comportamiento propio de una personalidad de tipo A, y un aumento desmedido del peso (en gran parte porque la obesidad favorece la hipertensión, la diabetes y la hipertrigliceridemia y disminuye las HDL). Los datos epidemiológicos también señalan el papel protector de una ingestión moderada de alcohol.

La combinación de muchos factores de riesgo puede traducirse en algo más que un simple efecto aditivo. Hay dos factores que aumentan el riesgo en cuatro veces aproximadamente. Si se retienen tres factores (por ejemplo: hiperlipemia, hipertensión y tabaquismo), la tasa de infartos de miocardio es siete veces mayor que cuando no existe ningún factor. Lo contrario es igualmente importante: puede aparecer aterosclerosis sin que aparentemente haya factores de riesgo, de modo que incluso quienes llevan una vida moderada y no parece que tengan predisposición genética, no están protegidos contra esta enfermedad agresiva y potencialmente mortal. Muchos pacientes con cardiopatía isquémica no tienen un perfil de factores de riesgo que permita predecir una arteriosclerosis grave.

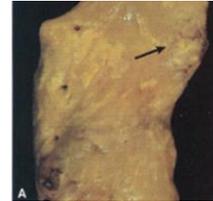
3.1.3.6.1 Patogenia^{3,6,18,28,12}

La abrumadora importancia de la aterosclerosis ha hecho que se dediquen enormes esfuerzos a descubrir su causa. Antiguamente destacaron dos hipótesis para explicar la aterogénesis. Una de ellas insistía en la proliferación celular de la intima en respuesta al paso de las proteínas y lípidos del plasma desde la sangre al interior de la pared arterial, mientras que la otra defendía que la organización y el crecimiento repetido de los trombos provocaban la formación de las placas.

La opinión contemporánea sobre la patogenia de la aterosclerosis acepta elementos de esas teorías antiguas y los complementa con los factores de riesgo antes comentados. Esta idea conocida como respuesta a una hipotética lesión, considera que la aterosclerosis es una reacción inflamatoria crónica de la pared arterial que comienza por alguna forma de lesión del endotelio. Para defender esta tesis son esenciales los siguientes acontecimientos:

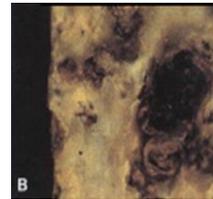


Algunos ejemplos de:



Cotran® 2003

Arteriosclerosis leve formada por placas fibrosas



Cotran® 2003

Forma grave de la enfermedad con lesiones difusas y complicadas.

- ✓ La aparición de zonas focales de lesión endotelial crónica, generalmente sutiles, que alteran la función endotelial, como el aumento de permeabilidad del endotelio y de la adhesión leucocitaria.
- ✓ Paso de lipoproteínas al interior de la pared vascular, sobre todo de LDL que es rica en colesterol y también de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), junto a la modificación de esas lipoproteínas por la oxidación.
- ✓ Adhesión de los monocitos sanguíneos (y otros leucocitos) al endotelio, seguida de su emigración a la íntima y su transformación en macrófagos y células espumosas.
- ✓ Adhesión de las plaquetas a las aéreas desnudas o descamadas (si las hay) o a los leucocitos adherentes.
- ✓ Liberación por parte de las plaquetas, macrófagos o células vasculares activadas de factores que inducen la emigración de las células musculares lisas desde la media a la íntima.
- ✓ Proliferación de las células musculares lisas en la íntima y producción de matriz extracelular, que da lugar a la acumulación de colágeno y proteoglicanos.
- ✓ Intensa acumulación de lípidos tanto dentro de las células (macrófagos y células musculares lisas) como extracelularmente.

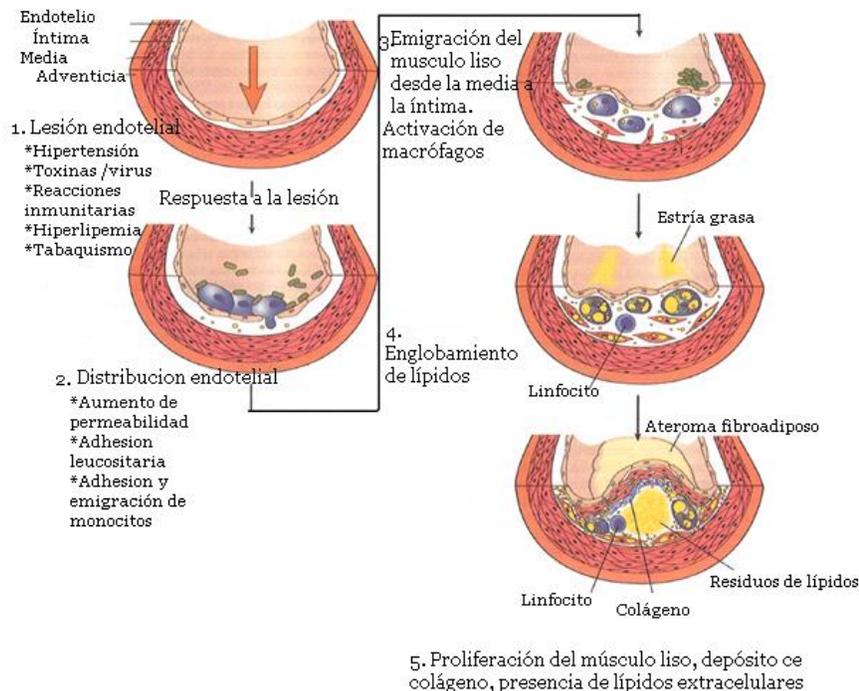


Figura 7. Procesos que pueden distinguirse en la hipótesis sobre la respuesta a una lesión. (Cotran, p. 534).

En la figura 7 se aprecian los grados de diferentes lesiones: 1, Normal; 2, Lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas (éstas al endotelio desnudo); 3, Emigración de monocitos (desde la luz) y de células musculares lisas (desde la media) a la íntima; 4, Proliferación en la íntima de células musculares lisas; 5, Placa completamente desarrollada.

3.1.3.6.2 Papel de la lesión endotelial. ^{3,6,18,28,12}

La lesión crónica y repetida del endotelio es la piedra angular de la hipótesis de la respuesta a una lesión. Cuando experimentalmente se inducen lesiones endoteliales en los animales sometidos a denudación mecánica, fuerzas hemodinámicas, depósito de inmunocomplejos, irradiación y contacto con sustancias químicas, se produce engrosamiento de la íntima, y si la dieta es rica en lípidos, aparecen ateromas típicos.

Sin embargo, las primeras lesiones en el hombre aparecen en los sitios donde el endotelio permanece morfológicamente intacto. Por tanto, la activación y la alteración funcional del endotelio sin denudación del mismo son más importantes en la enfermedad humana y se manifiestan por aumento de la permeabilidad endotelial, de la adhesión leucocitaria y de una expresión anómala de algunos productos de los genes del endotelio. Por ejemplo: las moléculas de adhesión endotelial, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula 1 de adhesión de las células vasculares (VCAM-1) se expresan en el endotelio que cubre a las placas que están en fase de desarrollo y se cree que median la adhesión de los monocitos y linfocitos circulantes cuando estas células se infiltran en la pared vascular para llegar a la placa.

Pueden estar implicadas las endotoxinas, hipoxia, sustancias que se encuentran en el humo del cigarrillo, ciertas toxinas endoteliales como la homocisteína y, posiblemente virus u otros agentes infecciosos. Sin embargo actualmente se cree que los dos determinantes importantes de las alteraciones endoteliales que quizá actúen conjuntamente sean:

- 1) Los trastornos hemodinámicos que acompañan a la función circulatoria normal
- 2) Los efectos nocivos de la hipercolesterolemia

En apoyo del factor hemodinámico está la bien conocida tendencia a que las placas se localicen en los vasos, en las ramificaciones vasculares y a lo largo de la pared posterior de la aorta descendente y abdominal. Se supone que las turbulencias de la corriente sanguínea con sus variables fuerzas de cizalla provocan la aparición de focos de alteración funcional del endotelio que predisponen al desarrollo de lesiones en esos sitios.

Si las fuerzas de cizalla se alteran debido a un flujo anormal, se estimulan muchos genes endoteliales con posibles acciones proinflamatorias y proaterógenas, incluidas las citocinas, moléculas de adhesión y proteínas de la coagulación capaces de aumentar la permeabilidad endotelial y el recambio celular y de favorecer la endocitosis de las LDL a través de sus receptores.

Además, basándose en los estudios in vitro se ha afirmado que las fuerzas de cizalla laminares que se producen típicamente en las áreas protegidas de lesión de las arterias estimulan a ciertos genes endoteliales, cuyos productos (como la superóxido dismutasa antioxidante) evitan de hecho la aparición de lesiones. Estos genes llamados ateroprotectores, podrían explicar la localización nada aleatoria de las lesiones ateroscleróticas precoces.

3.1.3.6.3 Papel de los lípidos. ^{3,6,18,28,12}

La hiperlipemia favorece la aterogénesis por los siguientes mecanismos:

- ✓ La hiperlipemia crónica, y especialmente la hipercolesterolemia, puede alterar la función endotelial. Se supone que esto se debe a mayor producción de superóxidos y otros radicales de oxígeno libre que desactivan al óxido nítrico, que es el principal factor de la relajación endotelial.
 - ◆ Estrés oxidativo, activa también al NF-kB (factor de transcripción factor nuclear kB) y la expresión de los genes endoteliales de muchas moléculas biológicamente activas.
 - ◆ En la hiperlipemia crónica las lipoproteínas se acumulan dentro de la íntima en los sitios donde existe aumento de la permeabilidad endotelial.
- ✓ Al cambiar la oxidación de los lípidos por acción de los radicales libres formados por los macrófagos o las células endoteliales de la pared arterial, se producen unas LDL oxidadas. A su vez, las LDL oxidadas ejercen efectos que pueden favorecer la aparición de lesiones, ya que:
 - 1) son ingeridas fácilmente por los macrófagos mediante el receptor de desechos, que es distinto del receptor de las LDL, dando lugar a la formación de células espumosas.
 - 2) son quimiotácticas para los monocitos circulantes
 - 3) aumentan la adhesión de los monocitos, al estimular sobre todo a las moléculas de adhesión endotelial
 - 4) inhiben la motilidad de los macrófagos que ya se encuentran en las lesiones, lo que favorece el reclutamiento y la permanencia de los macrófagos en las placas
 - 5) estimulan la liberación de los factores del crecimiento y de las citocinas
 - 6) tienen acción citotóxica para las células endoteliales y las células musculares lisas
 - 7) tienen acción inmunógena e inducen la producción de anticuerpos dirigidos contra las lipoproteínas oxidadas



Hipercolesterolemia: Aumento plasmático de las cifras de colesterol. Se considera como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la aterosclerosis, así como de sus principales manifestaciones, especialmente la cardiopatía isquémica. Puede ser debida a factores exógenos, como una dieta rica en grasas de origen animal y en colesterol, o a factores endógenos, en el caso de las hipercolesterolemias de base genética

La idea de que la hiperlipemia produce lesiones a través de un estrés oxidativo sobre el endotelio es compatible con los estudios experimentales y clínicos que demuestran que las vitaminas antioxidantes (betacarotenos y vitamina E) y los fármacos que reducen la formación de oxidantes (como el probucol) ejercen un efecto protector sobre la aterosclerosis. Es más, los tratamientos antioxidantes y reductores del colesterol mejoran los parámetros clínicos de la función endotelial alterada.

3.1.3.6.4 Papel de los macrófagos.^{3,6,18,28,12}

En la aterosclerosis, los monocitos se adhieren precozmente al endotelio gracias a ciertas moléculas de adhesión endotelial que han sido inducidas en la superficie de las células endoteliales activadas en la forma descrita anteriormente. Seguidamente, los monocitos emigran atravesando las células endoteliales y localizándose en el subendotelio. Luego se transforman en macrófagos y fagocitan con gran avidez a las lipoproteínas, que en gran parte son LDL oxidadas para convertirse en células espumosas. Las LDL oxidadas ejercen acción quimiotáctica sobre los monocitos e inmovilizan a los macrófagos en los sitios donde estas células se acumulan y además, los macrófagos proliferan en la íntima. Si la lesión produce denudación, las plaquetas se adhieren también al endotelio.

Los macrófagos ejercen muchos efectos que empeoran las lesiones ateroscleróticas, lo que se debe al gran número de productos de secreción y de actividades biológicas que desarrollan. Por ejemplo: los macrófagos producen IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF), que aumentan la adhesión de los leucocitos; algunas quimiocinas elaboradas por los macrófagos (como la proteína 1 quimioatrayente de los monocitos [MCP-1]) pueden reclutar más leucocitos dentro de la placa. Los macrófagos producen formas de oxígeno tóxico que oxidan también a las LDL de las lesiones, y producen factores de crecimiento capaces de favorecer la proliferación de las células musculares lisas.

En los ateromas hay también linfocitos T (CD4+ y CD8+), pero hay dudas sobre los estímulos exactos que inducen su reclutamiento y sobre el papel que desempeñan en la evolución de las lesiones. En las primeras fases evolutivas de una lesión, las células musculares lisas emigran y se acumulan en la íntima, donde proliferan; y algunas también captan lípidos transformándose entonces en células espumosas. Mientras persiste la hipercolesterolemia, sigue produciéndose adhesión de los monocitos, emigración de células musculares lisas al subendotelio y acumulación de lípidos dentro de los macrófagos y de las células musculares lisas, produciéndose finalmente conglomerados de células espumosas en la íntima que aparecen al microscopio como estrías grasas. Si la hipercolesterolemia mejora, estas estrías grasas pueden retroceder.



Factor de necrosis tumora (TNF) :

Polipéptido producido, por macrófagos y monocitos estimulados por endotoxina bacteriana, participa en la inflamación, curación de heridas, remodelado tisular, puede inducir shock séptico

3.1.3.6.5 Proliferación del músculo liso. ^{3,6,18,28,12}

Si la hipercolesterolemia (u otro estímulo) sigue actuando, persiste la proliferación de las células musculares lisas y el depósito de matriz extracelular en la íntima, siendo estos procesos los que convierten principalmente a la estría grasa en un ateroma fibroadiposo bien desarrollado, y así se explica el aumento progresivo de las lesiones ateroscleróticas.

Las células musculares lisas de las arterias sintetizan colágeno, elastina y glucoproteínas, y hay varios factores del crecimiento a los que se atribuye esa proliferación de la fibras musculares: el PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) liberado por las plaquetas, que se adhiere al foco de la lesión endotelial, a los macrófagos, a las células endoteliales y a las células musculares lisas; el FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) y el TGF-oc. La proliferación del músculo liso es modulada por inhibidores, como las moléculas afines a la heparina que contienen las células endoteliales y las células musculares lisas, o el TGF-β derivado de las células endoteliales o de los macrófagos.

3.1.3.6.6 Evolución progresiva de las lesiones. ^{3,6,18,28,12}

En las primeras etapas de la aterogénesis, la placa de la íntima está constituida por un conglomerado central de células espumosas formadas a partir de los macrófagos y de células musculares lisas; algunas de esas células posiblemente se han destruido y liberado lípidos y residuos celulares que aparecen rodeados por células musculares lisas. Más adelante, el ateroma celular graso se altera al depositarse más colágeno y proteoglucanos.

El tejido conjuntivo destaca especialmente en el lado de la íntima, donde forma la envoltura fibrosa y así se forma el ateroma fibrograso completamente desarrollado. Algunos ateromas sufren una nueva proliferación celular y más formación de tejido conjuntivo dando lugar a las placas fibrosas. Otros conservan un núcleo central de células cargadas de lípidos y residuos grasos. Con frecuencia las placas se rompen y forman un trombo sobreañadido, fenómenos que se asocian a episodios clínicos catastróficos. Si el paciente sobrevive, el trombo puede organizarse, lo que favorece el aumento de tamaño de la placa.

3.1.3.6.7 Otros factores de aterogénesis. ^{3,6,18,28,12}

Ⓢ *Oligoclonalidad de las lesiones.*

El desarrollo de la placa ateromatosa podría explicarse también admitiendo que el primer fenómeno fuera realmente la proliferación de las células musculares lisas. Por ejemplo: la hipótesis monoclonal de la aterogénesis avanzada en 1977 se basó en la observación de que algunas placas humanas eran monoclonales o bien oligoclonales.



Monoclonal. Se refiere a un derivado de una célula única; procedente de un solo clon

Una interpretación de esa oligoclonalidad es que las placas fueran equiparables a los crecimientos neoplásicos benignos, inducidos quizá por una sustancia química exógena (como el colesterol o alguno de sus productos de oxidación) o por un virus oncogénico. Según datos más recientes, las poblaciones monoclonales se deben a grupos de clones celulares preexistentes.⁶

🌀 *Infección.*

Hay interés actualmente por saber si los procesos infecciosos pueden contribuir a la aterosclerosis. En los animales, ciertos virus pueden causar placas en la aorta. Los virus pueden producir vasculitis y en las placas ateromatosas humanas se han aislado virus herpéticos y citomegalovirus. Recientemente, se ha demostrado la presencia de *Chlamydia pneumoniae* en las placas ateroscleróticas (ver tabla 2), pero no en las arterias normales. Se ha sugerido que este agente infeccioso despierta un proceso inflamatorio crónico que contribuye a la formación de ateromas.¹

En la figura 8, se resume el principal mecanismo patogénico de la aterogénesis. En ese esquema se considera a la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria crónica de la pared vascular a diversos fenómenos que comienzan en los primeros años de la vida. Hay muchos mecanismos que contribuyen a la formación y evolución progresiva de la placa, como las alteraciones funcionales del endotelio, el depósito y oxidación de los lípidos, la proliferación de las células musculares lisas, el depósito de matriz extracelular y la trombosis.

La hiperlipemia y otros factores de riesgo producen una lesión endotelial (como se aprecia en la figura 8) que provoca la adhesión de plaquetas y monocitos y la liberación de factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que da lugar a emigración y proliferación de las células musculares lisas. Éstas producen gran cantidad de matriz extracelular, como colágeno y proteoglicanos. Las células espumosas de las placas ateromatosas proceden de los macrófagos y de las células musculares lisas: de los macrófagos a través de modificaciones del receptor de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las células lipoproteínas de baja densidad (LDL) que son reconocidas por los receptores de desechos (como las LDL oxidadas); y de las fibras musculares lisas por mecanismos más dudosos.

Los lípidos extracelulares aparecen por insudación de los mismos desde la luz del vaso, especialmente si existe hipercolesterolemia, y también se forman a partir de las células espumosas degeneradas. La acumulación de colesterol en la placa debería considerarse como el resultado de un desequilibrio entre insudación y exudación y es posible que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) ayuden a depurar el colesterol que se acumula en esos depósitos.

Las manifestaciones clínicas son las de sus complicaciones (trombosis, calcificación, dilatación aneurismática) y de los accidentes isquémicos (en el corazón, cerebro, miembros inferiores y otros órganos). Dadas las consecuencias de la aterosclerosis, se han dedicado muchos esfuerzos a encontrar la manera de reducir este tributo. Tales son los programas de prevención primaria, dirigidos a retrasar la formación de ateromas o a conseguir que regresen las lesiones ya formadas en las personas que nunca han sufrido complicaciones graves, y los programas de prevención secundaria encaminados a evitar la repetición de accidentes tales como el infarto de miocardio.

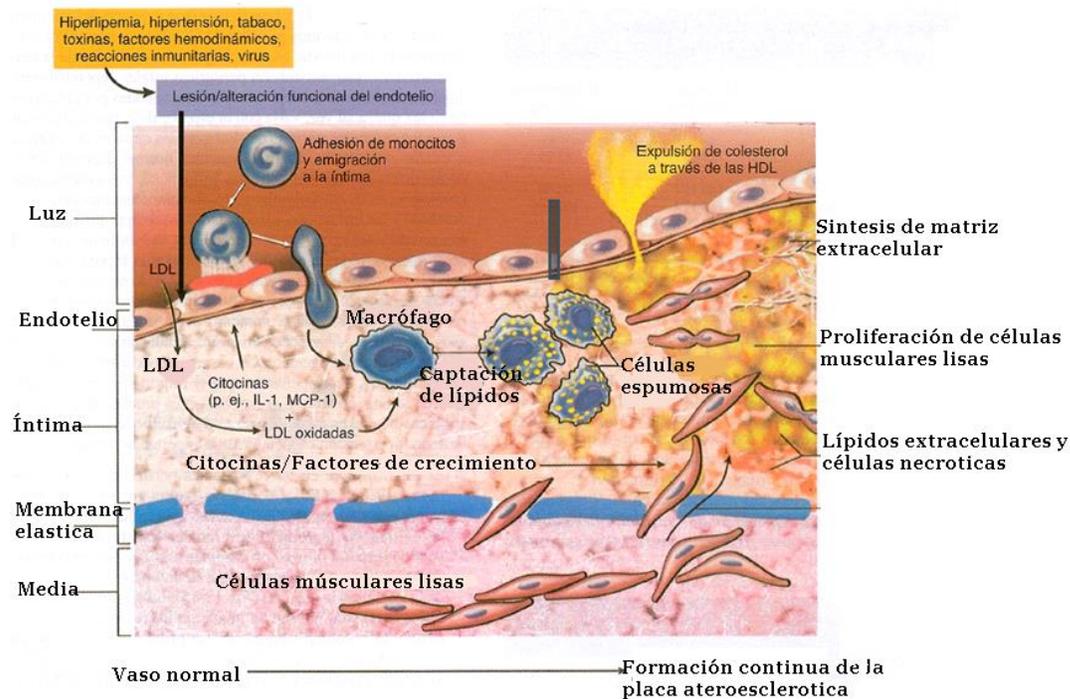


Figura 8. Dibujo esquemático de la secuencia hipotética de fenómenos e interacciones que, a nivel celular, ocurren en la aterosclerosis. (Cotran, p. 537).

Esta completamente justificado cumplir las recomendaciones de la prevención primaria basadas en la modificación de los factores de riesgo que se citan a continuación:

- ◆ Abstención o abandono del hábito de fumar
- ◆ Control de la hipertensión
- ◆ Reducción del peso
- ◆ Limitación de aporte total de calorías
- ◆ Aumento del ejercicio físico
- ◆ Moderación en el consumo de alcohol y, lo más importante
- ◆ Hacer que desciendan en sangre los niveles de colesterol-LDL y total al tiempo que se elevan los de HDL.

Además, varias líneas de pruebas sugieren que el estudio y la prevención de los factores de riesgo deben comenzar ya en la infancia: en México actualmente se realiza la promoción de la actividad física desde preescolar y primaria con la finalidad de mejorar la calidad de vida de las personas y evitar los trastornos de salud antes mencionados por ello en nuestro país se considera de suma importancia inculcar desde pequeños la actividad física y la sana alimentación.

Los programas epidemiológicos y los estudios anatomopatológicos en la población pediátrica han confirmado que la coronariopatía aterosclerótica comienza en la niñez. Los factores de riesgo cardiovascular en los niños sirven para predecir los niveles de riesgo que se soportan durante la vida adulta, y existen diferencias étnicas y de sexo que los relacionan con las cardiopatías del adulto.

Las concentraciones séricas del colesterol unido a las lipoproteínas y el tabaquismo son factores importantes en las primeras etapas de la aterosclerosis que se descubre en la necropsia de los adolescentes y adultos jóvenes. Los programas de prevención secundaria basados no sólo en descender los niveles de lípidos sanguíneos, sino en evitar también las complicaciones trombóticas con la administración de fármacos antiagregantes plaquetarios, han logrado que la repetición de los infartos de miocardio y los ictus disminuya satisfactoriamente.

3.1.4 Presión arterial.^{2,3,4,5,6,7,9, 10, 15}

Existen varios mecanismos de control agudo de esta, de los cuales resalta la función de los baroreceptores y el control autonómico de las resistencias periféricas totales, los cuales pueden modificar la presión arterial de un momento a otro. Cambios rápidos en el grado de vasodilatación y vasoconstricción de la circulación sistémica, tienen efectos muy importantes sobre la presión arterial. Sin embargo estos mecanismos neurológicos y hormonales no pueden sostener cambios de la presión a largo plazo porque son compensados por el principio de natriuresis de presión.

3.1.5 Natriuresis y diuresis de presión^{6,10, 15}

El efecto que la presión arterial ejerce sobre la excreción de Na^+ y agua, natriuresis y diuresis de presión, es uno de los más potentes mecanismos que controlan el volumen sanguíneo y el de líquido extracelular. Este principio de natriuresis de presión también conocido como curva de función renal es el siguiente; en condiciones fisiológicas existe correlación lineal entre la presión arterial y la excreción renal de Na^+ . El aumento en la presión arterial por cualquier mecanismo es seguido de un incremento en la excreción renal de Na^+ , el cual excederá a la ingesta con lo que el balance de Na^+ se vuelve negativo, hasta que la presión arterial regresa a un nivel normal. Un concepto muy importante es que la curva de función renal es un fenómeno tubular, independiente de la filtración glomerular.

La figura 9 muestra una ilustración de este concepto fisiológico. El balance perfecto entre la ingesta y la excreción de Na^+ urinario, se logra en un punto de presión arterial media considerado como normal, que en la figura corresponde al cuadro localizado en 100 mm Hg. Por debajo de este punto, la excreción urinaria de Na^+ disminuye de manera importante, a tal grado que por debajo de 80 mm Hg se desarrolla oliguria.



La presión arterial depende de la interacción entre el gasto cardíaco, las resistencias periféricas y el volumen intravascular.



Los Mecanoreceptores:

Se encuentran ubicados en la pared arterial del cayado aórtico y en el seno carotídeo, y que son estimulados por la dilatación de la pared. Sus aferencias actúan sobre los centros circulatorios, provocando el descenso de la tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y de la fuerza contráctil del corazón.

La razón de este fenómeno es que la disminución de la presión de perfusión renal, dada la hipotensión arterial, resulta por un lado en una reducción significativa de la filtración glomerular y por el otro, activa al máximo los mecanismos tubulares de conservación de sal y agua e induce un importante aumento de la reabsorción tubular. Por tanto la disminución en la excreción urinaria de Na^+ que acompaña a la reducción de la presión arterial es un fenómeno que tiene relación directa con la filtración glomerular.

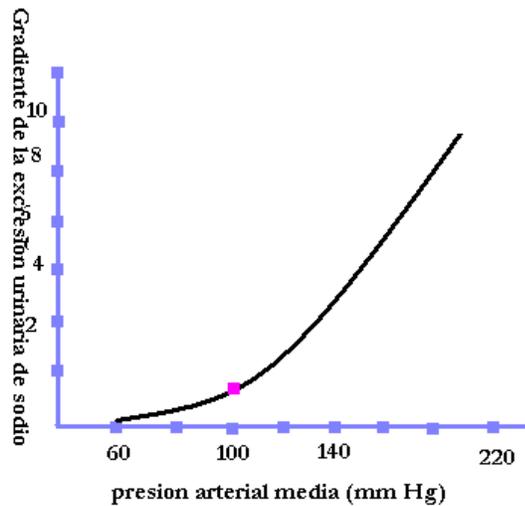


Figura 9.Relación presión arterial y excreción de sodio. (Kalant)



Algunos ejemplos de:

Los riñones filtran a diario por los glomérulos:

Agua: 180 L/día

Sal: 1.5 Kg /día

** ≈99% se reabsorbe por los tubulos renales.*

En contraste con lo que sucede cuando disminuye la presión arterial, como lo muestra la figura de arriba, cuando la presión arterial aumenta por arriba de 100 mm Hg se observa un incremento proporcional en la excreción urinaria de Na^+ . Este incremento tiene el principio de la ganancia infinita, es decir que puede aumentar de manera significativa al punto de controlarla presión arterial a largo plazo, debido a que no es posible sostener la presión arterial aumentada.

El incremento en la excreción renal de Na^+ tiene como consecuencia la disminución del volumen circulante, que necesariamente resulta en disminución de la presión arterial.¹ El ajuste es crónico y mantiene a la presión arterial en el nivel preestablecido en cada individuo ya que pequeños cambios en la presión (hasta de 1 mm Hg) resultan en cambios de la excreción urinaria de Na^+ en el mismo sentido.

Éste es un fenómeno tubular, es decir que no tiene nada que ver con la filtración glomerular. Gracias a los mecanismos de autorregulación glomerular, la tasa de filtración no muestra variación alguna entre 80 y 160 mm Hg de presión arterial. Esto es, grandes cambios en la presión arterial no afectan la filtración glomerular, lo que sucede es que el incremento en la presión arterial se traduce en disminución de la reabsorción renal de sal.

Por tanto, pequeñas variaciones en la tasa de reabsorción tubular tienen efectos enormes sobre la excreción urinaria de sal. De hecho, se sabe que en la natriuresis de presión, es de particular importancia lo que sucede en la nefrona distal, pues está claro que bajo condiciones fisiológicas, sólo los cambios en el transporte de Na^+ de la nefrona distal, en particular del túbulo colector son los que afectan la concentración de este ion en la orina final. En resumen, la figura 10 muestra el principio de natriuresis de presión. Cualquier aumento en el volumen circulante se acompaña de aumento en la presión arterial, la cual incrementa la excreción renal de Na^+ y con esto regresa la presión arterial a lo normal.

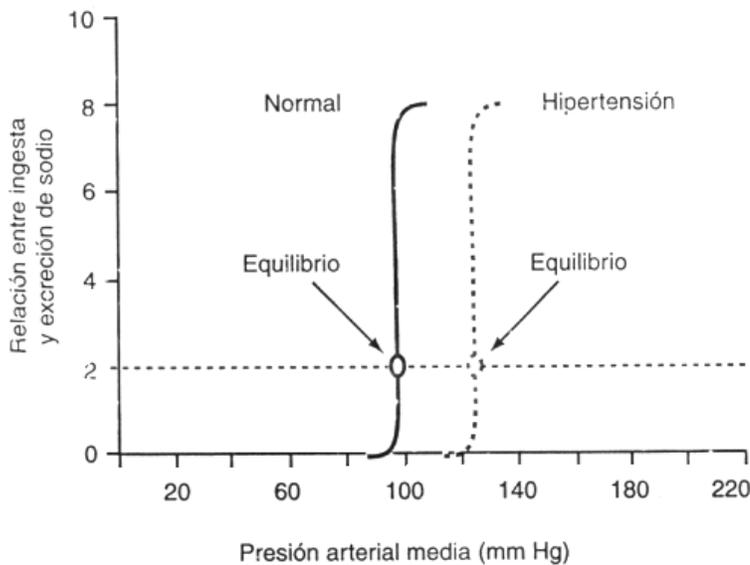
Si por alguna razón lo que la aumenta de manera primaria es la presión arterial, entonces la natriuresis de presión la regresa a valores normales. En pacientes que sufren de la enfermedad conocida como hipertensión arterial, la curva de natriuresis de presión funciona a la perfección, pero se encuentra desviada a la derecha (figura 11), lo cual quiere decir que por alguna razón el *set point* de presión arterial media en el cual se aumenta la excreción urinaria de Na^+ en estos enfermos, es mayor que en la población normal, es decir estos pacientes requieren de mayor presión arterial para tener natriuresis normal.⁶



Figura 10. Principios de natriuresis de presión (SRS, FES-Cuautitlán; 2012)

Se sabe que la conexión entre la excreción urinaria de Na^+ y la presión arterial es un fenómeno intrarrenal, el cual depende de los cambios de presión del intersticio renal. Este último concepto se basa en que todas las maniobras estudiadas que promueven la excreción urinaria de Na^+ , como el aumento en la presión de perfusión renal, la vasodilatación con acetilcolina, la ligadura del drenaje linfático renal y la expansión salina, aumentan también la Presión Hidrostática del Intersticio Renal (PHIR).

Además, los vasodilatadores que aumentan la PHIR producen natriuresis, mientras que aquellos que no tienen efecto sobre la PHIR tampoco afectan la excreción urinaria de Na^+ , por otro lado, las maniobras que previenen el aumento en PHIR, como la descapsulación renal, la disminución de la presión de perfusión renal o la deshidratación, bloquean la natriuresis relacionada con el aumento de la presión arterial y por último, la inyección directa de albúmina a 2% en el intersticio renal aumentan la PHIR y produce natriuresis.³ Se ha observado que durante la natriuresis de presión, no se altera el transporte de iones Na^+ en los sitios accesibles a la micropunción (túbulo proximal y distal), ya que el componente medular de la PHIR es importante que el componente cortical, esto indica que PHIR actúa sobre las nefronas profundas o sobre el túbulo colector¹. Estas evidencias fisiológicas sugieren que el mismo, por el cual se realiza la natriuresis de presión, es por alguna razón aún no muy clara. Cuando aumenta la presión arterial aumenta también la PHIR y con esto disminuye la reabsorción de Na^+ .



La activación del sistema nervioso simpático es importante, sobre todo, en situaciones extremas de deshidratación.

Figura 11. Modificación de la curva de natriuresis de presión en pacientes con hipertensión arterial. (Drucker, p.269)

3.1.6 Modulación de la natriuresis de presión y de la excreción urinaria de Na^+ .^{6, 9,15, 28}

La natriuresis de presión es un fenómeno intrarrenal, el cual se presenta inclusive en ausencia de cualquier mecanismo regulador que involucre hormonas o neurotransmisores. Sin embargo, aunque el fenómeno es intrarrenal, puede ser modulado por diversas hormonas y agentes vasoactivos cuya secreción es modificada por cambios en el volumen circulante.

1. Sistema nervioso simpático

Los riñones reciben inervación por parte del sistema nervioso simpático, de tal manera que cambios en la actividad simpática pueden producir alteraciones en la excreción renal de agua y Na^+ . De la misma forma el sistema nervioso simpático modifica la regulación del volumen de líquido extracelular en situaciones de pérdida de sangre.

La activación simpática produce vasoconstricción de las arteriolas renales, lo cual provoca una disminución de la tasa de filtración glomerular, incrementa la reabsorción tubular de Na^+ y agua en el túbulo proximal, además estimula la liberación de renina, fenómenos que incrementan la actividad de la angiotensina II y de la aldosterona.

2. Angiotensina II

El sistema renina - angiotensina- aldosterona está diseñado para mantener el balance de Na^+ , puede funcionar de modo sistémico o sólo intrarrenal. La secreción de renina se activa cuando disminuye la presión de perfusión renal o el volumen circulante.

La renina es una enzima que convierte al angiotensinógeno en angiotensina I, la cual a su vez, por acción de la enzima convertidora de angiotensina es transformada en angiotensina II que actúa en receptores de membrana relacionados con proteínas G, conocidos como AT_{1A} , AT_{1B} y AT_2 para producir vasoconstricción sistémica y renal así como reducción de la excreción renal de Na^+ .

Los cambios en la ingesta de Na^+ y agua se relacionan de manera recíproca con modificaciones en la síntesis de angiotensina II. Cuando se presenta un incremento en la ingesta de Na^+ se produce disminución inmediata de la secreción de renina con la consecuente disminución de la formación de angiotensina II.

El resultado final es disminuir el incremento del volumen de líquido extracelular y la presión arterial.

3. Aldosterona

La aldosterona es una hormona esteroidea que se sintetiza en la región cortical de las glándulas suprarrenales. La principal señal que estimula su liberación es la reducción de la concentración sérica de K^+ , seguida de la presencia de angiotensina II.

La aldosterona estimula la reabsorción. Renal de Na^+ porque aumenta la expresión génica de varias proteínas involucradas en la reabsorción distal de Na^+ . De modo específico, la aldosterona aumenta la expresión del cotransportador de $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ en el túbulo distal, del canal apical de Na^+ en el túbulo colector y de la bomba de $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ en ambos lugares.

La función de la aldosterona es regulada por el balance de Na^+ , en forma similar a lo que sucede con la angiotensina II, de modo que la reducción de la ingesta de Na^+ , la cual incrementa los valores de angiotensina II, produce un estímulo de la secreción de aldosterona que contribuye a reducir el volumen urinario y a incrementar la reabsorción tubular distal de Na^+ . Por el contrario, cuando se presenta una ingesta masiva de Na^+ , la supresión de la secreción de aldosterona ayuda a incrementar la eliminación de grandes cantidades de Na^+ como de agua. De esta forma, los cambios en la formación de aldosterona ayudan también al mecanismo de natriuresis de presión para mantener el balance de Na^+ y agua. El papel fundamental de la aldosterona en la modulación de la natriuresis de presión ha quedado demostrado de manera clara por el hecho de que, el exceso de esta hormona se acompaña de hipertensión arterial (aldosteronismo primario).



Aldosteronismo primario:

Producción excesiva de aldosterona por las células glomerulosas de la glándula suprarrenal.

Cursa con retención de sodio, hipercaliuria, hipertensión arterial, debilidad, polidipsia y poliuria.

Además, en los pacientes con disminución de la secreción de aldosterona por insuficiencia suprarrenal (síndrome de Addison) se presenta un incremento en la excreción de Na^+ y agua, con reducción de volumen de líquido extracelular y tendencia hacia la presión arterial baja. La depleción de volumen, constricción precapilar, por medio de la acción de la noradrenalina sobre los receptores adrenérgicos del músculo liso vascular. Se comprobó que el músculo liso arteriolar posee también receptores β adrenérgicos, cuya estimulación conduce a una vasodilatación.³

4. *Sustancias vasoactivas secretadas por el endotelio vascular*

El endotelio produce prostaciclina, a partir del ácido araquidónico, a través de una reacción catalizada por la prostaciclina — sintetasa. Las prostaciclina producen relajación del músculo liso vascular al aumentar la concentración del CAMP intracelular. El aumento de la tensión parietal producida por el flujo sanguíneo pulsátil aumenta la liberación de prostaciclina.³ Cabe mencionar que la función primordial de las prostaciclina es inhibir la agregación de las plaquetas sanguíneas por tanto, prevenir la formación de coágulos intravasculares.

El factor relajante derivado del endotelio (EDRF) es sintetizado por las células endoteliales, a partir de la L-arginina. Se ha demostrado que el EDRF es un gas, el óxido nítrico (NO) cuya liberación es estimulada por la acetilcolina, el ATP, la bradicinina, la serotonina, la sustancia P y la histamina. El EDRF activa la síntesis del GMP al interior de las células musculares lisas, lo cual produce relajación muscular a través de la disminución de la concentración citoplasmática del Ca^{2+} libre. El EDRF puede liberarse también por el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo en arterias medias.⁶ Las células endoteliales lesionadas liberan un polipéptido llamado endotelina, el cual ejerce una poderosa acción vasoconstrictora. El papel de la endotelina es limitar las hemorragias en arterias con diámetros mínimos de hasta 5 mm.

5. *Intercambios entre capilares y líquido intersticial*

Los intercambios capilares se realizan mediante tres procesos importantes: difusión, filtración y pinocitosis. Las Sustancias liposolubles de bajo peso molecular atraviesan la pared capilar de manera directa por la membrana de las células endoteliales. Las Sustancias hidrosolubles con peso molecular de hasta 60 Daltons, cruzan la pared capilar por los poros (hendiduras intercelulares). Las macromoléculas proteicas Se transportan hacia fuera o dentro del capilar por el proceso de pinocitosis.

3.1.7 Regulación de la tensión arterial normal.^{3,4,5,12,}

La magnitud de la tensión arterial depende de dos variables hemodinámicas fundamentales: el gasto cardíaco y las resistencias periféricas totales (fig. 12). El gasto cardíaco depende del volumen sanguíneo, que está muy supeditado al sodio corporal.

Por eso, la homeostasis del sodio es esencial para la regulación de la tensión arterial. Las resistencias periféricas totales dependen principalmente de las arteriolas, estando determinadas por el tamaño de su luz que, a su vez, varía con el espesor de la pared arteriolar y con los estímulos nerviosos y hormonales capaces de contraer o dilatar estos vasos.

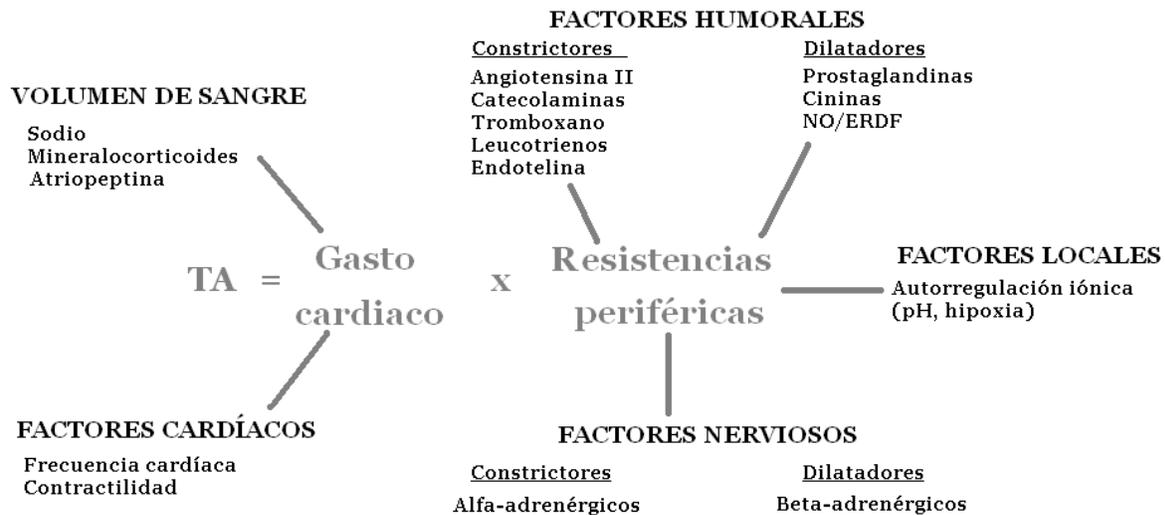


Figura 12. Regulación de la tensión arterial. NO/EDRF, óxido nítrico/factor de relajación derivado del endotelio. (Cotran, p. 528).

El tono vascular normal depende de la competición establecida entre las influencias vasoconstrictoras (angiotensina II, catecolaminas, tromboxano, leucotrienos y endotelina) y las influencias vasodilatadoras (cininas, prostaglandinas y óxido nítrico).

Algunos productos metabólicos (como el ácido láctico, hidrogeniones y adenosina) y la hipoxia también pueden actuar como vasodilatadores locales. Los vasos de resistencia gozan asimismo de una función de autorregulación, un proceso merced al cual el aumento de la sangre que pasa por esos vasos provoca vasoconstricción, siendo un mecanismo de adaptación que protege contra el exceso de perfusión tisular.

Los riñones desempeñan un papel importante en la regulación de la presión arterial, y hay bastantes pruebas de que la insuficiencia renal es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión esencial y de la hipertensión secundaria. El riñón influye en las resistencias periféricas y en la homeostasis del sodio, y el sistema renina-angiotensina parece ser esencial en esas influencias. La renina elaborada por las células yuxtglomerulares renales transforma el angiotensinógeno del plasma en angiotensina I y ésta se convierte en angiotensina II por acción de ECA.

La angiotensina II modifica la tensión arterial aumentando las resistencias periféricas y el volumen sanguíneo. Lo primero se consigue en gran parte por su capacidad para producir vasoconstricción al actuar directamente sobre la musculatura lisa de los vasos y lo segundo se logra estimulando la secreción de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sodio y, por tanto, de agua en el túbulo distal. El riñón produce varias sustancias vasodepresoras o antihipertensivas que supuestamente, contrarrestan los efectos vasopresores de la angiotensina. Tales son las prostaglandinas, un sistema de caliceína-cinina urinario, el factor activador de las plaquetas y el óxido nítrico.

Cuando el volumen de sangre disminuye, la tasa del filtrado glomerular (FGR) desciende; y esto a su vez produce mayor reabsorción de sodio por los túbulos proximales, que intentan conservar el sodio y recuperar el volumen de sangre. Los factores natriuréticos independientes del FGR, como el actor natriurético auricular (FNA, un péptido que las aurículas secretan al aumentar el volumen sanguíneo), inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos distales y producen vasodilatación.

Estos mecanismos renales sufren alteraciones que explican la patogenia de la hipertensión secundaria que aparece en diversas nefropatías, pero también desempeñan un papel importante en la hipertensión esencial. En la figura 13 se aprecian los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona aparecen en negro. Los procesos hereditarios que afectan a la tensión arterial alterando la actividad de este mecanismo; las flechas indican el punto alterado por una mutación. Los genes que han sufrido mutaciones en estos procesos están entre paréntesis. Los procesos adquiridos que alteran la tensión arterial influyendo a través de este mecanismo aparecen en gris. ENaC, canal epitelial de sodio.

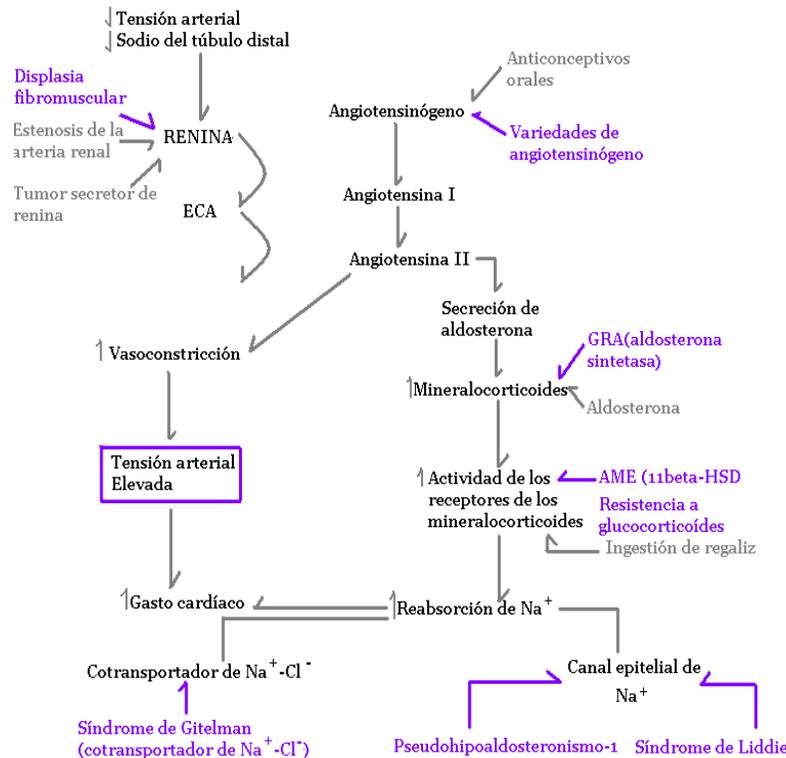


Figura 13. Cambios de la tensión arterial dentro del sistema renina-angiotensina. (Cotran, p. 539).

3.1.7.1 ¿Cómo es que el aumento en la reabsorción de sal resulta en hipertensión arterial? ^{3,6, 15, 16}

El aumento primario y crónico en el volumen circulante resulta en hipertensión arterial debido al mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo en los tejidos. Cada tejido es capaz de regular la cantidad de sangre que pasa por unidad de tiempo, este fenómeno es conocido como autorregulación y no depende de la función del sistema nervioso autónomo o de las hormonas circulantes sino sólo del metabolismo del tejido.

Según este principio, el último antes del capilar en el cual puede producirse vasoconstricción es conocido como el esfínter precapilar. Este esfínter no está inervado por fibras del sistema nervioso autónomo o de las hormonas circulantes, si no solo del metabolismo del tejido. Según este principio, el último sitio antes del capilar en el cual puede producirse vasoconstricción, es conocido como esfínter precapilar. Este esfínter no está inervado por fibras del sistema nervioso autónomo y el estado de constricción o relajación depende de los metabolitos producidos en el tejido.

Como muestra la figura 14, cuando se abre este esfínter entra sangre arterial al lecho capilar que contiene grandes volúmenes de oxígeno el cual es utilizado por las células para producir grandes cantidades de ATP a partir de adenosina. Esto ocasiona la disminución de la concentración de adenosina en el tejido, lo que trae como consecuencia la contracción del esfínter precapilar, que bloquea por completo la circulación en el tejido. El esfínter permanecerá cerrado hasta que la depleción del ATP resulte en incremento para la concentración de adenosina, que produce vasorrelajación y con esto, llegada de sangre nueva al tejido.

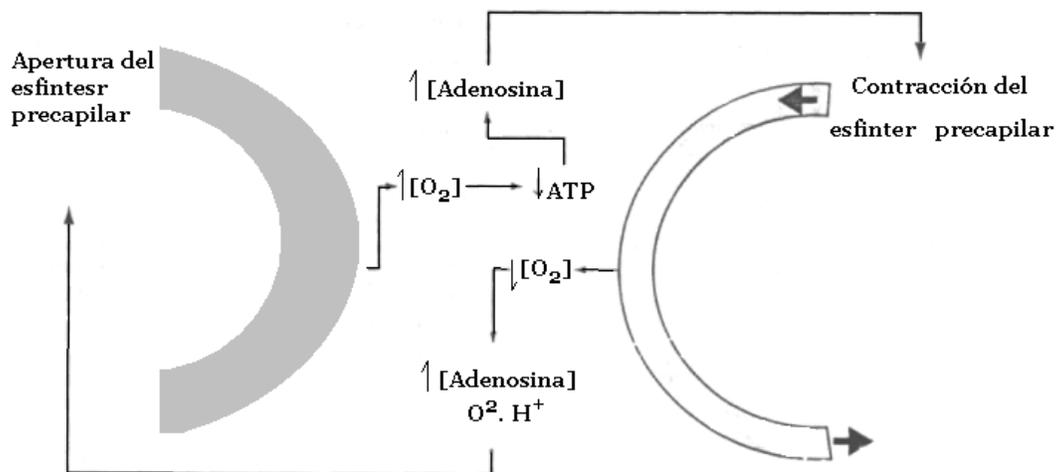


Figura 14. Control del flujo celular dependiente del metabolismo de la misma célula. (Drucker, p. 270)

Aunque la adenosina se ha postulado como el regulador más importante se menciona que otros posibles reguladores son los productos del desecho del metabolismo, como el CO_2 y los iones H^+ que también aumentan cuando existe hipoxia celular.

Con independencia del responsable este mecanismo muestra en forma clara que la circulación de sangre por cada tejido depende de manera directa del estado metabólico del tejido en particular. Si es un tejido con el metabolismo muy activo la circulación será muy alta, mientras que si el metabolismo es bajo la circulación será menor. Por ejemplo: el órgano con la mayor actividad metabólica del organismo es el riñón que tiene un flujo sanguíneo de 360 ml/ min/ 100 g de tejido, mientras que en el cerebro el flujo es de 50 ml/min/100 g y en el hueso es de 3 ml/ min/ 1 00 g.⁶

Como muestra el esquema en la figura 15, cuando existe una desviación de la natriuresis de presión y por tanto se incrementa la reabsorción de Na⁺, el resultado es el aumento de la presión de llenado circulatorio y del retorno venoso al corazón con el consecuente aumento en el gasto cardiaco. El aumento sostenido del gasto cardiaco, cuando no es debido a un incremento en la actividad metabólica de los tejidos resulta en activación sistémica del mecanismo de autorregulación, en el cual cada tejido de manera individual reduce el flujo sanguíneo que lo atraviesa.

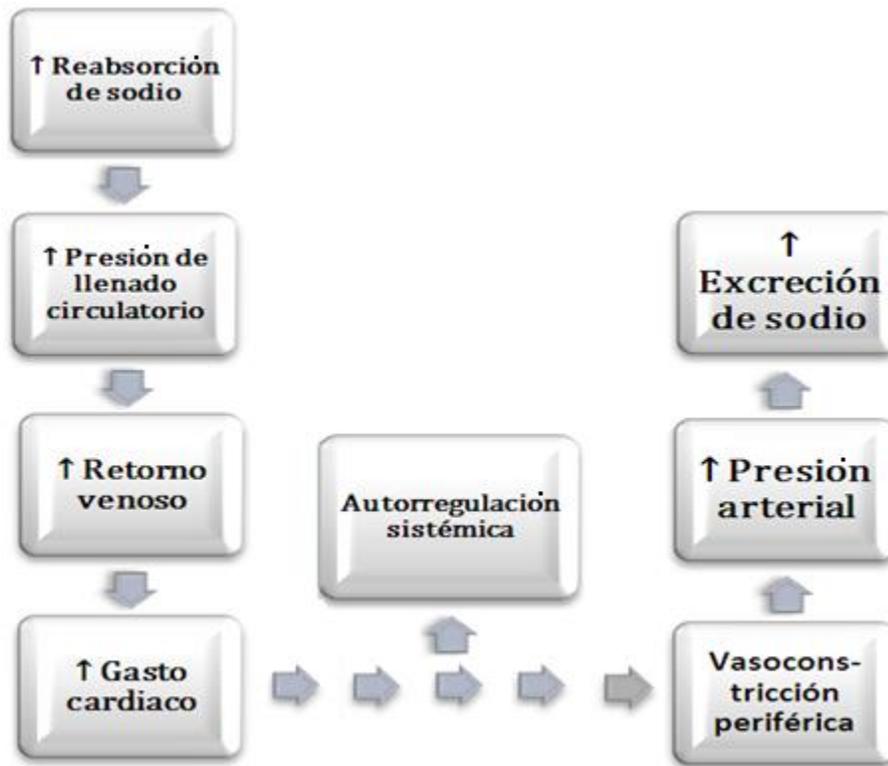


Figura 15. Mecanismo de excreción de Na⁺ en pacientes con hipertensión y modificación de la curva de natriuresis de presión. (Drucker, p. 270)

Esta reducción la hace cada tejido mediante vasoconstricción, lo cual ocasiona aumento de las resistencias vasculares periféricas, por tanto hay aumento de la presión arterial. En un sujeto sano el aumento de la presión arterial induce natriuresis de presión y todo vuelve a la normalidad. sin embargo en pacientes con hipertensión arterial, el aumento de la presión arterial parece ser necesario para mantener la excreción apropiada de Na^+ , dicho de otra forma el riñón de estos enfermos requiere de mayor presión arterial para sostener la natriuresis normal.

Si a un paciente se le administra angiotensina II y se inicia de manera concomitante la administración intrarrenal de bloqueadores de la angiotensina II, así como de la aldosterona se observa el incremento agudo de la presión arterial, debido a la vasoconstricción sistémica inducida por la angiotensina II, pero al cabo de unos días la presión vuelve a lo normal gracias a que la natriuresis de presión que permaneció intacta al bloquear los efectos renales de ambas hormonas, se encarga de aumentar el volumen urinario de forma tal que a pesar de la vasoconstricción continua inducida por la angiotensina II, la presión arterial regresa a valores normales.

En la muestra en la tabla 4 las principales causas de hipertensión arterial secundaria, es decir, cuando se conoce la enfermedad que produce el aumento en la presión arterial, todas ellas se acompañan de alteración en la curva de natriuresis de presión.

Tabla 4. Ejemplos de formas secundarias de la hipertensión arterial.

Insuficiencia renal crónica

Coartación de aorta

Estenosis renovascular

Feocromocitoma

Aldosteronismo primario

Anticonceptivos orales

En el caso de la insuficiencia renal crónica porque disminuye el número de nefronas funcionantes. La coartación de aorta y la estenosis renovascular producen la disminución de la presión de perfusión renal y con esto el riñón trabaja asumiendo que existe hipotensión arterial y todo el organismo, con lo cual activa los mecanismos de retención de Na^+ . El feocromocitoma es un tumor secretor de catecolaminas el cual, al producir vasoconstricción en lecho vascular renal, desvía la curva de natriuresis, hacia la derecha (figura 11).

En el aldosteronismo primario, hiperplasia o un tumor de las glándulas suprarrenales secreta la aldosterona en exceso, lo cual incrementa la reabsorción renal de Na^+ y los anticonceptivos por vía oral en ocasiones producen hipertensión arterial, porque aumentan la síntesis hepática de angiotensinógeno con lo cual se incrementa la actividad del sistema renina-angiotensina.



Coartación:
Estrechamiento o estenosis de la luz de un conducto.

Coartación de la aorta:
consiste en el estrechamiento del cayado de la aorta en la inserción del conducto arterioso y que dificulta el paso de sangre a la aorta descendente, lo que acondiciona la aparición de hipertensión arterial.

Asimismo, varias formas experimentales de hipertensión arterial se ajustan este modelo de desviación de la curva de natriuresis de presión, como es el caso de modelos quirúrgicos, hipertensión renovascular o de modelos de hipertensión genética como la cepa de ratas sensibles a sal y las cepas de ratas hipertensas espontáneas.

Un grupo de evidencias que implican al riñón en el control a largo plazo de la presión arterial, son los resultados observados en experimentos de trasplante entre cepas de ratas normales y cepas de ratas genéticamente hipertensas. Las ratas hipertensas a las cuales se les mueven por vía quirúrgica ambos riñones y que reciben un riñón proveniente de ratas normales, corrigen la hipertensión arterial. En cambio, las ratas normales nefrectomizadas (separadas quirúrgicamente del cuerpo) que reciben un riñón de ratas con hipertensión genética, desarrollan hipertensión arterial. Es decir, en estos modelos animales la hipertensión sigue al riñón. Un fenómeno similar ha sido observado en seres humanos.⁶

Se ha reportado un grupo de seis pacientes con hipertensión arterial esencial, quienes desarrollaron insuficiencia renal crónica terminal como consecuencia de la hipertensión y al recibir un trasplante renal, no sólo corrigieron la insuficiencia renal, sino que también la hipertensión arterial. Aunado a esto, en un análisis retrospectivo extenso de pacientes con trasplante renal cadavérico, se observó que los receptores que provenían de familias "normotensas", al recibir un riñón de donador cadavérico de familias "hipertensas", desarrollaron con más frecuencia hipertensión arterial posterior al trasplante. Estos datos sugieren que también en el ser humano la hipertensión arterial sigue al riñón.

El tercer grupo de evidencias proviene del estudio genético de enfermedades monogénicas con alteración crónica en la presión arterial. Hasta el momento se han identificado 10 genes, en los cuales mutaciones puntuales producen alguna enfermedad acompañada con hipotensión arterial y nueve genes que producen enfermedades con hipertensión arterial.

Esto quiere decir, que dichos genes son en definitiva de los que están involucrados en determinar la presión arterial, debido a que las mutaciones de estos producen alteraciones crónicas en el nivel de la presión arterial. Todos estos genes tienen que ver de manera directa con el manejo renal del Na^+ , debido a que codifican tanto para transportadores renales de Na^+ (cootransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, canal de Na^+ , entre otros) como para proteínas involucradas en la secreción, función de los mineralocorticoides (sintetasa de aldosterona, receptor de aldosterona, entre otros.) o ambas.

3.1.8 Enfermedad vascular hipertensiva ^{3,6,18,28,12}

La elevación de la presión arterial (hipertensión) afecta al funcionamiento y a la estructura de los vasos sanguíneos, preferentemente a las pequeñas arterias musculares y a las arteriolas. En esta sección se expondrán los mecanismos que mantienen normalmente controlada la presión arterial, los posibles mecanismos de la hipertensión y las lesiones anatomopatológicas de los vasos que acompañan a este proceso.

3.1.9 Hipertension arterial^{2, 3, 4, 5,7,9,14,15,16, 24, 30}

La elevación de la tensión arterial, un problema de salud muy común y que a veces tiene consecuencias devastadoras, cursa sin síntomas hasta fases tardías de su evolución. La hipertensión es uno de los factores de riesgo más importantes tanto para la cardiopatía isquémica como para los accidentes cerebrovasculares y puede causar hipertrofia con insuficiencia cardíaca (cardiopatía hipertensiva), disección de la aorta e insuficiencia renal.

La acción nociva del ascenso de la tensión arterial aumenta a un ritmo constante conforme se eleva la presión. No existe un umbral rígidamente establecido de la tensión arterial por encima del cual haya que considerar que un individuo está expuesto a sufrir las complicaciones de la hipertensión, ni por debajo del cual un individuo pueda considerarse sano. Sin embargo se considera que constituyen hipertensión valores sostenidos de la tensión diastólica mayor de 90 mm Hg o unas cifras sostenidas de la tensión sistólica superiores a 140 mm Hg.

Tabla 5. Clasificación de las cifras de tensión arterial en adultos.

GRUPO	TA SISTÓLICA (mm Hg)	TA DIASTÓLICA (mm Hg)
Normal	<130	<85
Normal alto	130-139	85 – 89
Hipertensión		
Estadio 1 (leve)	140 – 159	90 – 99
Estadio 2 (moderado)	160 – 179	100 – 109
Estadio 3 (grave)	180 – 209	110 – 119
Estadio 4 (muy grave)	>210	>120

Con esos criterios mostrados en la tabla 5, las campañas de detección selectiva revelan que el 25 % de las personas de la población general son hipertensas. La prevalencia aumenta con la edad, las personas de raza negra padecen hipertensión con doble frecuencia que las de raza blanca, y también parecen ser más vulnerables a sus complicaciones. La reducción de la hipertensión va seguida de efectos sorprendentes sobre la incidencia de muertes por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e ictus.

Alrededor del 90 al 95 % de los casos son idiopáticos y aparentemente primarios (hipertensión esencial). Del 5 al 10 % restante, la mayoría son secundarios a una nefropatía o con menos frecuencia, la estenosis de la arteria renal generalmente por una placa ateromatosa (hipertensión vasculorrenal).³

Raras veces, la hipertensión secundaria depende de enfermedades relacionadas con las glándulas suprarrenales, como el aldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma u otros procesos (tabla 6).

En la mayoría de los casos, la hipertensión se mantiene a un nivel moderado y bastante estable durante años a decenios y, salvo que aparezcan un infarto de miocardio, una insuficiencia cardiaca, o un accidente cerebrovascular es compatible con una vida prolongada.

Tabla 6. Clases de hipertensión: sistólica y diastólica.(Enciclopedia médica del hogar, p. 245)

HIPERTENSIÓN ESENCIAL
HIPERTENSIÓN SECUNDARIA
<i>Renal</i>
Glomerulonefritis aguda
Nefropatías crónicas
Enfermedad poliquística
Estenosis de la arteria renal
Vasculitis renal
Tumores productores de renina
<i>Endocrina</i>
Hiperfunción costicosuprenal (síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, ingestión de regalíz.
Hormonas exógenas (glucocorticoides, estrógenos {incluidos los anticonceptivos orales}, simpaticomiméticos, alimentos que contienen tiramina, inhibidores de la MAO,
Feocromocitomas
Acromegalia
Hipertiroidismo
Inducida por el embarazo

Cardiovascular

Coartación de la aorta

Poliarteritis nudosa

Aumento del volumen intravascular

Aumento del gasto cardiaco

Rigidez de la aorta

Neurológica

Psicógena

Aumento de la presión intracraneal

Apoca del sueño

Estrés agudo, incluidas las intervenciones quirúrgicas

En esta tabla se aprecia que el valor de la tensión arterial en cualquier individuo es un rasgo complejo que está determinado por la combinación de numerosos factores genéticos, ambientales y demográficos. Hay muchos mecanismos que influyen en la hipertensión. Esos mecanismos son desviaciones aberrantes de la regulación normal de la tensión arterial. Alrededor del 5 % de los hipertensos presentan una elevación rápida de la presión arterial que si no se combate, provoca la muerte del enfermo en 1 a 2 años. A este tipo de hipertensión se le denomina *hipertensión maligna* o acelerada.³

El cuadro clínico completo de la hipertensión maligna comprende:

- ✓ Hipertensión intensa (presión diastólica > 120 mm Hg),
- ✓ Insuficiencia renal
- ✓ Hemorragias y exudados retinianos, con o sin edema de papila.

Esta forma de hipertensión puede aparecer en personas previamente normotensas pero más a menudo se sobreañade a una hipertensión preexistente, sea esencial secundaria.

3.1.9.1 .Patogenia de la hipertensión esencial.^{3,4, 5,7,9,14,15}

La hipertensión esencial aparece cuando se desarrollan cambios que alteran la relación entre el volumen de sangre y las resistencias periféricas totales. Esos cambios se conocen bastante bien en muchas formas secundarias de hipertensión, como por ejemplo en la llamada hipertensión

vasculorrenal. En este proceso, la estenosis de la arteria renal produce disminución del flujo y de la presión en la arteriola aferente a los glomérulos y estimula la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares. Esto pone en marcha una vasoconstricción inducida por la angiotensina II; un aumento de las resistencias periféricas, y a través del mecanismo de la aldosterona, un aumento de la reabsorción del sodio y un aumento del volumen sanguíneo. De igual modo en el feocromocitoma, un tumor de la médula suprarrenal, las catecolaminas elaboradas por las células tumorales producen vasoconstricción episódica y provocan así la hipertensión. Existen factores tales como:

Factores genéticos.

Se sabe actualmente que la hipertensión esencial se debe a una interacción de factores genéticos y ambientales (como la estatura y el peso) que afectan al gasto cardíaco, a las resistencias periféricas o a ambas. Una idea aceptada en general es que la tensión arterial es una variable de distribución continua y que la hipertensión esencial se sitúa en uno de los polos extremos de esa distribución sin llegar a ser una enfermedad totalmente característica.

Es más probable que la hipertensión esencial sea un proceso poligénico y heterogéneo en el que el efecto combinado de las mutaciones o los polimorfismos en varios loci genéticos influyan en la presión arterial. Se sabe que los procesos monogénicos provocan formas de hipertensión bastante raras a través de varios mecanismos (ver figura 14)), como los siguientes:

◆ Defectos genéticos de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la aldosterona .

Como la aldosterona sintetasa, 11 β -hidroxilasa, 17 α -hidroxilasa, que producen una respuesta de adaptación al incremento de la secreción de aldosterona con mayor reabsorción de sal y agua, aumento del volumen del plasma y finalmente hipertensión.

◆ Mutaciones de las proteínas que afectan a la reabsorción del sodio.

Por ejemplo: las mutaciones de una proteína de los canales epiteliales del sodio producen mayor reabsorción tubular distal del sodio inducida por la aldosterona, provocando una forma relativamente grave de hipertensión sensible a la sal llamada *síndrome de Liddle*.



***Síndrome de Liddle
Tubulopatía renal
primaria rara, que
asocia hipertensión
arterial con
hipocaliemia, alcalosis
metabólica y
supresión de las
secreciones de renina***

Las variaciones hereditarias de la tensión arterial también pueden depender de los efectos acumulativos de las formas alélicas de varios genes con influencia sobre la tensión arterial. Por ejemplo: la predisposición a la hipertensión esencial se ha asociado a heterogeneidad de los genes que codifican los componentes del sistema renina-angiotensina – aldosterona; hay asociación entre la hipertensión y los polimorfismos, tanto en el locus del angiotensinógeno, como en el locus del receptor de tipo I (AT₁ de la angiotensina II). Las variedades genéticas del sistema renina-angiotensina pueden contribuir a explicar las diferencias raciales que se sabe existen en la regulación de la tensión arterial.²

Ⓢ *Factores ambientales*

Se cree que los factores ambientales avorecen la expresión de los determinantes genéticos que elevan la tensión arterial. El papel que desempeña el ambiente se aprecia bien en la menor incidencia de hipertensión que existe entre pacientes de un continente a otro o descendientes de una raza ya que el estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad física y el abundante consumo de sal son, todos ellos, factores exógenos que se consideran responsables de la hipertensión. La cantidad de sodio consumido en la dieta se relaciona con la prevalencia de la hipertensión en distintos grupos de población, un hecho que es especialmente llamativo. En cualquiera de los dos mecanismos principales que llevan a la hipertensión (defectos primariamente renales y defectos primariamente vasculares), un contenido excesivo de sodio en la dieta aumenta la hipertensión.

Ⓢ *Mecanismos*

Se sostienen dos mecanismos que son parcialmente coincidentes.

1.- Retención excesiva de sodio por el riñón.

Los estudios sobre los procesos hereditarios monogénicos y sobre los genes del sistema renina-angiotensina citados anteriormente se interpreta que apoyan la hipótesis de que la causa primaria de la hipertensión radica en defectos de la homeostasis renal del sodio (figura 15, izquierda). Esas circunstancias sugieren que el fenómeno iniciador de la hipertensión es la existencia de factores genéticos que reducen la excreción renal de sodio (coincidiendo con una tensión arterial normal). La menor excreción de sodio provoca retención hídrica, seguida de aumento del gasto cardíaco. Ante la creciente elevación del gasto cardíaco aparece vasoconstricción (como mecanismo de autorregulación) para evitar un riego tisular excesivo, que iría seguido de un aumento incontrolado del gasto cardíaco. Sin embargo, la autorregulación da lugar a aumento de las resistencias periféricas y con ello a elevación de la tensión arterial. Gracias al nivel más alto de la tensión arterial, los riñones pueden excretar bastante más sodio, el suficiente para igualar al ingerido con la dieta, impidiendo así la retención de líquido.⁴

En la figura 16 se aprecia la intervención de los defectos genéticos de la excreción renal de sodio, de la regulación funcional del tono vascular y de la regulación estructural del calibre vascular. Los factores ambientales, especialmente el aporte excesivo de sal, potencian los efectos de los factores genéticos. El aumento consiguiente del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas contribuyen también a la hipertensión. Con ello se logra un nivel constante, aunque anormal, de la excreción de sodio (reajuste de la natriuresis de presión), pero a expensas de elevaciones estables de la tensión arterial.

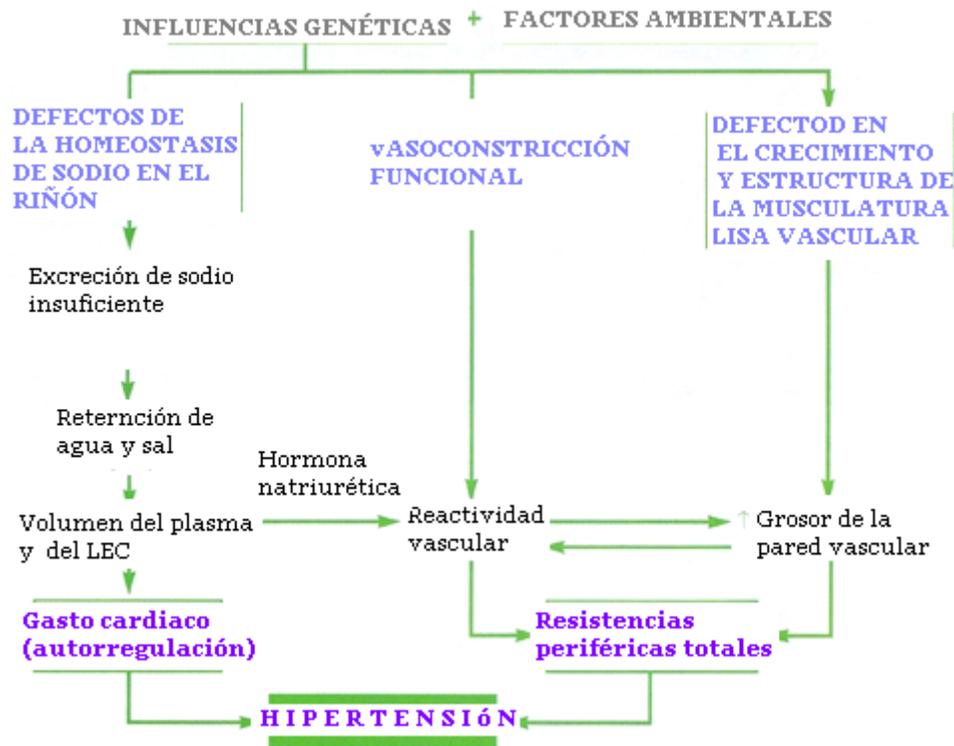


Figura 16. Esquema hipotético de la patogenia de la hipertensión esencial. LEC: líquido extracelular (Cotran, p. 541)

Las pruebas que apoyan la importancia de la homeostasis del sodio en la hipertensión son las siguientes:

- ✓ La elevación de la tensión arterial con la edad guarda correlación directa con el creciente aporte de sodio.
- ✓ Las personas que consumen habitualmente poco sodio apenas padecen hipertensión, pero cuando toman más sodio aparece la hipertensión
- ✓ Administrando un exceso de sodio a los animales predispuestos genéticamente se les provoca hipertensión.
- ✓ Algunas personas que toman mucho sodio durante breves períodos de tiempo presentan aumento de las resistencias vasculares y de la tensión arterial.
- ✓ La mayoría de los hipertensos tienen aumento de sodio en el tejido vascular y en las células sanguíneas.
- ✓ La restricción de sodio hace descender la tensión arterial en la mayoría de las personas.
- ✓ Los diuréticos actúan como hipotensores eficaces porque favorecen la excreción de sodio.

2.-Vasocanstricción e hipertrofia vascular.

La otra hipótesis es la que admite que la causa primaria de la hipertensión es el aumento de las resistencias periféricas. Ese incremento de las resistencias se debe bien a factores que inducen una vasoconstricción funcional o bien a estímulos que provocan cambios estructurales en la pared vascular (es decir, hipertrofia, remodelación e hiperplasia de las fibras musculares lisas), que acaban produciendo engrosamiento parietal y estrechez de la luz, o ambas cosas. Los estímulos vasoconstrictores pueden ser:

2.1) Factores psicógenos (del comportamiento) o neurógenos, como se demuestra por el descenso de la tensión arterial logrado con la meditación (respuesta de relajación)

2.2) Liberación mayor de agentes vasoconstrictores (como la renina, catecolaminas, endotelina)

2.3) Sensibilidad mayor de la musculatura lisa vascular a los agentes constrictores.

Se ha sugerido que esa mayor sensibilidad se debe posiblemente a un defecto genético primario del transporte del sodio y el calcio a través de la membrana de las fibras musculares lisas, que provocaría aumento del calcio intracelular y contracción de las fibras musculares lisas. En esas circunstancias, si los estímulos vasoconstrictores actuaran prolongada o repetidamente, podrían causar un engrosamiento estructural de los vasos de resistencia, perpetuando de ese modo la elevación de la tensión arterial.¹⁴

Ciertos vasoconstrictores (como la angiotensina II) actúan también como factores del crecimiento produciendo hipertrofia, hiperplasia y depósito de matriz en las fibras musculares lisas. A la inversa, existen pruebas de que en la hipertensión pueden aparecer precozmente cambios estructurales de la pared vascular que más bien preceden y no son solamente secundarios a la vasoconstricción.

Esas pruebas han suscitado la hipótesis de que los defectos genéticos o ambientales de la señalización intracelular de las fibras musculares lisas afectan a las genes del ciclo celular y a los flujos de iones que modulan el crecimiento de las fibras musculares lisas y al aumento del tono vascular, provocando finalmente engrosamiento de la pared y vasoconstricción, respectivamente (figura 16, derecha). En resumen, la hipertensión esencial es una afección compleja que seguramente tiene más de una causa. Puede iniciarse por factores ambientales (por ejemplo: estrés, ingestión de sal, estrógenos, entre otros) que afectan a las variables que controlan la tensión arterial en el individuo con predisposición genética.

Aunque los genes que regulan la susceptibilidad a la hipertensión esencial no se conocen actualmente, bien podrían ser genes que determinan respuestas frente a un aumento del sodio renal, niveles de sustancias presoras, como la angiotensina II, reactividad del musculo liso vascular a sustancias presoras o crecimiento de las células musculares lisas. En la hipertensión instaurada, contribuyen al aumento de presión tanto el aumento del gasto cardiaco como el aumento de las resistencias periféricas (figura 16).

3.1.9.2 Lesiones vasculares. ^{3,4, 5,7,9,14,15}

La hipertensión acelera la aterogénesis y provoca cambios en la pared de los vasos sanguíneos que favorecen la disección aórtica y la hemorragia cerebrovascular. Además la hipertensión se asocia a dos formas de enfermedad de los pequeños vasos sanguíneos la arteriolosclerosis hialina y la arteriolosclerosis hiperplásica. Estas dos lesiones guardan relación con la elevación de la tensión arterial, aunque puede haber otras causas involucradas.

🌀 Relación de la hipertensión con algunas formas de arterioesclerosis.

✓ Arteriolosclerosis hialina.

Este proceso se encuentra muchas veces en en los ancianos, normotensos e hipertensos, pero es mas intenso y generalizado en pacientes con hipertensión. Cualquiera que sea el cuadro clínico, la lesión vascular consiste en el engrosamiento hialino, homogéneo y de color rosado e la pared de los arteriolas, acompañado de la pérdida de los detalles estructurales subyacentes y estrechamiento de la luz. Se supone que esta lesión indica un escape de los componentes del plasma a través del endotelio vascular y la creciente producción de matriz extracelular por las fibras musculares lisas.

El estrés hemodinámico prolongado de la hipertensión o un estrés metabólico en la hipertensión acentúan la lesión endotelial, produciendo fugas y depósito de sustancia hialina. La lesión de las luces arteriolas disminuye el aporte de sangre a los órganos afectados, especialmente representados por los riñones. Por eso la arterioesclerosis hialina es el rasgo morfológico primordial de la nefroangioesclerosis benigna, en la que el estrechamiento arteriolar produce isquemia renal difusa y unos riñones simétricamente encogidos y retraídos. Si un paciente hipertenso adquiere esta enfermedad, entonces el funcionamiento renal empeora aun mas, pues el sistema renina- angiotensina – aldosterona se vería afectado aun mas. ³

✓ Arterioesclerosis hiperplásica.

La variedad hiperplásica de la arteriosclerosis esta relacionada generalmente con una elevación más aguda e intensa de la presión arterial y por tanto, es característica principalmente de la hipertensión maligna (presión diastólica habitualmente mayor a 110 mm Hg).

Nótese en la figura 17 la anchura de los trapezoides indica la frecuencia de afectación de los distintos segmentos. Obsérvese que las vasculitis de vasos gruesos, medianos y pequeños afectan a las arterias, pero que sólo la vasculitis de pequeños vasos afecta a vasos menores que las arterias. LCA, angeítis leucocitoclástica.

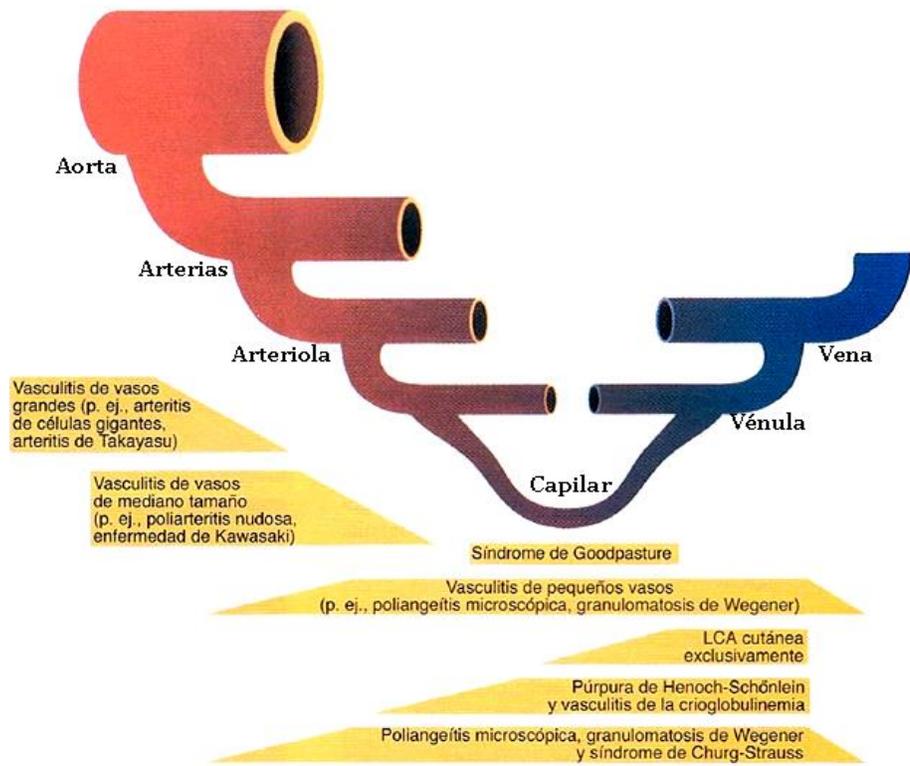


Figura 17. Representación esquemática de los sitios preferentemente afectados por las principales formas de vasculitis. (Cotran, p. 545)

3.2 Mediadores de la inflamación^{3,10,13, 14, 15, 22}

Sus orígenes pueden ser:

🌀 Células:

Permanecen encapsulados en gránulos intracelulares.

Tabla 7. Origen de los mediadores de la inflamación.

MEDIADORES	ORIGEN
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas
Serotonina	Plaquetas
Enzimas lisosomales	Neutrófilos, macrófagos
Prostaglandinas	Todos los leucocitos, plaquetas y células endoteliales.
Leucotrienos	Todos los leucocitos
Factor Activador de plaquetas	Todos los leucocitos y células endoteliales
Especies activadas de oxígeno	Todos los leucocitos
Oxido nítrico	Macrófagos
Citocinas	Linfocitos, macrófagos y células endoteliales

🌀 Plasma

Deben ser activados por:

- Complemento por C39 y C59 principalmente
- Factor Hageman (XII) por el sistema de cininas, coagulación fibrinolisis.

Un mediador químico puede estimular la liberación de los mediadores por parte de las propias células diana (segundos mediadores) pueden ser idénticos o similares a los iniciales. Pueden dar lugar a efectos opuestos a esos, actúan amplificando o contrarrestando circunstancias a la acción inicial del mediador.

Pueden actuar sobre uno o varios tipos de células y su efecto cambia según el tipo de célula. Una vez activados y liberados de la célula, la mayoría dura muy poco (como los derivados del ácido araquidónico) se degradan o inactivan por enzimas, o son removidos o inhibidos. Existe un sistema de control y equilibrio en la regulación de las acciones de los mediadores.

3.2.1 Ácidos grasos poliinsaturados.^{3,5,6,9,14,15,19}

Sirven como sustratos para sintetizar eicosanoides. Se almacenan dentro de las células en los fosfolípidos de la membrana y las formas de almacenamiento son:

- ✓ Fosfatidilcolina. 1-*o*-alquileter de glicéridos de colina
- ✓ Fosfoglicéridos de inositol o de etanolamina.

El ácido linoleico (18:2 ω -6) da origen a:

- ✓ Ácido eicosatrienoico (20:3 ω -6)
- ✓ Ácido eicosatetranoico (20:4 ω -6) – Ácido araquidónico.

El ácido linolénico (10:3 ω -3) da origen a:

- ☉ Ácido eicosapentanoico (20:5 ω -3)

En condiciones normales los fosfolípidos de la membrana tienen poco ácido eicosatrienoico y ácido eicosapentanoico en el tejido humano, por ello es el ácido araquidónico el principal liberado por los fosfolípidos y se encuentra en la posición *sn*-2.

La ciclooxigenasa utiliza principalmente al ácido eicosatetranoico con más eficacia que el ácido eicosapentanoico. La falta de ácidos grasos esenciales en la dieta conduce a una serie de alteraciones en diversos órganos.

El efecto ha sido estudiado especialmente en la rata. En la piel produce dermatosis y permeabilidad aumentada al agua; además causa disminución del peso corporal. En el sistema circulatorio provoca disminución de la resistencia capilar y permeabilidad aumentada. En el riñón aparece hipertrofia y hemorragia intertubular. En el pulmón hay acumulación de colesterol. La reproducción también es afectada. En el macho hay hipertrofia testicular con degeneración de los túbulos seminíferos; en la hembra esta perturbada no solo la reproducción sino también la lactación. En las glándulas suprarrenales y la glándula tiroides se observa variación de peso. Las alteraciones metabólicas son varias.¹⁹

Cuando las células son activadas por diversos estímulos, los lípidos de su membrana se remodelan rápidamente para generar mediadores lipídicos activos biológicamente que actúan como señales intra o extracelulares.



Fosfatidil-etanolamina:

Glicerofosfolípido estructural importante en las células de los mamíferos, en el que la etanolamina se encuentra unida al fosfatidato por un enlace fosfodiéster. Tiende a ser más abundante que la fosfatidil colina en las membranas internas de la célula y es muy abundante en las membranas procarióticas.

- ✓ Actúan como señales intra o extracelulares en procesos de inflamación y hemostasia.
- ✓ Son autacoides (hormonas de acción local breve) que se forman muy rápidamente, actúan localmente y después se degradan espontáneamente por acción enzimática.

La composición de los ácidos grasos de la mayoría de los órganos se modifican, aumenta el eicosatrienoico ω 9 y disminuye el araquidónico; aumenta el colesterol en el hígado, las glándulas suprarrenales y la piel; producen cambios en las mitocondrias con desacople de la oxidación fosforilante, aumento de la síntesis de triglicéridos y movilización de grasa en el hígado. ¹⁴

3.2.2 Autacoides

3.2.2.1 Vasodilatadores^{3,14,15,19}

Con este nombre se designan una serie de sustancias, en general dilatadoras de la microcirculación, que se producen y actúan localmente. Existen además una serie de polipéptidos y otras sustancias que se engloban en el denominador común de histaminoides y que hoy se van conociendo con mucho mayor detalle.

3.2.2.2 Cininas.^{3,14,15,19}

Bajo este nombre se conocen una serie de polipéptidos vasodilatadores de acción directa, que se forman por endopeptidasa (calicreína, tripsina) actuando sobre una globulina (cininógeno) del plasma. Las cínicas mas estudiadas son la bradiginina, que es una nonapéptido y la kallidina, que es semejante pero con un aminoácido (lisina) más.

(Lis)-Arg-Pro-Pro-Gli-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

(Kallidina)

(Bradiginina)

Parece ser que estas cininas representan un papel importante en la regulación de la circulación local y también en los procesos de inflamación. La endopeptidasa específica, la calicreína, se encuentra en la sangre en forma inactiva y es activada por el mismo factor que inicia la coagulación, el factor XII o Hageman. Es posible que las cininas tengan también importancia en muchos estados patológicos, en especial en procesos inflamatorios, artritis, etc.

3.2.2.3 Prostaglandinas. ^{3,14,15,19}

Son consideradas también autacoides, pues su formación es local. Derivan químicamente del ácido araquidónico, por la acción de la enzima prostaglandinsintetasa o ciclooxigenasa, más adelante se estudia a detalle.

3.2.3 Eicosanoides. ^{3,4,9,14,15,19,22,29}

Son un grupo de compuestos bioactivos que modulan la función celular, derivan de los ácidos grasos poliinsaturados de 20 carbonos. Este grupo incluye las prostaglandinas (PG), los tromboxanos (TX), los hiperóxidos de ácidos grasos (HPETE), los hidróxidos de ácidos grasos (HETE), los epóxidos de ácidos grasos (EET), los dihidróxidos de ácidos grasos (diHETE), los leucotrienos (LT) y las lipoxinas. En la figura 18 se aprecian varios ejemplos de estructuras químicas de algunos eicosanoides importantes.

3.2.3.1 Relación con las membranas. ^{3,14,15,19}

Los ácidos grasos poliinsaturados que sirven como sustratos para la síntesis de eicosanoides se almacenan dentro de la célula en los fosfolípidos de las membranas. En muchas células, las formas principales de almacenamiento parecen ser la fosfatidilcolina o la forma 1-*o*-alquileter de los fosfoglicéridos de colina.

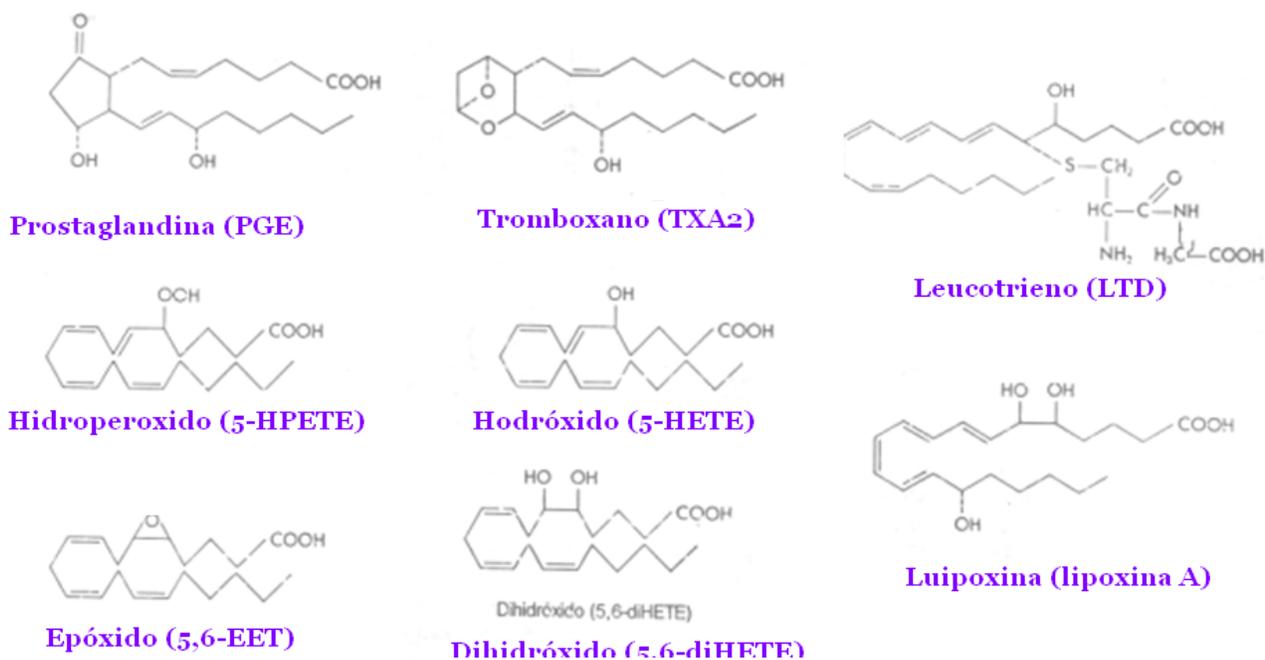


Figura 18. Clases de eicosanoides. (Montgomery, p. 495)

Estas nos son las únicas formas de almacenamiento en los fosfolípidos; en algunas células los fosfoglicéridos de inositol o de etanolamina parecen ser importantes fuentes de ácidos grasos poliinsaturados. Cuando las células reciben determinados estímulos se activan las fosfolipasas, hidrolizando los fosfolípidos de la membrana y de esta manera se liberan los ácidos grasos poliinsaturados. La mayoría de los fosfolípidos se encuentra en el retículo endoplasmático, pero también pueden utilizarse fosfolípidos de otras membranas. Las enzimas que catalizan la síntesis de eicosanoides se encuentran ligadas a las membranas, como la ciclooxigenasa, prostaciclina sintetasa y el CYP450.

Aunque el complejo de sintetasa de prostaglandina se encuentra en todo el cuerpo, hay un grado considerable de especificidad (por razones desconocidas) para que su producción se lleve a cabo por alguna de las vías. Las plaquetas humanas convierten a los endoperoxidos en TXA_2 , el factor que activa tanto la liberación como la agregación plaquetaria. Esta enzima del citocromo P450 también abunda (aunque no exclusivamente) en los macrófagos, los pulmones, el bazo y el encéfalo, pero casi no es detectable en otros órganos, como el corazón, el estómago y el hígado. La sintetasa de prostaciclina es una enzima del citocromo P450 que se encuentra en el estómago, el músculo liso y las células endoteliales de los vasos sanguíneos; convierte el endoperoxido en PGI_2 , que antagoniza la acción de TXA_2 ; es decir inhibe la agregación plaquetaria y es muy potente para reducir la presión arterial sistémica.

La PGI_2 se hidrata de manera espontánea para convertirse en 6-ceto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ inactiva y se excreta en la orina.

El riñón contiene enzimas que convierten específicamente los endoperoxidos en PGD_2 , PGE_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$. No se conoce con precisión cuales son los factores endógenos que canalizan las actividades enzimáticas para favorecer una vía u otra, sin embargo, es muy posible que en el futuro resulte posible manipular estas transformaciones con medicamentos que actúen como bloqueadores o activadores específicos de una o varias de estas vías relacionadas que compiten entre sí. La secuencia completa de las prostaglandinas depende de la disponibilidad de ácidos grasos precursores en forma libre, ya que el ácido graso fijo a fosfolípidos, o los derivados de ester, no se convierten en prostaglandinas. En el extremo opuesto de la secuencia, la PGE_2 , la $\text{PGE}_{2\alpha}$ y la PGD_2 se desactivan por acción de una enzima específica dependiente de NAD, la deshidrogenasa de 15-hidroxi prostaglandina (15-PGDH), que abunda en todos los tejidos estudiados. Esta desactivación es rápida y extensa; por ejemplo: un solo paso a través de los pulmones desactiva más del 90 de la PGE_2 . Luego, los productos metabólicos se excretan en la orina.¹⁵



En general la liberación de calcio inducida por eicosanoides causa la contracción del músculo liso, mientras que el aumento de AMP cíclico provoca la relajación.



La síntesis de eicosanoides se estimula por la liberación del ácido araquidónico, traumatismos en la membrana celular, reacciones antígeno anticuerpo, privación de oxígeno, cambios en la entrada de iones y proteasas como la trombina y las hormonas.

3.2.3.2 Mecanismo de acción de los eicosanoides. . ^{3, 4, 9, 14, 15, 19, 22,29}

Los eicosanoides actúan en receptores distintivos ligados a proteína G, fijos a la membrana celular, que modifican la actividad de la adenilciclase o que activan a la PLC e incrementan la formación de IP_3 y DAG que eleva la concentración citosólica de calcio. Se conocen cinco tipos principales y varios subtipos de distintos receptores de eicosanoides. Se les nombra de acuerdo con el que tiene mayor afinidad con cada uno, el tipo de tejido en que se encuentran y el tipo de respuesta que se produce. Los eicosanoides PGG_2 , PGH_2 y TXA_2 activan la agregación plaquetaria al aumentar la concentración de calcio; en cambio PGE_2 , PGD_2 y PGI_2 inhiben la agregación plaquetaria al aumentar la concentración de AMP cíclico.

3.2.3.3 Efectos biológicos. ^{15, 19, 22,29}

Los eicosanoides se forman cuando la fosfolipasa u otras lipasas se activan en el tejido. Las causas posibles de este efecto son la acción de un estimulante fisiológico como por ejemplo angiotensina, bradisinina, noradrenalina, etc., o un efecto patológico como lesión o enfermedad tisular.

Una vez que el sustrato se libera de sus reservas esterificadas en la membrana, se transforma en una serie de productos con la guía de las enzimas específicas a las cuales queda expuesto. Así aunque la ciclooxigenasa y las lipooxigenasas generalmente se hallan en todo el organismo, hay considerable especificidad tisular en los tipos de productos que se forman. Por ejemplo, las plaquetas hemáticas contienen tanto una ciclooxigenasa como una lipooxigenasa, pero los principales productos expresados son TXA_2 y 12-HPETE. Los principales productos que expresa la papila renal son PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$.

Las prostaglandinas y los productos de las lipooxigenasa se forman en todos los tejidos y tienen considerable potencia biológica en los sistemas de prueba, pero se desactivan en una o dos etapas en la circulación; por tanto, se ha sugerido que cumplen varias actividades fisiológicas como hormonas locales (autacoides); a continuación se indican algunas de tales funciones.



La $PGF_{2\alpha}$ actúa en la mayoría de las especies como vasoconstrictor de las arterias y venas pulmonares, aunque es uno de fuerza débil.

⊙ Aparato cardiovascular.

En casi todos los lechos vasculares de la mayoría de las especies, las prostaglandinas D_2 , E_2 e I_2 provocan la dilatación de arteriolas, esfínteres precapilares y vasos postcapilares; por tanto aumentan el flujo sanguíneo y el gasto cardiaco, mientras que la presión arterial generalmente disminuye.

En ciertos vasos como los de la mucosa nasal, las prostaglandinas provocan un efecto vasoconstrictor, de modo que se ha propuesto emplearlas como anticongestivos nasales. El TXA₂ es un vasoconstrictor muy potente, es iniciador fuerte de la agregación plaquetaria; por el contrario, la PGI₂ la obstaculiza al incrementar la concentración de AMPcíclico dentro de la plaqueta. Además la PGI₂ tiene la capacidad de desagregar acumulaciones de plaquetas. Esta prostaglandina inhibe la formación de trombos y se considera que es uno de los cofactores casuales de que la sangre conserve su fluidez.

Las propiedades opuestas del TXA₂ y PGI₂ en la función plaquetaria constituyen un mecanismo regulador de la función hemostática; por tanto, es posible que un desequilibrio de la relación TXA₂: PGI₂ sea la causa de algunos estados patológicos de formación de trombos e inflamación.³ En modelos experimentales, la PGI₂ reduce el tamaño de los infartos de miocardio, disminuye las lesiones hipóxicas en el hígado de gato aislado, pero con riesgo sanguíneo y aminora la lesión isquémica durante trasplante de riñón en perro. La PGI₂, la PGE₂ y el ácido nítrico se liberan simultáneamente de las células endoteliales. La PGE₂ inhibe la diferenciación del Linfocito B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, lo mismo que la proliferación de linfocitos T así como la liberación de linfocinas.¹⁵

☉ MÚSCULO LISO.

Este tipo de músculo se puede contraer o relajar por acción de las prostaglandinas, dependiendo del órgano estudiado, la especie y la prostaglandina. Los músculos bronquiales se relajan en los seres humanos, y en la mayor parte de las otras especies, por PGE₁, PGE₂ y PGI₂, aunque son contraídos por TXA₂, LTC₄ y LTD₄. En las mujeres embarazadas, el músculo uterino siempre se encoge *in vivo* por acción de PGE₁, PGE₂ y PGF_{2α}; de ahí que estos compuestos induzcan el aborto. Al útero no grávido lo contraen tanto PGI₂ como el TXA₂, la PGE lo relaja.

☉ VÍAS GASTROINTESTINALES.

Las PGE y la PGI₂ inhiben la secreción de ácido gástrico. Además, el volumen de secreción y el contenido de pepsina se encuentran disminuidos, pero la secreción de bicarbonato, la producción de moco y el flujo sanguíneo están aumentados. Además, se incrementan tanto la secreción de enzimas pancreáticas como el moco en el intestino delgado. Las prostaglandinas también inducen el desplazamiento de agua y electrolitos al interior de la luz intestinal; por tanto, pueden provocar diarrea. Por otra parte las prostaglandinas y la prostaciclina son citoprotectoras, en tanto que el TXA₂ es ulcerógeno en el perro y puede causar efectos citolíticos en los tejidos miocárdico y hepático.

Las PGE contraen el músculo longitudinal intestinal y relajan el circular, pero los eicosanoides PGF, PGG₂, PGH₂, TXA₂, PGI₂, LTB₄ y LTC₄ ocasionan la reducción volumétrica de ambas capas musculares.

☉ SISTEMA RENAL.

Las prostaglandinas aumentan la formación de orina, la natriuresis y la caliuresis, de modo que alteran el flujo sanguíneo renal y la función tubular del riñón. Las prostaglandinas D₂, E₂ e I₂ participan en la estimulación para que se libere renina. Las PGE inhiben la reabsorción de agua que es inducida por la hormona antidiurética.

☉ SISTEMA NERVIOSO.

Después de la inyección intracerebroventricular, la prostaglandina causa catatonía y sedación en animales experimentales. Es más importante el hecho de que la PGE₂ induce una respuesta hipertérmica que puede tener relación con la fiebre inducida por pirógenos.

La acción antipirética de los fármacos AAINES, puede ser resultado de su interferencia con la actividad de la ciclooxigenasa. En los seres humanos las prostaglandinas causan dolor cuando se inyectan por vía intradérmica y las PGE, PGI₂ y LTB₄ sensibilizan las terminaciones nerviosas al dolor causado por la histamina, bradicinina o estímulos mecánicos.

☉ SISTEMAS ENDOCRINOS.

Diferentes prostaglandinas tienen la capacidad de estimular la liberación de ACTH, hormona de crecimiento, prolactina y gonadotropinas; adicionalmente, poseen efectos similares a la tirotrópina y la hormona luteinizante.

En varios mamíferos, la PGF_{2α} puede provocar la regresión del cuerpo amarillo que interrumpe el embarazo temprano en esos animales; sin embargo, en las mujeres no se han observado esos efectos. El 12-HETE incrementa la liberación de aldosterona, ya sea de forma directa o por medio de la formación de angiotensina II.

☉ POSIBLES FUNCIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS.

Se afirma que los eicosanoides participan en la función de casi todos los sistemas fisiológicos. Una de las acciones de los eicosanoides consiste en el soporte del riego sanguíneo renal en muchas enfermedades asociadas con la disminución del volumen circulatorio efectivo.

No obstante algunos fármacos inhibidores de COX 1 y COX 2 no influyen en la mayoría de estos sistemas fisiológicos; en consecuencia es de dudarse que las prostaglandinas cumplan alguna función en este sentido. Se cuenta con pruebas más sólidas de que los eicosanoides participan tanto en la inflamación como en las lesiones de los tejidos. Las prostaglandinas actúan sinérgicamente con agentes productores del dolor, tal vez al reducir los umbrales del mismo y sensibilizar sus receptores (por ejemplo: al potenciar el dolor inducido por la histamina o la bradicinina).

Como la PGE₁, PGE₂ y la PGI₂ son potentes vasodilatadores, promueven las capacidades de de la histamina, la bradicinina, el LTD₄ y el LTB₄ para producir edema. La inhibición de la ciclooxigenasa puede ser la base de las acciones analgésicas y antiedematosas de los AAINES. Es posible que los eicosanoides realicen alguna otra actividad en las enfermedades articulares inflamatorias crónicas que inducen tanto la destrucción del cartílago como la resorción de hueso.

3.2.4 Leucotrienos.^{3,14,15,19,29}

En la actualidad se piensa que los leucotrienos son constituyentes biológicamente activos de la SRS-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxis). Se forman a partir del ácido araquidónico, por acción de la 5-lipooxigenasa. Los leucocitos polimorfonucleares humanos, de conejo y rata pueden formar leucotrienos LTB₄, LTC₄ y LTD₄ que, en humanos y cobayos se liberan de los pulmones en respuesta a un estímulo inmunitario. Los eicosanoides LTC₄, LTD₄, LTE₄ y LTF₄ son de acción vasoconstrictora potente (por ejemplo en las arterias coronarias) y causan constricción de vías respiratorias pequeñas. También aumentan la secreción traqueal de moco.

El LTB₄ es un agente quimiotáctico potente que promueve la generación de superóxido y la migración transendotelial de neutrófilos. Los leucotrienos aumentan la permeabilidad de la pared vascular, lo que provoca fugas en las venas postcapilares y por consiguiente causa edema tisular.

Las prostaglandinas potencian estas acciones. Tal vez los leucotrienos tengan una participación importante en la respuesta de hipersensibilidad inmediata como mediadores de la broncoconstricción alérgica y el aumento de la permeabilidad vascular. Los corticosteroides tienen la capacidad de reducir la producción de leucotrienos por que disminuyen la liberación de ácido araquidónico y la formación de endoperóxidos; esta es otra causa posible de la actividad antialérgica, antiinflamatoria y antihistamínica de los corticosteroides.

Los leucocitos polimorfonucleares humanos pueden producir LTB₄, que es un agente quimiotáctico y agregador potente en muchos tipos de células. Es posible que esta sustancia participe en los procesos de inflamación y lesión tisular; además, se ha encontrado que induce la acumulación de polimorfonucleares en personas que padecen enfermedades articulares como gota y artritis, así como en las lesiones de la piel de los pacientes con psoriasis.

3.2.5 HPETE y EPETE.^{14,15,19,29}

Se ha visto que los HPETE tienen diversas acciones biológicas *in vitro*; por medio de esas actividades producen efectos tan diversos como los siguientes; relajación de músculo liso vascular del estómago aislado de rata y de conejo, después de aplicar noradrenalina para producir la contracción; reversión de los efectos de la PGI₂ en la liberación de insulina en islotes de Langerhans de rata que conservan riego sanguíneo; modulación (inhibición) de los efectos de la PGI₂ sobre la liberación de renina y una acción neuromoduladora en la transducción de señales en las neuronas sensitivas .

Los efectos pueden ser producidos por los propios HPETE o, como son rápidamente transformados en otros productos, pueden deberse a la conversión de leucotrienos, lipoxinas o hepoxilinas. Pocos estudios se han encontrado en la función biológica desempeñada por los EPETE. Se ha visto que estos productos poseen actividad marginal sobre la liberación de calcio en microsomas hepáticos y la de hormonas hipofisarias del hipotálamo.



Estructura del Ácido araquidónico

3.2.6 Ácido araquidónico.^{3,4,9,14,15,19,22,29}

Es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (Ácido 5,8, 11, 14 – eicosatetraenoico) que procede de la dieta o conversión del ácido linoleico. No se encuentra libre de forma intracelular, normalmente se esterifica en los fosfolípidos de la membrana, principalmente en posición del carbono 2 de la fosfatidil-colina, el fosfatidil-inositol y la fosfatidil-etanolamina.

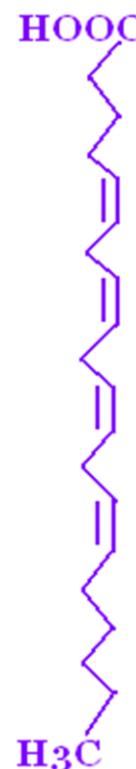
Se libera de los fosfolípidos de la membrana por activación de las fosfolipasas celulares través de estímulos mecánicos, químicos y físicos (ver figura 19). Hay dos rutas de hidrólisis enzimática del ácido araquidónico cuando las células reciben determinadas señales externas.

Ⓜ La fosfolipasa A2

Es intracelular es una enzima ligada a la membrana, es activada por Ca^{++} . Tiene especificidad por la posición *sn*-2 de los fosfoglicéridos. Es activa frente a diferentes tipos de fosfolípidos, libera al ácido araquidónico principalmente de los fosfoglicéridos de colina, incluyendo la forma 1-*o*-alquileter. Los glucocorticoides reducen la actividad de esta enzima por la formación de lipocortina, un péptido inhibidor.

Ⓜ La fosfolipasa C

Tiene mínimo 5 formas inmunológicas diferentes. La forma que puede participar en la síntesis de eicosanoides es específica para los fosfoglicéridos de fosfatidil inositol y es activada por Ca^{++} . Esta enzima hidroliza el grupo fosfatidilinositol generando un diacilglicérol que todavía contiene el ácido araquidónico inicialmente presente en el fosfoglicérido de inositol, y para liberarlo es necesaria otra reacción de hidrólisis. Si el monoacilglicérol producido por la acción de la diacilglicerol lipasa retiene el ácido araquidónico que se libera después por una monoacilglicerol lipasa.



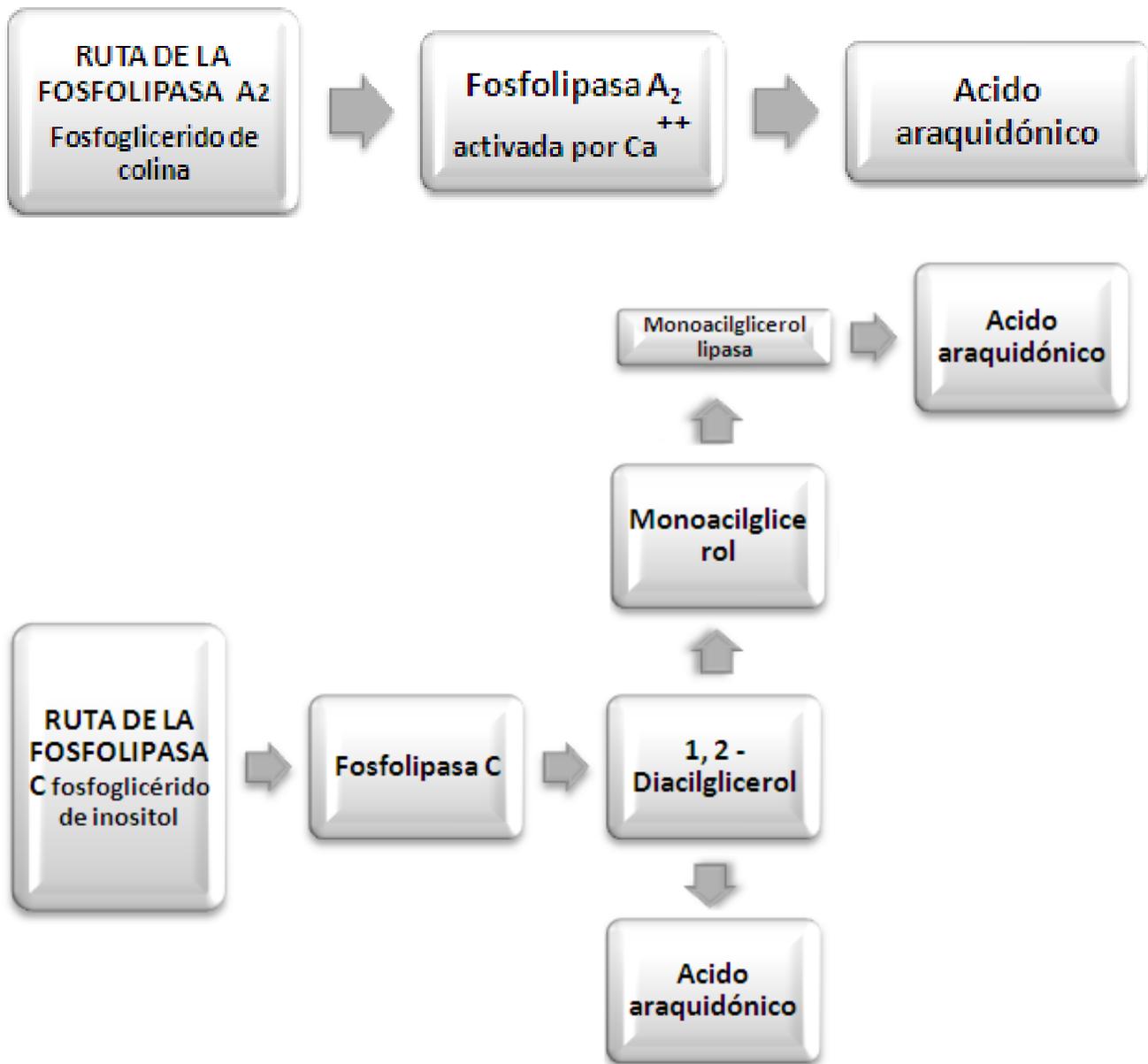


Figura 19. Rutas de hidrólisis del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana.

En la figura 19 se aprecia que que la PLA₂ activada por calcio ejerce acción directa sobre el ácido araquidónico, mientras que la PLC se convierte a 1,2-diacilglicerol, el cual puede ejercer acción directa sobre ácido araquidónico, o bien convertirse a monoacilglicerol sobre el cual actúa la monoacilglicerol lipasa ejerciendo acción sobre ácido araquidónico.

Fosfolípidos de la membrana celular

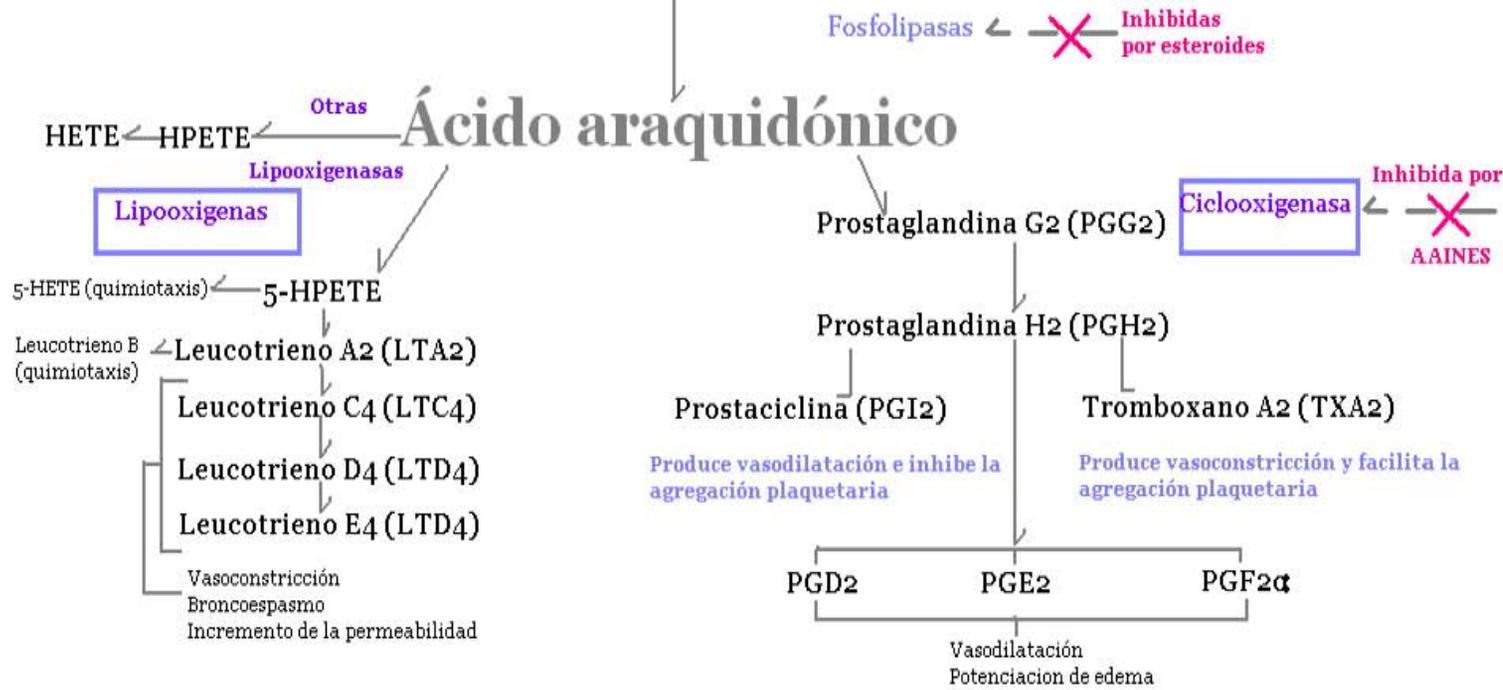


Figura 20. Metabolismo del ácido araquidónico. (Valdecasas, p. 174)

En la figura 20 se aprecian de forma general algunos de los derivados del ácido araquidónico, del lado izquierdo los leucotrienos a partir de la lipooxigenasa del lado derecho la formación de prostaglandinas y tromboxano como productos de la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico.

Hay cuando menos cuatro etapas, en las cuales los fármacos pueden influir en el destino de los productos de la cascada del ácido araquidónico como se aprecia en la siguiente figura.

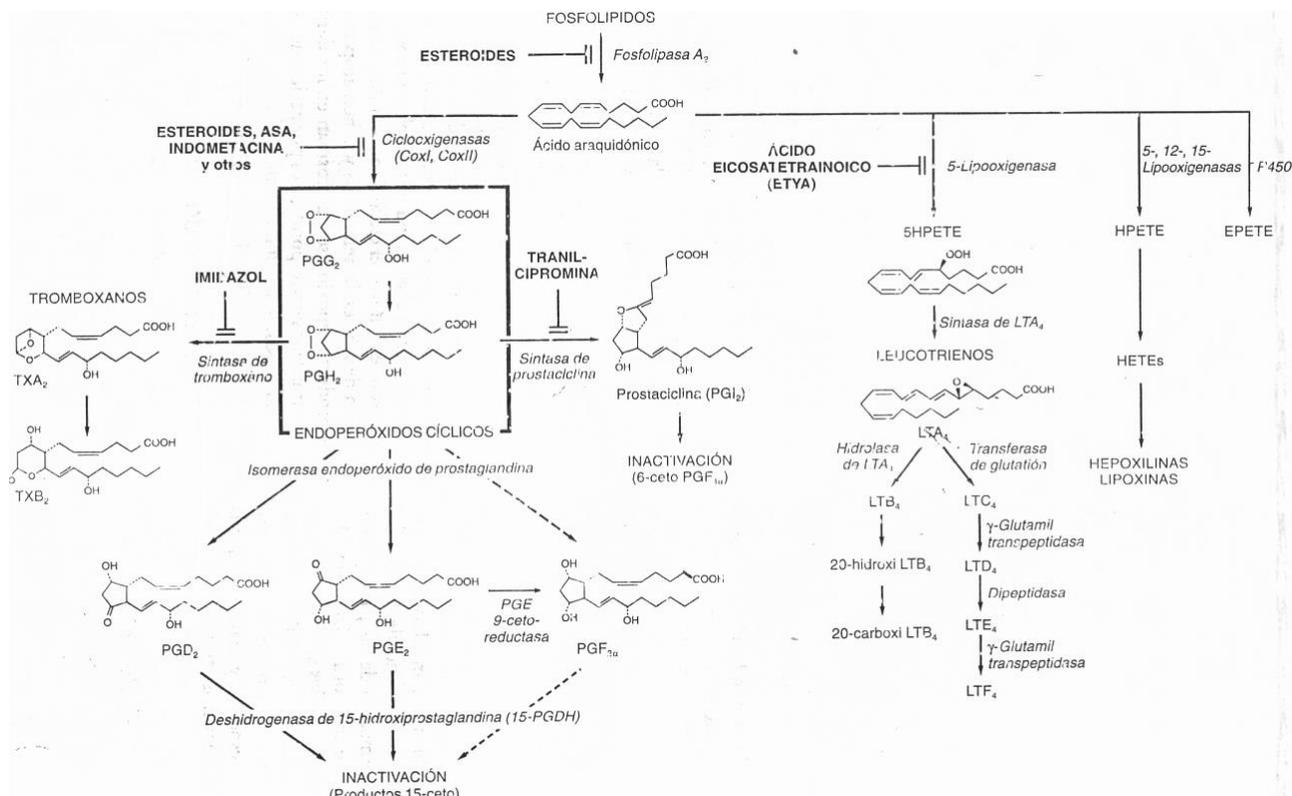


Figura 21. Vías en la cascada de ácidos grasos eicosanoides. (Kalant, p. 386)

Resumiendo los pasos principales de la biosíntesis de prostaglandinas podemos separar cuatro pasos críticos del proceso:

- 1.- Paso de la fosfolipasa; liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos.

- 2.- Pasos de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa: conversión del ácido araquidónico en los endoperoxidos de prostaglandinas o precursores de leucotrienos, hepoxilinas y lipoxinas.
- 3.- Paso catabólico del endoperoxido de prostaglandina: canalización de los endoperoxidos a TXA₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂ o PGI₂.
- 4.- Paso catabólico: terminación de la actividad biológica de las prostaglandinas, la prostaciclina, los tromboxanos y los leucotrienos.

Se cree que la influencia de los corticosteroides en la cascada del ácido araquidónico consiste en moderar la actividad de la fosfolipasa A₂, es decir inducen la síntesis de la proteína inhibidora de lipocortina-1 (LC-1) e impiden que la interleucina 1 induzca la formación de Cox2. No obstante, el calcio y algunos péptidos vasoactivos (como la bradicinina y la angiotensina II) aparentemente activan la liberación de ácidos grasos, con lo que dan lugar a un aumento en la biosíntesis de prostaglandinas.⁴

3.2.6.1 Rutas del metabolismo del ácido araquidónico.^{3,4,9,14,15,19,22,29}

Existen tres vías principales para el metabolismo del ácido araquidónico. Una de ellas es la ruta de la ciclooxigenasa, que da origen a las prostaglandinas y tromboxanos. En esta serie de reacciones, el primer producto intermedio es la PGG₂, en un endoperoxido (figura 22). Otra ruta es la de la lipooxigenasa, que produce leucotrienos, HETE y lipoxinas. La tercera ruta, la del CYP450 da lugar a la formación de epóxidos, que posteriormente se convierten en HETE o diHETE.

La mayoría de las células no disponen de estas tres rutas. Habitualmente una célula sintetiza fundamentalmente uno de estos productos. Por ejemplo, las células endoteliales convierten el ácido araquidónico sobre todo en prostaglandinas, mientras que los principales compuestos formados por los neutrófilos son productos de la lipooxigenasa. No obstante, hay excepciones; por ejemplo, las plaquetas producen cantidades notables de productos de las ciclooxigenasa y lipoxigenasa.

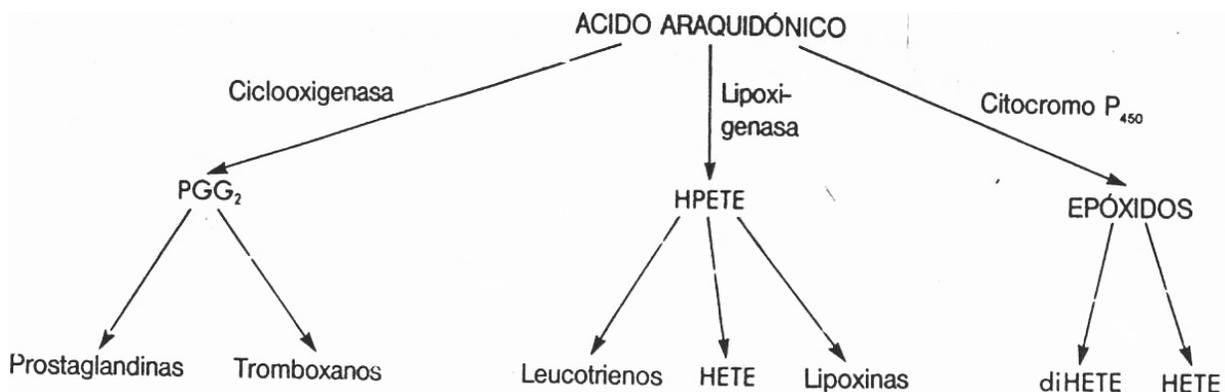


Figura 22. Eicosanoides formados a partir del ácido araquidónico. (Montgomery, p.502)

De manera general y simple, la figura 22 esquematiza tres rutas del ácido araquidónico. La primera, de izquierda a derecha, mediante la acción de la enzima ciclooxigenasa la obtención del endoperóxido de prostaglandina, dando origen a las series de prostaglandinas y tromboxanos. Al centro, la enzima lipooxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico para formar HPETE, que posteriormente formara HETE, leucotrienos y lipoxinas. A la derecha, el citocromo P-450 dará origen a compuestos de epóxidos para formar diHETE y HETE.

3.2.7 Vía de la ciclooxigenasa.^{14,15,19}

Desde su descubrimiento, a principios de la década de 1930, y su identificación química a principios de la de 1960, se ha dedicado bastante esfuerzo al estudio de las propiedades biológicas e importancia celular de los eicosanoides derivados de la vía de la ciclooxigenasa (ver figura 23).

En la figura 23 debe apreciarse que el número de enlaces dobles en las cadenas laterales alquilo distingue entre sí a los compuestos de cada clase y se indica por los subíndices 1, 2 o 3 respectivamente. Las subclases A, B y C se forman químicamente a partir de los compuestos E, por deshidratación ya sea con ácido mineral o con bases débiles.

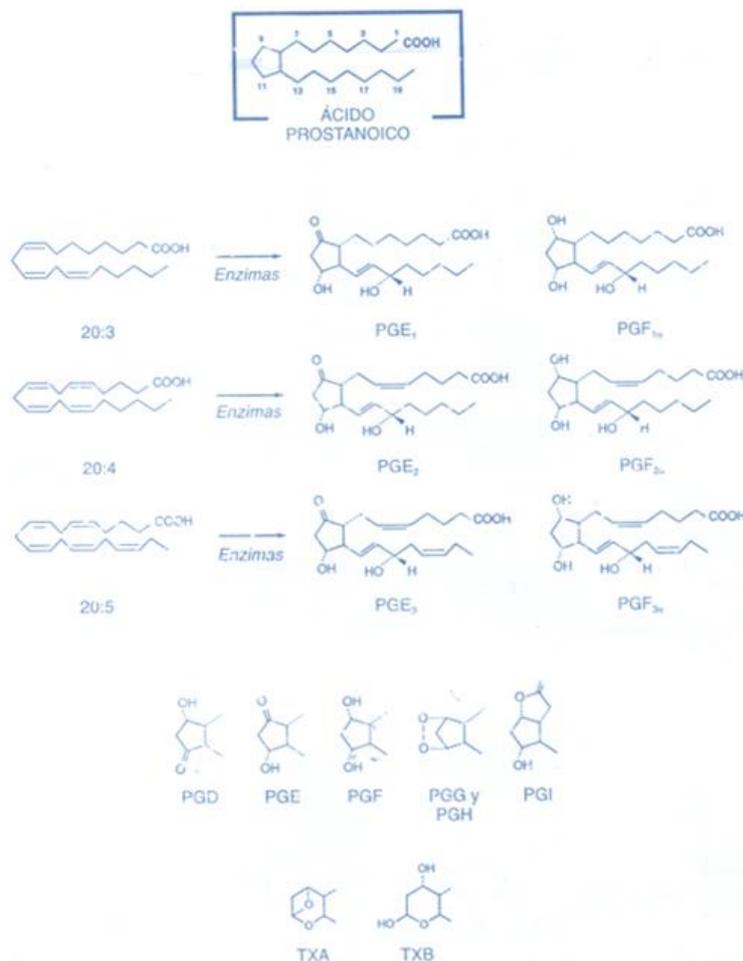


Figura 23. Estructuras generales de las prostaglandinas y los tromboxanos. (Kalant, p. 383)

Los precursores de los eicosanoides son los ácidos araquidónico, linoleico, linolénico, eicosapentanoico y docosahexanoico, que se obtienen de fuentes dietéticas. Anteriormente se pensaba que las prostaglandinas eran los compuestos activos conocidos de mayor potencia farmacológica; sin embargo después los endoperoxidos de prostaglandina termolábiles (PGG₂ y PGH, tiempo de vida media de 5 minutos) se aislaron y se observó que eran de 50 a 200 veces más potentes que las prostaglandinas en ciertos sistemas de prueba. ¹⁴

De las plaquetas humanas se aisló otro compuesto inestable (tiempo de vida media de 30 segundos) derivado de los endoperoxidos; se le llamó TXA₂. Este compuesto tiene una potencia 1000 veces mayor que las prostaglandinas en la inducción de agregación plaquetaria y contracción de la aorta de conejo aislada. La prostaciclina se aisló de la reacción en el fondo gástrico de rata o del endotelio vascular con los endoperoxidos de prostaglandina y se encontró que antagoniza las acciones del TXA₂.

3.2.7.1 Ciclooxygenasa ^{3,4,8, 9,11, 12, 13 14,15,19,22,29}

La COX es una proteína que forma parte de las membranas biológicas, cuyo centro activo se localiza al final de un canal formado en la enzima que corre desde la interface membranal hacia el interior de la misma, la serina 530 se localiza sobre la pared del canal que lleva el centro activo de la COX en donde ingresa el ácido araquidónico, antes de que se produzcan las prostaglandinas primero debe llevarse a cabo la síntesis de más ciclooxygenasa. La ciclooxygenasa tiene un peso molecular de 125000 Da aproximadamente y consta de dos subunidades con peso molecular aproximado de 72000 cada una.

Existen dos tipos de ciclooxygenasa:

☉ COX 1

Enzima constitutiva, siempre presente en las células, responsable de la producción de sustancias similares a las prostaglandinas como son los tromboxanos (principalmente TXA₂) y de prostaglandinas como PGE₂ y otras.

☉ COX 2

Enzima no constitutiva, es decir; aparece solo cuando es requerida como en los casos de inflamación pues se activa en el tejido inflamado catalizando la promoción de la inflamación y la amplificación del dolor mediante PGE₂.

3.2.8 Vía de la lipooxigenasa.^{5, 14, 15}

Esta vía conlleva la adición de un oxígeno molecular a uno u otro de los enlaces dobles del ácido graso poliinsaturado, mediante la acción de enzimas diferentes específicas para el sitio. Las distintas lipooxigenasa se designan de acuerdo con el sitio donde se inserte el oxígeno molecular a la molécula de ácido araquidónico con la formación del correspondiente HPETE. Los productos más importantes en los seres humanos son 5-HPETE, 12-HPETE y 15-HPETE. Estos son peróxidos inestables que producen sus derivados hidroxilados correspondientes (HETE) o se transforman en otros compuestos biológicamente potentes.

La biosíntesis del leucotrieno (LT) se inicia con la transformación de 5-HPETE, el precursor en una LTA₄ trieno inestable que se convierte a LTB₄ en los leucocitos polimorfonucleares y a LTC₄ en las células cebadas. Tanto la LTD₄ como LTE₄ y LTF₄ son metabolitos del LTC₄.

La sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A), descrita por primera vez en 1938 y que, según se descubrió más tarde, se liberan en los pulmones de cobayo con una reacción antígeno-anticuerpo parece ser una mezcla de LTC₄ y LTD₄.

Las hepoxilinas A y B, con un grupo hidroxilo correspondiente en C-8 o C-10 y ambas con un grupo éoxido en C-11 y C-12, son derivados del 12-HPETE por reordenamiento intramolecular a hidroxiperoxidos. Estos productos se desactivan por acción de éoxido hidrolasas específicas para los correspondientes derivados hidroxilados inactivos.

Los metabolitos del 15-HPETE con actividad biológica dan origen a las lipoxinas, productos que poseen tres grupos hidroxilo en las posiciones 5, 6, y 15 del LXA y en los sitios 5, 14 y 15 del LXB.¹⁵

3.2.9 Vía de la epooxigenasa.^{14,15}

Se ha descrito un sistema de monooxigenasa de CYP450 que epoxidiza los dobles enlaces del ácido precursor de los correspondientes derivados EPETE que pueden participar en el mantenimiento del tono vascular, el transporte de iones, el crecimiento celular, la transducción de señales, la hemostasis y la hematopoyesis. Los productos éoxido se transforman en los derivados hidroxilados correspondientes por acción de la enzima éoxido hidrolasa.

3.2.10 Prostaglandinas. ^{3,4,8, 9,11, 12, 13 14,15,19,22,29}

Las prostaglandinas fueron descubiertas en 1930, los ginecólogos Kurzrok y Liebe descubrieron al comprobarse que los extractos preparados con glándulas vesiculares de oveja o con semen humano contenían sustancias que causaban la contracción de bandas intestinales o uterinas. Los extractos de glándulas seminales de oveja también producían un descenso de la presión arterial sistémica.

Posteriormente, Von Euler reconoció que el plasma seminal estimula a los músculos lisos en general, y que esa acción corresponde a una fracción lipídica de aquel. El factor lipídico fue denominado *prostaglandina*.

Las prostaglandinas, aisladas más tarde por Bergstrom, demostraron estar constituidas por una serie de hidroxiácidos cíclicos no saturados derivados de ácidos grasos esenciales.

Existen diversas prostaglandinas que son sintetizadas en una gran variedad de tejidos: vesícula seminal, pulmones, iris, cerebro, timo, páncreas, riñones, piel, etc. Las más abundantes derivan de los ácidos araquidónico, eicosa – 8,11-14-trienoico (dihomo- γ -linoléico) y eicosa-5, 8, 11, 14,17-pentanoico. Los dos primeros pertenecen a la serie linoleica y el tercero a la serie del α -linilénico.

Es decir que todos son ácidos esenciales no sintetizados de *novo* en el organismo. Hasta el comienzo de los años sesenta no se identificaron como ácidos grasos insaturados cíclicos.

Las prostaglandinas tienen numerosas funciones, algunas de las cuales parecen ser contradictorias. Sin embargo, algunas de esas funciones opuestas son comprensibles si se tiene en cuenta que se conocen 19 prostaglandinas de origen natural, algunas de las cuales forman parejas opuestas.

A las prostaglandinas se les han atribuido dos efectos fisiológicos generales: un efecto sobre el estado de contractilidad del músculo liso y un efecto modulador sobre tejidos diana que responden a hormonas tróficas adenohipofisarias o que tienen receptores β -adrenérgicos y responden a las catecolaminas.

Estas observaciones no implican que las prostaglandinas puedan regular la respuesta celular a los estímulos exteriores. No obstante este tema es muy complejo ya que una misma prostaglandina puede tener efectos contrarios en diferentes células.



Las prostaglandinas se encuentran entre las sustancias biológicas más potentes descubiertas hasta la fecha; una cantidad tan pequeña como 1 ng/ml provoca la contracción de las preparaciones de músculo liso animal



Al inicio las prostaglandinas inicialmente se dividieron en dos clases, R y F, pero fue haciéndose necesario un sistema de clasificación más detallado al ir descubriendo su complejidad estructural.



Algunos ejemplos de:

La PGE₁ es activadora de la adenilato ciclasa en muchos tejidos, pero la inhibe en los adipositos impidiendo la lipólisis.

3.2.10.1 Acciones y usos. ^{3,4,8, 9,11, 12, 13 14,15,19,22,29}

Las prostaglandinas por su parte ejercen sus diversas acciones fisiológicas en concentraciones muy bajas (inferiores a 10×10^{-9} g/g de tejido) pero existen diferencias según su estructura.

Los efectos que producen son, en líneas generales: contracción de los músculos lisos y disminución de la presión sanguínea (vasodilatación) y de la adhesividad de las plaquetas (PGI_2). Son antagónicas de la lipólisis y de las hormonas lipolíticas. Esta acción la realizan muy probablemente al nivel de la adenililciclase, previniendo la formación del AMP cíclico.

Las prostaglandinas PGE_1 y PGE_2 inhiben los efectos de la estimulación de los nervios simpáticos, eso implicaría que inhiben la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas.

Las prostaglandinas tienen una función importante en el trabajo de parto y ejercen efecto abortivo sin elevar la presión sanguínea. En consecuencia, muchos de los efectos de los ácidos grasos esenciales podrían depender de su conversión en prostaglandinas. Pero hay otras funciones de los ácidos grasos esenciales, como intervenir en la estructura de las lipoproteínas de las membranas, que son independientes de la formación de las prostaglandinas.

Las prostaglandinas se forman, liberan y utilizan en el mismo sistema vascular, y probablemente solo los metabolitos salen al exterior. Por otra parte su vida biológica es fugaz y la concentración a la que actúan es mínima. Esos dos motivos hacen muy difícil su estudio fisiológico.



En los humanos el principal producto urinario de la PGE_2 es el ácido dicarboxílico de 16 átomos de carbono. Estas vías son específicas para tejidos y especies, y se ha visto que la actividad de varias de estas enzimas cambia con la edad.

Tabla 8. Acciones de prostaglandinas y tromboxanos y su posible uso terapéutico.

SERIE	COMPUESTO IMPORTANTE	ACCION FARMACOLOGICA	POSIBLE USO TERAPÉUTICO
PGG	Endoperóxido	-----	-----
TX	Tromboxano A_2	Agregante plaquetario	Tratamiento en hemorragias
PGI	Prostaciclina PGI_2	Antiagregante plaquetario	Tratamiento de trombosis
PGA	PGA_1	Vasodilatación,	Bronquiodilatación
PGE	PGE_1 , PGE_2 Y PGE_3	Estimula adenililciclase, inhibe secreción gástrica, abortivo (estimulante uterino)	Tratamiento de la úlcera gástrica, vasodilatador
PGF	$PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$	Estimulante del músculo liso abortivo	-----

La ruta de la ciclooxigenasa produce prostaglandinas unos ácidos de 20 átomos de carbono que contienen propiedades similares a las de las hormonas.

Son potentes agonistas del músculo liso y participan en numerosas e importantes funciones del organismo. Se sintetizan fundamentalmente a partir del ácido araquidónico. La necesidad de prostaglandinas es probablemente una de las principales razones para que los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 sean esenciales en la dieta humana.

Las prostaglandinas administradas por vía intravenosa se desactivan rápidamente, no solo por la acción de la 15-PGDH, sino también por muchas otras enzimas que se hallan en gran cantidad en los tejidos. Los productos de la biotransformación de las prostaglandinas se excretan finalmente en la orina.

Tabla 9. Análogos principales de las prostaglandinas en uso clínico o bajo desarrollo.

PROSTAGLANDINAS	Alprostadil (PGE ₁)	Dinoprostone (PGE ₂)	Dinoprost (PGF _{2α})	Epoprostenol (PGI ₂)	Sintéticos
ANALOGOS	Enisoprost Gemeprost Limaprost Mexiprostil Misoprostol Ornoprostil Rioprostil	Arbaprostil Enprostil Meteneprost Sulprostone Trimprostil Viprostol	Carboprost Cloprostenol Fenprostalene Fluprostenol Luprostiol Prostalene Tiaprost	Beraprost Ciprostene Iloprost OP-41833	Nodoprost Rosaprostol

Debido a la potencia de las prostaglandinas, en la actualidad se les ve como sustancias muy prometedoras en el tratamiento y corrección de ciertos trastornos o enfermedades. En la tabla 9 se muestran algunos de los productos derivados de las prostaglandinas que ya se encuentran a la venta, ya que dichos productos han dado buenos resultados al ser empleados en los humanos, ya sea por sus acciones vasoconstrictoras o bien vasodilatadoras que, según la serie o tipo de prostaglandina, será su acción celular para estimular respuestas específicas en el organismo. En la tabla 6 se enlistan las funciones y efectos de algunas prostaglandinas.

3.2.10.2 Catabolismo de las prostaglandinas. ¹⁵

En la figura 25 se aprecia la degradación de la prostaglandina E₂ en su metabolito de excreción (urinario), marcando en el correspondiente número y sitio las reacciones y transformaciones ocurridas durante el catabolismo de la PG.

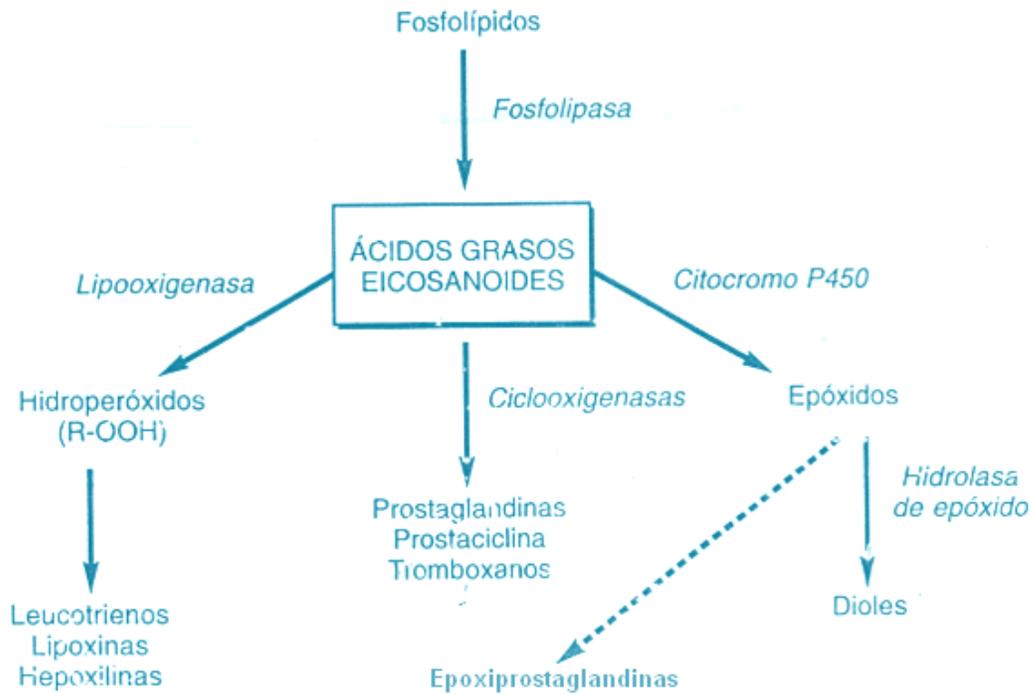


Figura 24. Tres vías principales para la oxidación biológica de los ácidos grasos eicosanoides. (Kalant, p. 382)

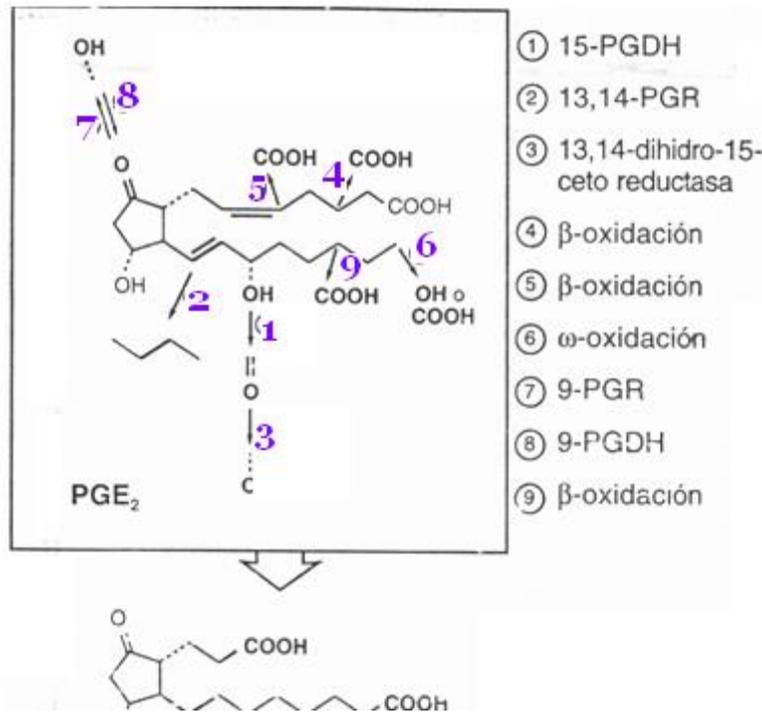


Figura 25. Vías del catabolismo de la prostaglandina PGE₂. (Kalant, p. 388)

3.2.10.3 Tipos de prostaglandinas ^{15,19,29}

Ⓢ Prostaglandinas primarias

PGG y PGH, las formas endoperóxido, son intermediarias en la síntesis de prostaglandinas. Su estructura de endoperóxido se escinde en reacciones biosintéticas posteriores y estos intermediarios se convierten en PGA, PGB, PGE, PGF, PGI u otros productos. Solo cinco de esos productos se encuentran en abundancia en el organismo. Son conocidos como prostaglandinas primarias y todas pertenecen a la serie 2:

- PGA_2
- PGE_2
- $\text{PGF}_{2\alpha}$
- PGI_2
- TXA_2

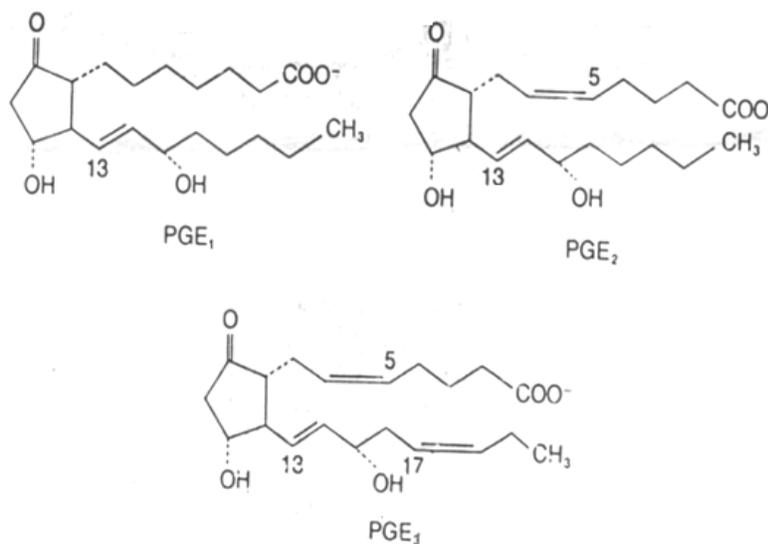


Figura 26. Estructuras de la prostaglandina E1. E2 y E3. (Montgomery, p. 499)

Ⓢ Prostaciclina PGI_2 ^{3,15,19}

A la prostaciclina PGI_2 se le denomina prostaciclina. Se sintetiza a partir del ácido araquidónico y es la principal prostaglandina producida por el endotelio vascular.

La prostaciclina es un vasodilatador, especialmente para las arterias coronarias, y también previene la agregación de las plaquetas y su adhesión a la superficie del endotelio. Es muy inestable y se convierte rápidamente en productos inactivos, fundamentalmente 6-ceto-prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$.

📍 TROMBOXANO TXA₂

Se sintetiza a partir del ácido araquidónico, es la principal prostaglandina que producen las plaquetas. Es una sustancia de acción muy breve, con una hemivida de 30 segundos. Tiene efectos contrarios a los de prostaciclina, ya que contrae las arterias y desencadena la agregación plaquetaria.

Se convierte rápidamente en tromboxano B₂ (TXB₂), que es un metabolito inactivo. Ambos tromboxanos contienen anillos de seis elementos, cinco carbonos y un oxígeno. El tromboxano tiene un oxígeno adicional unido al carbono 8 y 11 del anillo heterocíclico, que se proyecta por debajo del plano de dicho anillo.

3.2.10.4 Biosíntesis de prostaglandinas^{3,4,8, 9,11, 12, 13 14,15,19,22,29}

Las prostaglandinas se biosintetizan a partir de tres ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono. El ácido eicosatrienoico es el precursor de las prostaglandinas de la serie 1, como la PGE₁; el ácido araquidónico lo es de la serie 2, como el TXA₂ y PGI₂ y el ácido eicosapentanoico lo es de la serie 3.

Las prostaglandinas de las series 1 y 3 están presentes en algunos sistemas biológicos. En los seres humanos se han encontrado pequeñas cantidades de las series 1 y 3, y se ha observado que hay tejidos humanos que las producen si se les aporta ácido eicosatrienoico o eicosapentanoico.

En condiciones normales los tejidos contienen cantidades mínimas de estos ácidos grasos, siendo el ácido araquidónico el ácido poliinsaturado de 20 carbonos predominante. Como el ácido araquidónico se encuentra en cantidades mucho mayores que los ácidos eicosanoicos, casi todas las prostaglandinas producidas por los tejidos de los mamíferos derivan de él y son de la serie 2.

Cuando un agonista actúa sobre su receptor específico situado sobre la membrana plasmática de la célula, esta en su interior moviliza el Ca²⁺ intracelular, que activa un determinado tipo de fosfolipasa PLA₂ o PLC y esta inicia las reacciones que liberan el ácido araquidónico (20:4 ω -6) de su posición sn-2 en los fosfolípidos de la membrana. Entre los fosfolípidos que parecen suministrar el ácido araquidónico se encuentran la fosfatidilcolina, el 1-O-alkil fosfoglicerido de colina, el fosfatidilinositol y sus derivados fosforilados, la fosfatidiletanolamina y el ácido fosfatídico.

El paso siguiente es que el ácido araquidónico se convierte en un endoperóxido de prostaglandina. La PGH por mediación de la COX, esta enzima está ligada a la membrana del retículo endoplásmico y del núcleo.



La hidroquinona impide la inactivación de la ciclooxigenasa, por lo que se cree que dicha inactivación se debe al grupo hidroxiperoxido que esta enzima introduce.

No se sabe si las fosfolipasas y los fosfolípidos utilizados se encuentran en la misma membrana o proceden de otra membrana o región de membrana y posteriormente llegan a la zona de la ciclooxigenasa.

La COX liga al grupo Hemo, que actúa como cofactor. Esta enzima cataliza dos reacciones: la introducción del endoperóxido en el carbono 9 y 11 y la introducción del grupo hidroxiperoxido en C15.

Cuando se introduce el grupo endoperóxido, se forma un anillo interno de cinco carbonos. En ese momento, el producto intermedio es la PGG₂. A continuación, se reduce el grupo hidroxiperoxido para formar un grupo alcoholico en el carbono 15 dando lugar al producto final, la PGH₂.

Esta última reacción es también mediada por ciclooxigenasa, la cual se inactiva después de funcionar durante 13-30 segundos. Este mecanismo de inactivación evita la hiperproducción de prostaglandinas. La COX es inhibida por diferentes fármacos antiinflamatorios AAINES. La PGH₂ sintetizada pasa a otras enzimas sintetasa ligadas a la membrana que la convierten en diversos productos prostaglandínicos fabricados por esa determinada célula. Existen al menos cinco de esas enzimas, cada una de las cuales tiene un nombre diferente que dará origen a las prostaglandinas primarias.

La mezcla de prostaglandinas que libera una célula depende de la sintetasa que posee; por ejemplo, la PGI₂ es el principal producto de las células endoteliales, en tanto que las plaquetas producen fundamentalmente TXA₂.

En algunas células, no toda la PGH₂ formada se convierte en prostaglandinas. Parte es desviada a un producto de degradación de 17 carbonos, el ácido 12-L-hidroxi-5,8,10-heptadecatrienoico (HHT). En esta reacción, los tres carbonos restantes se liberan en forma de malonaldehído,

En la figura 27, se aprecia de manera esquemática la biosíntesis de prostaglandinas, así como los endoperóxidos intermediarios formados durante el proceso. Obsérvese la salida de calcio estimulada por la unión de un receptor con un agonista, lo cual estimula la activación de la PLA₂ o PLC para liberar de los fosfolípidos de membrana al ácido araquidónico, el cual se une a la COX (localizada en el núcleo), una vez formado el endoperóxido este se une a una sintetasa de prostaglandina o tromboxano para formar así a las prostaglandinas primarias.



Algunos ejemplos de:

Prostaglandin-sintetasas:

Prostaciclín-sintetasa da origen a la PGI₂.

Tromboxan-sintetasa da origen a los tromboxanos

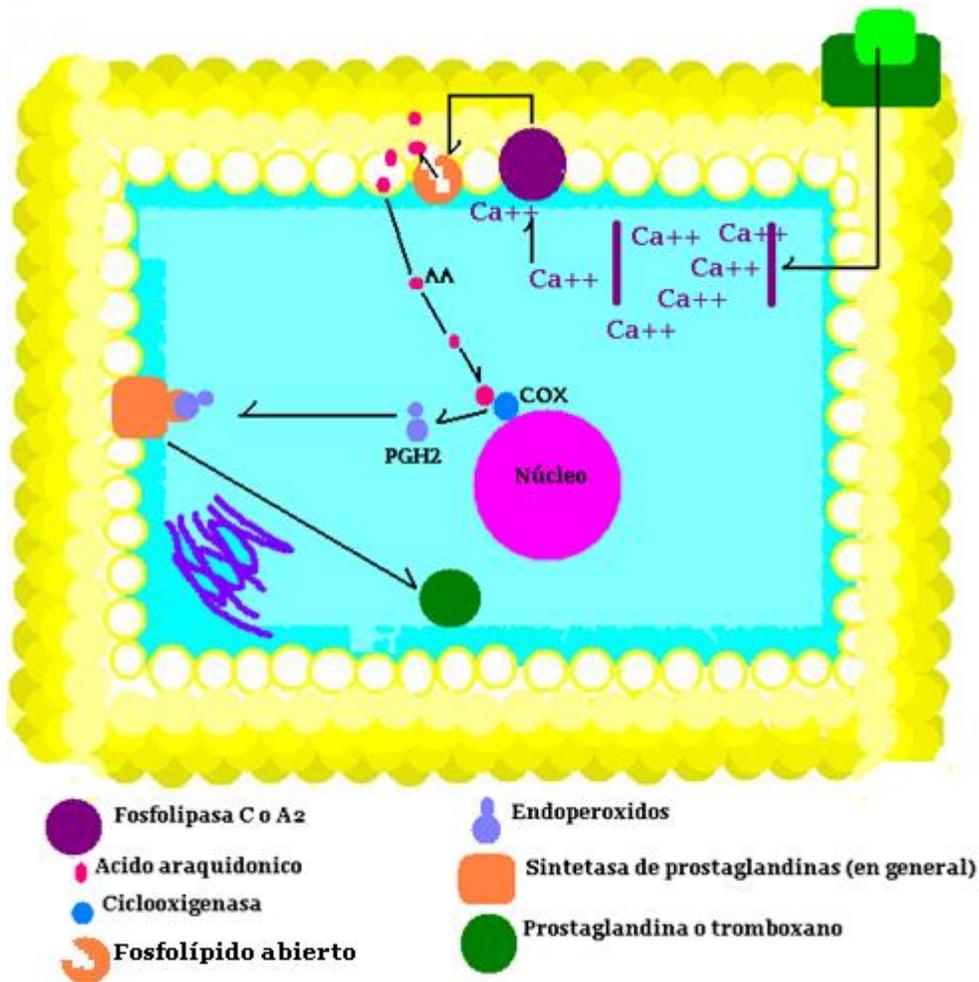


Figura 27. Biosíntesis de prostaglandinas SRS, FES-Cuautitlán, 2013.

3.2.10.5 Usos terapéuticos. ^{3,4,8, 9,11, 12, 13 14,15,19,22,29}

Estimulación del útero.

Las prostaglandinas inducen contracciones en el útero grávido y, a dosis grandes, también en el útero no grávido. Se dispone de varias preparaciones.

Dinoprostone, PGE₂. Los supositorios vaginales de Prostin E₂ contienen 20 mg de dinoprostona y se usan principalmente para inducir el aborto entre las semanas gestacionales 12 y 20. Se administra cada tres a cinco horas por no más de 48 horas hasta que se produzca el aborto. Este fármaco sólo se encuentra en algunos países.

Las tabletas orales de Prostin E₂ contienen 0.5mg de dinoprostona para la inducción de electiva del trabajo de parto, y para la que es necesaria a causa de postmadurez, hipertensión, toxemia del embarazo, rotura prematura de las membranas amnióticas, incompatibilidad Rh, diabetes mellitus,

muerte intrauterina o retardo del crecimiento fetal. Se administra por vía oral cada hora hasta que se obtiene una respuesta satisfactoria. Ninguna de las dosis debe exceder de 1.5 mg y la duración del tratamiento no debe ser mayor a 18 horas. Si resulta necesario utilizar oxitocina, no se debe administrar durante la primera hora después de la última dosis. Las reacciones adversas observadas más frecuentemente son náuseas, vómito, diarrea, cambio de la frecuencia cardíaca fetal e hipertono uterino.

El gel vaginal Prostin E2 es una sustancia viscosa, semitranslúcida, que se aplica por medio de una jeringa especial que contiene 1 o 2 mg de dinoprostona por cada 3g de gel. Se utiliza para la inducción del trabajo de parto a término, o cerca de este último. La dosis es de 1 a 2 mg por vía intravaginal, la cual puede repetirse seis horas después, dependiendo de la respuesta inicial de la paciente. Los efectos adversos son muy similares a los que causa la oxitocina, como anomalías en la frecuencia cardíaca y sufrimiento fetal e hipercontractilidad uterina.

Carboprost, 15-metil $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Hemabate, Prostin/15M). La sal trometamina de dicho producto se administra únicamente por vía intramuscular para inducir el aborto durante las semanas gestacionales 12 a 20. La dosis es de 250mcg cada tres horas dependiendo de la respuesta uterina. El dinoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$; Leutalyse, Prostin $\text{F}_{2\alpha}$) es una solución inyectable de administración intraamniótica; se utiliza con el propósito de inducir el aborto o trabajo de parto.

Conducto arterioso.

En los lactantes prematuros el conducto puede permanecer abierto, probablemente a causa de la producción excesiva de PGI_2 . En estos casos se administra la indometacina inyectable para disminuir la síntesis de prostaglandina y cerrar el conducto.

En ocasiones se requiere disponer de un conducto permeable (abierto) para la supervivencia de neonatos que padecen defectos cardíacos congénitos, tales como atresia o estenosis pulmonar, atresia tricuspídea, coartación de la aorta, tetralogía de Fallot, interrupción del cayado aórtico o bien trasposición de los grandes vasos. En estos casos se administra PGE_1 para mantener el conducto abierto hasta que se pueda realizar la intervención quirúrgica.

La preparación utilizada con este propósito es Alprostadil (PGE_1 ; Prostin VR), una solución inyectable de que contiene 0.5mg de PGE_1 en etanol anhidro. Antes de administrar la sustancia debe diluirse de manera apropiada con una solución de cloruro de sodio o dextrosa esterilizada. Su administración se realiza con la ayuda de una bomba que tiene la capacidad de administrar volúmenes pequeños de manera continua.

Es posible administrar este fármaco en una vena grande o a través de un catéter en la vena umbilical. Los efectos adversos graves que se han observado con mayor frecuencia consisten en apnea y convulsiones, y los menos graves son enrojecimiento, bradicardia, fiebre y diarrea. El empleo prolongado puede ocasionar debilitamiento de las paredes y

Tanto del conducto arterioso como de las arterias pulmonares; a veces ocurre obstrucción de la vía de salida gástrica, así como proliferación cortical en los huesos largos.

🌀 Vías gastrointestinales.

El misoprostol (Cytotec), un ester metílico sintético, es análogo de la PGE1 y se usa para la prevención de úlceras gástricas inducidas por fármacos AAINE, corticosteroides o anticoagulantes. Además, se puede aplicar solo o en combinación con antiácidos para el tratamiento de la ulcera duodenal. Está disponible en formulaciones de tabletas ingeribles de 100 y 200 µg.

La dosis preventiva contra la ulcera inducida por fármacos es de 400 a 800 µg/día y contra la ulcera duodenal de 800 µg/día en dosis divididas. En caso de las mujeres no deben embarazarse bajo el tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentemente observados son diarrea, dolor abdominal, flatulencias y manchado de ropa interior.

🌀 Agregación plaquetaria.

El Eprostenoil (PGI₂; Ciclo-prostin Floran) se administra como sustituto de la heparina en algunos casos de pacientes en hemodiálisis y como medida preventiva contra la agregación plaquetaria en los sistemas de circulación extracorporal. La PGI₂ facilita la obtención y el almacenamiento de plaquetas para transfusión terapéutica.

🌀 Impotencia sexual.

El Alprostadil (PGE1; Caverjet) se administra en los cuerpos cavernosos para iniciar y mantener una erección completa o parcial con duración de una a tres horas. Se ha intentado aplicarlo en combinación con papaverina y con fentolamina para reducir la frecuencia de reacciones adversas. El caverjet se encuentra disponible en dosis de 10 y 20 µg bajo la forma de polvo liofilizado para que paciente lo disuelva en solución salina antes de su administración.

3.2.10.6 Inactivación de las prostaglandinas en el organismo.^{14, 15}

En la inactivación de las prostaglandinas intervienen dos reacciones enzimáticas. Una es de la 15α-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa, que cataliza la conversión del grupo 15α-hidroxilo a un grupo ceto. La otra es de la Δ13-prostaglandina reductasa, que cataliza la reducción del doble enlace trans de la posición 13,14.



Todas las prostaglandinas llamadas primarias tienen el mismo esqueleto de carbono, al que se da el adecuado nombre de ácido prostanoico, en el cual se basan los sistemas de numeración y nomenclatura de las estructuras derivadas, tanto las de origen biológico como las obtenidas por síntesis química.

3.2.10.7 Nomenclatura de las prostaglandinas.^{3,4,8, 9,11, 12, 13 14,15,19,22,29}

Las prostaglandinas constituyen una familia de ácidos carboxílicos que se hallan en la naturaleza; son de cadena recta C-20 con grados variables de insaturación; estas cadenas contienen ciclopentano.

Hay 10 grupos de prostaglandinas designadas de A a J para indicar las diferencias entre sus estructuras moleculares. Las clases E y F se distinguen por que las primeras tienen un grupo ceto en el anillo ciclopentano en la posición 9, mientras que las de tipo F tienen un grupo hidroxilo; la clase D se diferencia de la E en que la primera tienen un grupo ceto en la posición 11 en vez de tenerlo en la posición 9 como la clase E.

El número de enlaces dobles en las cadenas laterales alquilo distingue entre sí a los compuestos de cada clase, y se indica por los subíndices 1, 2 o 3 respectivamente. Las subclases A y C se forman químicamente a partir de los compuestos E, por deshidratación ya sea con ácido mineral o álcali suaves. La cadena de siete átomos de carbono unida en el carbono 8 se proyecta por debajo del plano del anillo, como indica la línea de puntos que la conecta con C₈. La cadena de los 8 átomos de carbono unida a C₁₂ se proyecta por encima del plano del anillo como indica la línea continua que la conecta con C₁₂.

Las prostaglandinas se designan con una letra mayúscula, un subíndice numérico y, en algún, una letra griega; por ejemplo, PGE₁ y PGF_{2α}. Salvo en un caso, la letra mayúscula hace referencia al tipo de sustituciones que hay en el anillo de la molécula de la prostaglandina.

En las prostaglandinas naturales se encuentran siete tipos de anillos, que dan nombre a las prostaglandinas de las series A, B, D, E, F, G, H y PGB tienen grupos ceto en el carbono C₉ y un grupo ceto en C₁₁. PGE tiene lo contrario: un grupo ceto en C₉ y un grupo hidroxilo en C₁₁. En este punto se vuelve TXA₂ una sustancia vasoactiva, en donde su función es vasoconstrictora. Se ve algo incongruente ya que tanto la PGG como la PGH tiene la misma estructura en el anillo: el ciclopentano endoperóxido.

Sólo difieren en el grupo situado en la posición 15 de la cadena lateral. PGG tiene un grupo hidroxiperoxido en C₁₅ en tanto que PGH tiene un grupo hidroxilo. En tanto que PGI tiene una estructura de doble anillo; en el oxígeno unido al C₉ del anillo del ciclopentano se une al C₆ de la cadena hidrocarbonada superior para formar un anillo de cinco miembros.

A continuación, en la Figura 28 se representan las estructuras de los anillos, en estas ilustraciones, la cadena de siete átomos de carbono que se unen al anillo en posición C₈ se ha abreviado como R₇ y la cadena de ocho átomos de carbono fija en posición C₁₂ se ha abreviado como R₈.

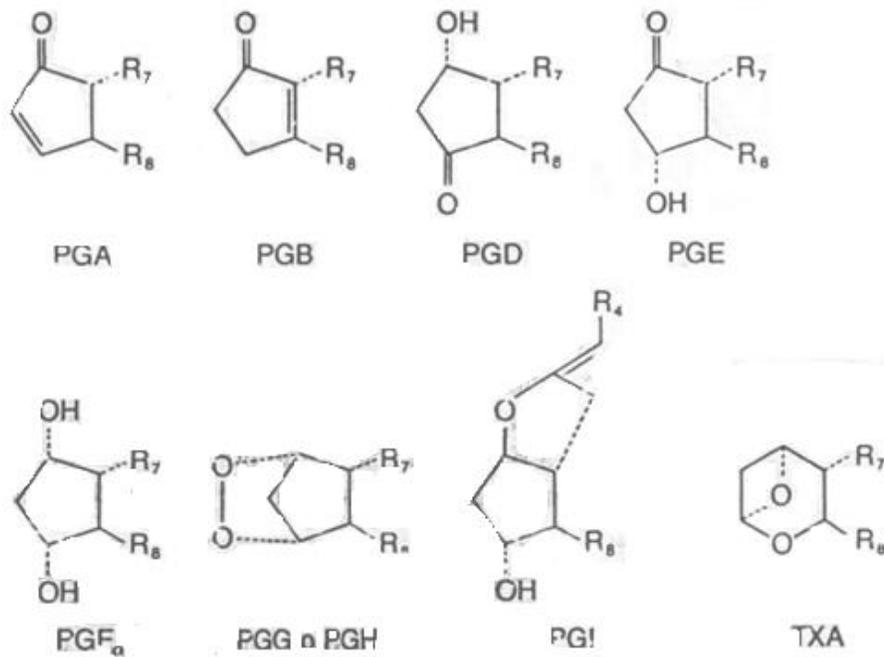


Figura 28. Estructuras químicas de algunas prostaglandinas. (Montgomery, p. 498)

La letra griega se utiliza solo en el caso de la serie F y hace referencia a la configuración del grupo hidroxilo en C₉. En la serie F_α, el grupo sobresale por debajo del plano del anillo con la misma orientación que el grupo hidroxilo de C₁₁. Sólo esta serie es de origen natural.

Todas las prostaglandinas y sustancias relacionadas pueden producirse a partir del ácido eicosatrienoico libre (serie 1), ácido araquidónico (serie 2) o ácido eicosapentanoico (serie 3), los cuales se liberan de los glicerofosfolípidos tisulares por la acción de la enzima fosfolipasa A₂ o por una combinación de fosfolipasa C y lipasa de glicérido.

Las ciclooxigenasas convierten el ácido araquidónico en endoperoxidos de prostaglandinas cíclicos inestables (PGG₂ y PGH₂). La enzima *isomerasa de endoperoxidos* en las prostaglandinas PGD₂, PGE₂ y PGF_{2α}. El TXA₂ y PGI₂ están formados por las enzimas del citocromo P₄₅₀ llamadas *sintetasa de tromboxano* y *sintetasa de prostaciclina*, respectivamente.

Todas estas enzimas juntas son conocidas como *complejo de sintetasa de prostaglandina* y están fijadas a la membrana plasmática, al retículo endoplásmico o a la membrana plasmática, al retículo endoplásmico o a los dos sitios en muchos tipos de células.

3.2.10.8 Tromboxanos^{3,14,15,29}

Los tromboxanos no son prostaglandinas; se les da ese nombre con base a un ácido hipotético, el *trombanoico*, que tendría un anillo oxano de seis miembros (figura 28, TXA). Se diferencia de las prostaglandinas en el anillo de seis miembros formado por cinco carbonos y un oxígeno. En todos los demás aspectos su estructura es similar a la de las prostaglandinas; se forma a partir del ácido araquidónico, en su vía sintética participa también la ciclooxigenasa y tienen propiedades metabólicas similares. Por estas razones, los tromboxanos se incluyen junto con las prostaglandinas y se les pueden considerar como análogos de las mismas. El principal de este grupo es el tromboxano A₂ antes denominado *sustancia contractora de la aorta de conejo*, cuya acción es activar al factor de crecimiento plaquetario PDGF, promueve el crecimiento y multiplicación de células espumosas, por ello adelgaza la luz arterial, promueve el depósito de plaquetas en depósitos arterioscleróticos.

3.2.10.9 Sensación dolorosa.^{3,4,8, 9,11, 12}

Puede ser producida, entre muchas sustancias, por histamina o cininas, que estimulan directamente las terminaciones nerviosas, mientras que las prostaglandinas reducen el umbral del dolor al aumentar la sensibilidad de los receptores al estímulo. Se sabe que la PGE₂ y la PGF_{2α}. Causan dolor local en los sitios de inyección, dolor vascular y cefalea.

Esta sensación se transmite desde la periferia a través de la médula espinal hasta los centros de integración más altos en el Sistema Nervioso Central SNC por fibras mielinizadas Aδ *rápidas*, de 10 a 30 m/seg y por fibras C no mielinizadas *lentas* de 0.5 a 2 m/seg. Cuando entran en sinapsis las neuronas sensitivas de primer orden de un órgano enfermo con otra área del cuerpo en una misma neurona de segundo orden en la médula espinal, se puede percibir el dolor que en realidad se origina en el órgano enfermo que proviene de otra área; este fenómeno se conoce como *dolor reflejo*.

La intensidad de la sensación dolorosa puede ser influida por distracción, hipnosis, placebo o sugestión, acupuntura, anestésicos locales, corte del nervio o analgésicos. Los agentes ansiolíticos y neurolepticos pueden disminuir la respuesta emocional a esta sensación mediante su actividad en el sistema límbico e hipotálamo. La morfina y otros analgésicos opioides actúan sobre receptores de opiáceos en la materia gris alrededor del acueducto cerebral y adyacentes al tercer y cuarto ventrículos.



Sensación dolorosa.

Repercusión subjetiva de la enfermedad, bien como sensación física que responde al tratamiento con analgésicos u otros medicamentos, bien como reacción humana a las limitaciones de la enfermedad (ver sufrimiento). Una de las misiones de la medicina es aliviarlo (ver alivio), tanto en su faceta orgánica como vivencial, debido a la peculiar dignidad del paciente

3.2.10.10 Proceso inflamatorio.^{3,15}

La fiebre es la respuesta del cuerpo a las sustancias exógenas o endógenas llamadas pirógenos, Las bacterias, mohos, levaduras y virus elaboran lipopolisacáridos de alto peso molecular capaces de estimular la liberación de pirógenos, como las citocinas (interleucina-1 {IL-1}) de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos, así como el factor de necrosis tumoral de otras células.

Estos pirógenos actúan sobre el centro termorregulador hipotalámico (en la porción anterior preóptica del hipotálamo) al liberar ácido araquidónico, estimular la síntesis de prostaglandinas y elevar el punto de ajuste del centro regulador de la temperatura, lo cual causa vasoconstricción cutánea, reduce la pérdida de calor y aumenta la temperatura corporal. Se cree que este trastorno surge por daño tisular extenso, enfermedades autoinmunitarias, neoplasias o después de tromboembolia, se debe a la liberación de un pirógeno del tipo leucocitaria del tejido afectado. Se piensa que los salicilatos y otros antipiréticos inhiben las síntesis o liberación de prostaglandinas en el centro termorregulador.

El proceso inflamatorio puede ser iniciado por microorganismos invasores, reacciones inmunitarias, deterioro del tejido y muchos otros factores poco conocidos.

Se considera que los mediadores de la inflamación hacen que se liberen en mayor cantidad los precursores de ácidos grasos de prostaglandina e incrementan la velocidad de síntesis de estas últimas que por si mismas pueden ocasionar la inflamación o agravar la preexistente.

Los mediadores endógenos de la inflamación pueden originarse en el plasma como la bradicinina, fragmento C₃ y C₅, complejos C₅₆₇ fibrinopéptidos, productos de degradación de la fibrina y en los tejidos (como la histamina, serotonina, leucotrienos (SRS-A), prostaglandinas, proteasas lisosómicas, factor inhibidor de la migración, factores quimiotácticos, linfotóxica, factores reactivos cutáneos, factores mitógenos, factor de permeabilidad de ganglios linfáticos, interleucina-1, factor activador de plaquetas (FAB).

Es posible que se liberen pirógenos endógenos y factores de leucocitos que causan el enrojecimiento local, hinchazón, calor, dolor, y perturbación de la función el órgano afectado. Se sabe que la mayoría de las prostaglandinas provoca vasodilatación periférica con enrojecimiento local y formación de edema, y que aumenta en forma sinérgica el efecto de la bradicinina.

Prácticamente todas las partes del cuerpo pueden sufrir daño como resultado de un proceso inflamatorio. Los fármacos no lo revierten, pero pueden detener el deterioro o hacerlo mas lento. Además es posible eliminar o reducir, de manera significativa el dolor.

3.2.10.11 Sitios de acción de los fármacos.^{13, 14,15, 16, 19, 21,22,}

Hay cuando menos cuatro etapas, en las cuales los fármacos pueden influir en el destino de los productos de la cascada del ácido araquidónico:

- 1.- Paso de la fosfolipasa: liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos.
- 2.- Pasos de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa; conversión del ácido araquidónico en los endoperoxidos de prostaglandina o precursores de leucotrienos, hepxilinas o lipoxinas.
- 3.- Paso catabólico del endoperoxido de prostaglandina: canalización de los endoperoxidos a TXA₂, PGE₂, PGF_{2α} o PGI₂.
- 4.- Paso catabólico: terminación de la actividad biológica de las prostaglandinas, la prostaciclina, los tromboxanos y los leucotrienos.

Se cree que la influencia de corticoesteroides en la cascada del ácido araquidónico consiste en moderar la actividad de la fosfolipasa A₂, es decir, inducen la síntesis de la proteína inhibidora lipocortina-1 e impiden que la interleucina 1 induzca la formación de COX 2.

3.2.11 Fármacos AAINES. ^{2, 4, 5, 6 9, 11, 12, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 29}

Los fármacos AAINES (Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroides) inhiben las acciones de COX 1 y COX 2, algunos como el Ácido Acetilsalicílico (ASA) y la Indometacina actúan preferentemente sobre COX 1, mientras que otros fármacos AAINES tienen preferencia por COX 2 o bien por COX 1 y COX 2. Generalmente los fármacos AAINES compiten con el ácido araquidónico por el centro activo de la enzima.

El exceso de dicho ácido puede incrementar la formación de leucotrienos ya que los AAINES no influyen en actividad de la lipooxigenasa. Fármacos de imidazol y sus derivados sustitutivos inhiben a la tromboxano sintetasa. Los hidroperoxidos activan la ciclooxigenasa mientras que destruyen a la prostaciclina sintetasa a la que también inhibe la tranilciproamina (que limita la MAO). Además la fenilbutazona afecta tanto a la ciclooxigenasa como a las isoisomerasas del endoperoxido de prostaglandina.

Los antiinflamatorios disminuyen la sensación dolorosa y el daño en los tejidos al inhibir la síntesis de prostaglandina. Uno o más de los fenómenos siguientes puede contribuir al efecto antiinflamatorio:

1. Se limitan la migración de leucocitos y la fagocitosis, durante la cual a menudo se liberan histamina, serotonina y otras sustancias (autacoides).
2. Se estabilizan las membranas lisosómicas y con ello evitan la fuga de las enzimas del lisosoma al citoplasma que de esta manera dañan las estructuras celulares.



El calcio y algunos péptidos vasoactivos (como la bradicinina y angiotensina II) aparentemente activan la liberación de ácidos grasos, con lo que dan lugar a un aumento en la biosíntesis de prostaglandinas.



MAO

Monoaminoxidasa. Enzima clave en el catabolismo de las catecolaminas. Tiene un efecto desaminador, dando lugar a la formación de aldehídos.

3. Se inhibe la plasmina, una enzima proteolítica del plasma que puede activar la formación de cinina.
4. Asimismo, pueden verse afectados la composición, biosíntesis o metabolismo de mucopolisacáridos del tejido conectivo.

La supresión de las reacciones antígeno-anticuerpo por los fármacos antiinflamatorios puede deberse a que se reduce la producción de anticuerpos. Se interfieren las reacciones antígeno-anticuerpo, disminuye la liberación de histamina, o la estabilización de la membrana celular.

3.2.11.1 Clasificación de los AAINES ^{11, 12, 15, 25}

- a) *Salicilatos:*
 - ASA (ácido acetilsalicílico)
 - Diflunisal

- b) *Derivados pirazolónicos:*
 - Aminofenazona (dipirona o metamizol)
 - Fenilbutazona
 - Azaprofazona

- c) *Derivados del para-aminofenol:*
 - Acetaminofen (paracetamol o tylenol)

- d) *Derivados del ácido acético:*
 - Indometacina
 - Sulindaco
 - Glucametacina

- e) *Derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos:*
 - Etodolaco
 - Ketorolaco

- f) *Derivados del ácido fenilacético:*
 - Diclofenaco (voltaren)
 - Aclofenaco

Tolmetina
Fenclofenaco

g) *Derivados del ácido n-acetilantranílico:*

Ácido mefenámico
Niflumico
Meclofenámico
Clonixinato de lisina

h) *Derivados del ácido propiónico:*

Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno
Flurbiprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozina

i) *Derivados enólicos*

Piroxican
Meloxican
Tenoxican

j) *Nimesulida, sulfonanilida*

k) *Grupo naftilalcanonas:*

Nabumetona

3.2.11.2 Mecanismos de acción de los AAINES^{2, 4, 5, 6 9, 11, 12, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 29}

Todos los AAINES inhiben la ciclooxigenasa requerida para la conversión del ácido araquidónico a los intermediarios endopetóxidos (PGG₂ y PGH₂). A diferencia del ASA, es posible revertir la inhibición de manera rápida o lenta, según el compuesto y el origen tisular de la enzima microsómica probada. Sus efectos antipirético, analgésico e inhibidores de plaquetas dependen, en la mayoría de los casos, de la inhibición de la ciclooxigenasa, a la cual también están supeditadas, en diversos grados, las acciones de los AAINES sobre los procesos reumáticos, inflamatorios e inmunitarios, así como la gota aguda, y muchos otros procesos que no se conocen bien, como la inhibición de la migración leucocitaria y la fagocitosis, la estabilización de las membranas lisosómicas, la inhibición de plasmina, el aumento en la integridad de la pared celular, el desacoplamiento de la fosforilación oxidante, la inhibición de la fosfodiesterasa, reducción de la biosíntesis de mucopolisacáridos y el aumento en la liberación de adrenalina y corticosteroides suprarrenales.

3.2.11.3 Efectos adversos y tóxicos atribuidos a la inhibición de la ciclooxigenasa^{2, 4, 6, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 29}

Son similares a los producidos por el ASA, pero probablemente se manifiestan con menor frecuencia e intensidad reducida. No obstante, en ocasiones los AAINES causan agranulocitosis que no surge con los salicilatos.

🌀 Gastrointestinales

Al igual que el ASA, los AAINES son ácidos orgánicos débiles y pueden dañar la mucosa gástrica, tanto al inhibir la síntesis de prostaglandina como al acumularse intracelularmente debido al pH bajo del lumen gástrico. Se ha documentado que produce los siguientes efectos adversos: hemorragia gastrointestinal oculta con anemia, gastritis, dolor epigástrico, dispepsia, úlceras gástrica y duodenal agudas y reactivadas con perforación y hemorragia, además de ulceración y perforación del intestino grueso y el recto.

Estos efectos son retardados cuando los fármacos se administran por vías rectal, parenteral, o en formulaciones con capa entérica y la coadministración de bloqueadores del receptor H₂, o de análogos de prostaglandina (p. ej., misoprostol) aumentan la tolerancia gástrica durante la administración crónica de los antiinflamatorios no esteroideos.

🌀 Función plaquetaria

La síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂) derivada de los endoperóxidos cíclicos (PGG₂ y PGH₂) que sintetiza la ciclooxigenasa a partir del ácido araquidónico, es inhibida en forma reversible por casi todos los AAINES. Es posible que no haya agregación plaquetaria. Asimismo, los AAINES inhiben la formación de prostaciclina (PGI₂).

la cual se opone a la agregación plaquetaria, sin embargo, dada la abundancia de ciclooxigenasa en las células endoteliales, y la capacidad celular para sintetizar nueva enzima, la menor producción de la PGI₂ durante la administración prolongada de AAINES es de poca importancia.

🌀 Renales

La participación de las prostaglandinas en la función renal es compleja. La PGI₂ y la PGE₂ causan vasodilatación renal directa y aumento de los flujos sanguíneos cortical y medular, lo cual da por resultado un aumento en la velocidad de filtración glomerular, disminución de la resistencia vascular renal, incremento de la natriuresis y reducción de la hipertonicidad medular con decremento de la reabsorción de agua en el asa de Henle.

Las prostaglandinas pueden moderar o prevenir indirectamente la acción de la hormona antidiurética sobre el epitelio tubular por retroalimentación negativa, lo que ocasiona mayor

eliminación de agua. Así, las prostaglandinas favorecen la formación de orina diluida y mejoran la excreción de agua.

Cuando los AAINES inhiben la síntesis de prostaglandina, eliminan la retroalimentación negativa sobre la HAD (lo que permite la retención excesiva de agua y Formación de edema), y dan lugar a la vasoconstricción renal humoral o neurógena y a la reabsorción de sodio y H₂O. El uso de los AAINES por pacientes con función hemodinámica renal normal puede ocasionar retención temporal de agua y aumento de peso.

La administración de los AAINES a personas con asma u otros trastornos respiratorios puede provocar rinitis aguda, edema angioneurótico, urticaria, asma bronquitis broncoconstricción, hipotensión y choque.

⊗ Embarazo y parto

La administración de AAINES durante el último trimestre del embarazo puede prolongar la gestación, retardar el parto y causar hemorragia postparto.

3.2.11.4 Efectos adversos que no parecen relacionados con la inhibición de COX^{11, 12, 15}

- ⊗ Endocrinos: hiperglucemia, hipoglucemia, hiperplasiatiroidea, bocio tóxico.
- ⊗ Oculares: depósitos macuiales y corneales, opacidad de la córnea, visión borrosa, desprendimiento de la retina, ambliopía tóxica.
- ⊗ Gastrointestinales: flatulencias, gastritis, diarrea, estreñimiento, plenitud gastrointestinal, trastornos gástricos, estomatitis, glositis, lengua saburral,
- ⊗ Hematológicos: púrpura, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, anemia aplásica,
- ⊗ Hepáticos: anormalidades de la función del hígado, elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis e ictericia reversibles, hepatitis fulminante.
- ⊗ Musculoesqueléticos y todo el cuerpo: mialgia, astenia, nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis tubular aguda, necrosis papilar, proteinuria, anuria, síndrome nefrótico, necrosis cortical renal bilateral, cálculos renales, insuficiencia renal con azoemia.
- ⊗ Respiratorios: disnea, asma, deficiencia respiratoria, alcalosis respiratoria, faringitis, rinitis, sinusitis, alteraciones de la voz.
- ⊗ Urogenitales: poliuria, oliguria, hematuria, glucosuria, hemorragia vaginal.
- ⊗ Otras: impotencia, pancreatitis, acidosis metabólica

3.2.12 Salicilatos^{6, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 29}

El ácido acetilsalicílico (ASA) es la sustancia más prescrita de esta clase de fármacos. Los otros son el ácido salicílico, los salicilatos de sodio, de colina y de magnesio colina. La salicilamida, el metil salicilato, el salsalato, 5-aminosalicilato y difunisal.

3.2.12.1 Mecanismo y sitio de acción^{6, 9, 11, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 29}

Las acciones analgésica, antipirética y antiinflamatoria de los salicilatos se atribuyen principalmente a su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa, que es la enzima causante de la conversión de ácido araquidónico a peróxidos de prostaglandina. Esta acción de los fármacos se ejerce tanto en la periferia como en el centro termorregulador hipotalámico. El ASA acetila el fragmento de serina en el centro activo de la enzima o cerca de éste; la inhibición es irreversible y se requiere la biosíntesis de una nueva enzima para restaurar la producción de prostaglandina. Además los Salicilatos pueden inhibir la formación de plasmina y por ende de bradicinina. Asimismo, bloquean el dolor ocasionado por las cininas que actúan sobre los quimiorreceptores.

3.2.12.2 Farmacocinética^{9, 11, 12, 15, 16, 21, 22, 23, 25, 26,}

El ASA administrado en forma oral se absorbe por difusión pasiva, de manera parcial en el estómago, aunque también en gran medida en el intestino delgado. La absorción de todas las Sustancias ácidas, como los salicilatos, es influida por el pH de la Capa acuosa anexa a la mucosa. En el estómago, el pH bajo aumenta la absorción debido a que las moléculas no cargadas de Fármacos débilmente ácidos tienen la capacidad de penetrar las membranas lipídicas con relativa facilidad.

En el intestino, a un pH casi neutro, el efecto de la absorción reducida a causa de la ionización se compensa con la mayor solubilidad en agua, que ayuda a la dispersión de estos fármacos en una superficie más extensa y con ello favorece su asimilación. Los aminoácidos pueden reducir la velocidad de absorción de ASA en el estómago al aumentar el pH del jugo gástrico, pero el incremento de la velocidad del vaciamiento gástrico puede hacer que haya más fármaco disponible

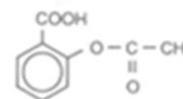


Algunos ejemplos de

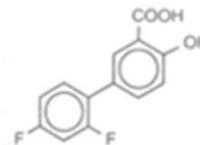
Salicilatos:



A. salicílico



ASA



Difunisal

para su disolución y asimilación intestinales. El resultado final sobre la absorción del ASA puede ser insignificante; en el recto es lenta y poco confiable. Los salicilatos, en especial el metilsalicilato, se absorbe a través de la piel intacta.

Luego de administrar oralmente las dosis terapéuticas comunes de ASA, la absorción es mayor de 90%. Los preparados con capa entérica están diseñados para liberar el medicamento en el pH del intestino delgado. En ocasiones la cubierta resistente al ácido no se disuelve y la tableta intacta sale en las heces. La cantidad de fármaco disponible para absorción de preparados de liberación prolongada en gran medida depende de la motilidad gastrointestinal.

Los Salicilatos se distribuyen en forma irregular en el cuerpo. Se encuentran niveles altos de ASA en órganos del compartimiento central como la sangre, corteza renal e hígado, y considerablemente menores (de la sexta a la décima parte de la concentración plasmática) en otros sitios, como encéfalo, líquido cefalorraquídeo, músculos, intestinos, humor acuoso, cristalino y semen.

Los niveles de ASA en el líquido sinovial tomado de una articulación inflamada es aproximadamente cinco veces mayor que la concentración plasmática de ASA libre, y la vida media del medicamento es considerablemente más duradera en el líquido sinovial. Los Salicilatos cruzan la placenta y también aparecen en la leche; además, compiten por los sitios de fijación de la albúmina sérica con otros fármacos y la bilirrubina. El hígado es el órgano principal donde tiene lugar la biotransformación del salicilato por las enzimas microsómicas y mitocondriales.

3.2.12.3 Efectos farmacológicos^{9, 11, 12, 15, 16., 21, 22, 23, 25, 26,}

✓ Analgesia

El dolor de baja intensidad, como la cefalea, neuralgia, artralgia, y' otros dolores que se originan en estructuras integumentales más que en las vísceras. Parte de la analgesia se debe a acciones sobre Sitios subcorticales del SNC, probablemente el hipotálamo, porque a concentraciones terapéuticas la Función mental o el estado de alerta no se ven afectados. A diferencia de los analgésicos opioides estos medicamentos no producen tolerancia ni dependencia física durante su ingestión crónica.

✓ Antipiresis

Los salicilatos reducen la temperatura corporal en pacientes febriles por acción directa sobre la región termorreceptora hipotalámica y el centro regulador de la temperatura relacionado con la producción, pérdida de calor. El incremento en la pérdida de calor producido por los salicilatos en los pacientes febriles se debe a vasodilatación periférica secundaria, especialmente en áreas cutáneas, y al aumento de la sudación.

✓ Efectos sobre procesos reumáticos, inflamatorios e inmunitarios.

Los salicilatos, en dosis grandes (5 a 8 g diariamente), se usan para el tratamiento de enfermedades reumatoides y otros trastornos inflamatorios. El aumento en la permeabilidad capilar durante la inflamación se reduce con los salicilatos, los cuales, por lo tanto previenen la formación de edema, exudación celular y dolor. Su capacidad para bloquear las respuestas inmunitarias celulares parece contribuir a su acción terapéutica.

✓ Efecto uricosúrico

Los salicilatos, a dosis de 500 mg, inhiben tanto la Secreción tubular renal de ácido úrico como el efecto uricosúrico del probenecid y la sulfpirazona al competir por los mismos sistemas de transporte tubular proximal. Sin embargo, a dosis grandes de 5 a 10 g al día, también se inhibe la reabsorción tubular de ácido úrico dado que este último compite por los sitios de transporte activo más distales en el túbulo.

⊙ Efectos adicionales y adversos

✓ Respiración

Los salicilatos a dosis terapéuticas medianas o grandes estimulan directamente el centro respiratorio, lo que ocasiona alcalosis respiratoria que es normalmente compensada por aumento en la eliminación urinaria

✓ Gastrointestinales

Las molestias epigástricas, náusea y vómito, son complicaciones muy comunes de la terapéutica con salicilato y la hemorragia microscópica es casi universal. Se produce exacerbación de síntomas de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal y pérdida de sangre en pacientes sensibles bajo terapéutica prolongada. El dolor de la gastritis por otras causas (p. ej., gastritis alcohólica) no debe ser tratado con salicilatos adó que se incrementa el riesgo de hemorragia.

✓ Sangre

Las dosis elevadas de salicilatos que se administran durante un periodo prolongado acortan la supervivencia de los eritrocitos e interfieren el metabolismo del hierro. Además, dado que el nivel de protrombina del plasma disminuye, puede ser necesario disminuir la dosis de anticoagulantes. En virtud de que el ASA acetila el sitio activo de la ciclooxigenasa que causa la síntesis de endoperóxido de prostaglandina y la subsecuente de tromboxano en las plaquetas, se inhibe la agregación e éstas y aumenta el tiempo de sangrado. Las plaquetas no sintetizan nuevas enzimas; por lo tanto, esta acción es irreversible y el efecto dura hasta que se forman nuevas plaquetas.

✓ Procesos metabólicos

Dosis altas de salicilatos inhiben la fosforilación oxidante, y la energía que normalmente se usa para producir ATP se disipa como calor. Esto explica el efecto pirético de la sobredosis tóxica. Es posible que la hiperglucemia que se observa en ocasiones sea causada por aumento de la liberación de adrenalina por activación de los centros simpáticos centrales y el incremento de actividad de la glucosa-6-fosfatasa que se produce como resultado.

✓ Funciones endocrinas

Además de estimular la liberación de adrenalina, el ASA eleva los niveles de esteroides corticosuprarrenales del plasma al aumentar la liberación de ACTH del hipotálamo. También compete con las hormonas tiroideas por los sitios de fijación en las proteínas del plasma. Este efecto origina una captación mayor de tiroxina y triiodotironina, que puede contribuir a acelerar el metabolismo basal que se observa con las sobre-

✓ Toxicidad

El salicilismo, una forma leve de intoxicación, se caracteriza por cefalea, mareos, confusión mental, zumbido en el oído), náusea y vómito. También hay una hiperventilación de grado muy manifiesto, que es el resultado del efecto estimulador directo de los salicilatos sobre el centro respiratorio. Es necesario medir las concentraciones de salicilato y pH del suero para determinar el tipo de procedimiento requerido para la terapéutica ulterior.

Si la dosis es suficientemente grande, y no se trata el padecimiento, los primeros síntomas se agravan y ocurren acidosis respiratoria y metabólica, inquietud, delirio, alucinaciones, convulsiones, coma y muerte por insuficiencia respiratoria. La alcalinización de la orina aumentará la eliminación de salicilato. En pacientes graves, resulta indispensable la administración intravenosa de líquidos, las mediciones frecuentes y las correcciones acidobásica y del desequilibrio electrolítico,

3.2.13 Paraaminofenoles^{11, 12, 15, 25, 29, 30}

La acción analgésica antipirética de la acetanilida se descubrió por una mezcla accidental cuando se preparaba una prescripción. El fármaco fue introducido a la medicina en 1886, pero se desechó varias décadas después por su toxicidad. El acetaminofén y la fenacetina son de la misma familia de la acetanilida, con efectos analgésicos y anti-piréticos similares a los del ASA, pero no tienen propiedades antiinflamatorias o antirreumáticas de importancia terapéutica.

Ⓢ ACETAMINOFÉN

✓ Mecanismo y sitio de acción

El acetaminofén es similar al ASA, excepto porque es un inhibidor muy débil de la ciclooxigenasa *in vitro*. No obstante, es muy posible que la sensibilidad de la enzima sea diferente en varias partes del cuerpo y que se produzca una inhibición suficiente con acetaminofén para producir analgesia y reducir la fiebre en situaciones en que hay concentración baja de peróxido.

✓ Farmacocinética

El acetaminofén se absorbe rápidamente en las vías gastrointestinales, y alcanza sus niveles plasmáticos máximos en 30 a 60 minutos. El medicamento se difunde rápidamente a la mayoría de los tejidos y se concentra principalmente en el hígado.

En circunstancias normales el metabolito activo reacciona con glutatión para un producto final inocuo. Después de consumir grandes dosis, el glutatión se agota y el metabolito activo se fija covalentemente a macromoléculas que desempeñan un papel esencial en los procesos químicos normales de las células.

✓ Efectos farmacológicos

Las propiedades antipiréticas y analgésicas del acetaminofén son muy similares a las del ASA, pero su efecto dura un poco menos. Es un analgésico ideal en pacientes con molestias gástricas o que no toleran el ASA. Se cree que el efecto analgésico es mediado totalmente por una acción sobre el sistema nervioso central.

✓ Efectos adversos y toxicidad

Prácticamente no ocasiona efectos adversos de importancia. Su única interacción medicamentosa significativa es el aumento en el riesgo de hepatotoxicidad en alcohólicos o en pacientes que toman otras drogas hepatotóxicas.

Las reacciones alérgicas y el exantema cutáneo u otras reacciones alérgicas menores se producen con poca frecuencia y son transitorias las alteraciones leves en el recuento leucocitario. La necrosis tubular renal y el coma hipoglucémico son complicaciones poco comunes de la terapéutica prolongada con dosis altas. El daño renal es independiente de la toxicidad hepática. Con sobredosis de 10 g o más, un adulto puede sufrir necrosis hepática potencialmente mortal. El metabolito reactivo formado en el hígado puede agotar fácilmente el abastecimiento normal del glutatión y causar lesiones celulares irreversibles.

3.2.14 Pirazolonas ^{11, 12, 15, 25, 29, 30}

La antipirina y la antipirina se usaron ampliamente en el pasado para el tratamiento de la fiebre reumática. El segundo de estos fármacos causa agranulocitosis a las personas hipersensibles; por lo tanto, su prescripción está restringida. No obstante, se emplean con frecuencia diversos compuestos químicamente relacionados como agentes antiinflamatorios.

🌀 Fenilbutazona y oxifenbutazona

La fenilbutazona es un congénere de la antipirina. La oxifenbutazona es uno de los metabolitos activos de la fenilbutazona con las mismas propiedades que el compuesto original. Se describen juntos.

✓ Mecanismo y sitios de acción

La fenilbutazona, además de inhibir la síntesis de prostaglandina, estabiliza las membranas lisosómicas al reducir la liberación de ribonucleasa y fosfatasa ácida. El efecto uricosúrico producido por dosis grandes se debe principalmente a que la hidroxifenilbutazona (un metabolito de la fenilbutazona) inhibe la reabsorción del ácido úrico en los túbulos contorneados proximales.

La fenilbutazona se convierte lentamente en hidroxifenilbutazona y oxifenbutazona, que son activas. Los metabolitos se conjugan adicionalmente con ácido glucurónico.

✓ Efectos farmacológicos adversos.

La fenilbutazona tiene acciones antiinflamatorias potentes que son comparables en magnitud a las de los corticosteroides. Los efectos analgésico y antipirético son relativamente débiles, por lo cual el fármaco no debe usarse con estos propósitos debido a sus posibles efectos adversos, sobre todo, gastrointestinales.

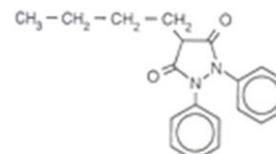
Las interacciones medicamentosas son significativas con cualquier fármaco que pueda ser desplazado de su fijación a proteínas del plasma, como otros agentes antiinflamatorios, anticoagulantes e hipoglucerniantes orales, fenitoína y stilfonanidas. La fenilbutazona puede causar inducción de enzimas microsómicas hepáticas metabolizantes de fármacos.

Los efectos tóxicos más graves, pero infrecuentes, son anemia aplásica mortal y agranulocitosis. Estos trastornos pueden presentarse en cualquier momento durante la terapéutica, o cuando ésta se reestablece después de un periodo sin este medicamento. Se deben realizar exámenes sanguíneos frecuentes y vigilar a los sujetos que toman fenilbutazona.

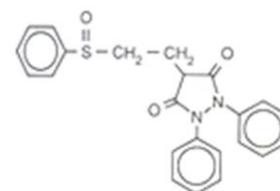


Algunos ejemplos de:

Fenilbutazona



Sulfinilpirazolona



☉ Sulfinpirazona

Es un derivado de la fenilbutazona Sin actividad antitreumática, antipirética, analgésica o de retención de sodio. Es un agente uricosúrico potente que se usa para el tratamiento de la gota crónica. El fármaco también se emplea para inhibir la agregación plaquetaria en el tratamiento de ataques isquémicos transitorios por tromboembolia relacionada con prótesis vasculares o cardiacas, O trombosis venosa recurrente y de derivaciones arteriovenosas.

Los efectos adversos y la toxicidad de la sulfinpirazona son similares a los de la feniibutazona, y los más freuentes corresponden a los trastornos gastrointestinales.

No se recomienda la terapéutica conjunta con salicilatos debido a que éstos y los citratos antagonizan el efecto uricosúrico de la sulfinpirazona, y el ASA puede prolongar el tiempo de sangrado.

☉ Apazona

La apazona es uno de los derivados de la pirazolona desarrollado recientemente que tiene propiedades analgésica, antipirética y potentes camcterísticas antiinflamatorias Similares a las de la Fcnilbutazona. ES un agente uricosúrico potente que ocasiona varios efectos adversos. Se usa principalmente para la gota aguda, la artritis reumatoide y la osteoartritis.

3.2.15 Indoles^{11, 12, 15, 25, 29, 30}

En los estudios experimentales que se han realizado con muchos compuestos que contienen un grupo indol para verificar Sus acciones antipirética, analgésica y antiínflarnatoria, se observó que la indometacina y el etodolac son de utilidad clínica. El sulindac es un indeno relacionado químicamente con la indometacina, pero que carece del nitrógeno .

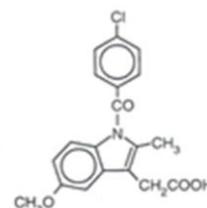
☉ Indometacina

Los efectos analgésico, antipirético y antiinflamatorio de este medicamento son similares a los que tienen los salicilatos. Es un inhibidor muy potente de la cicloOxigenasa. También desacopla la fosforilación oxidante, deprime la biosíntesis de los mucopolisacáridos, inhibe la fosfodiesterasa y la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares. El fármaco es O—desmetilad0 y conjugado con ácido glucurónico por enzimas microsómicas.

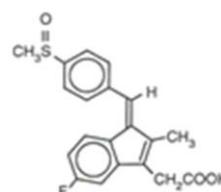
La indometacina es un agente antiinflamatorio muy potente. Aunque tiene propiedades antipiréticas, analgésicas, también tiende a causar



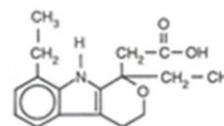
Algunos ejemplos de:



Indometacina



Sulindac



Etodolac

complicaciones gastrointestinales graves y de otra naturaleza. Por lo tanto, sólo debe usarse para el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, gota aguda, así como para el control del dolor en la y después de las operaciones oftálmicas.

Ⓢ Sulindac

El sulindac que tiene estrecha relación con la indometacina, requiere transformación in vivo para activarse. Las enzimas microsómicas hepáticas oxidan la molécula a una sulfona y la reducen a un que es la forma activa del sulindac. Además, inhibe la síntesis de la prostaglandina y su potencia es aproximadamente igual a la mitad de la que tiene la indometacina. Asimismo, la absorción, distribución y fijación de proteínas del plasma son similares a las de esta

Ⓢ Etodolac

Este fármaco es similar a la indometacina, requiere dosis más altas para lograr efectos equivalentes. Es un potente inhibidor de las isoformas de COX de la Síntesis de prostaglandina que ocurren en los trastornos inflamatorios. Asimismo, parece que se ve menos afectada la síntesis gástrica de prostaglandinas. El etodolac es un fármaco analgésico, y antiinflamatorio potente recomendado para la artritis reumatoide, osteoartritis y dolor: no debe exceder 1 200 mg en 24 horas Pueden presentarse interacciones medicamentosas con otros fármacos con alta fijación a proteínas.

3.2.16 Derivados del ácido fenilpropiónico y análogos.^{11, 12, 15, 25, 29, 30}

Los fármacos de ese grupo comparten muchas propiedades farmacológicas y toxicológicas. Todos son ácidos propiónicos sustituidos por fenilo-, naftilo- o tienilo-, que son química y farmacológicamente análogos. Estas sustancias inhiben la síntesis de prostaglandinas in vitro e in vivo, pero difieren de su potencia, lo cual se refleja en las dosis que se requieren de cada uno para producir analgesia, reducir la fiebre e inhibir el proceso inflamatorio.

Ⓢ Ibuprofeno.

Probablemente es la Sustancia mejor tolerada para uso prolongado incluso en pacientes que no toleran el ASA debido a molestias gástricas. La absorción oral es completa, pero la rectal es lenta y errática.

Ⓢ Fenoprofeno,

Es menos popular que los otros miembros de este grupo, probablemente debido a que tiene menor publicidad. Su absorción oral es rápida, pero no es completa cuando se ingiere junto con alimentos.

Ⓢ Ketoprofeno

Se absorbe rápida y completamente luego de su administración oral, pero se distribuye irregularmente en el agua corporal. Su vida media plasmática puede variar entre una a 55 horas; se desconocen las causas de esta variabilidad.

Ⓢ Flurbiprofeno,

Algunos pacientes no lo toleran debido a que sus efectos adversos surgen a los pocos días de que se inicie su administración.

Ⓢ Naproxeno

Es bien tolerado y se absorbe completamente tanto por vía oral como rectal. Los antiácidos que contienen óxido de magnesio o hidróxido de aluminio reducen su velocidad de absorción.

Ⓢ OXAPROCINA

Es un AAIINE de acción prolongada y se recomienda principalmente para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Debe tenerse cuidado de evitar la sobredosificación en virtud de que su vida media en el plasma es de 26 a 92 horas.

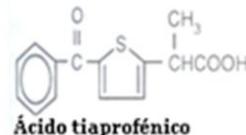
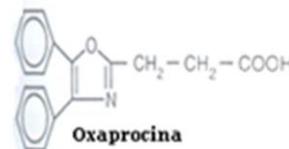
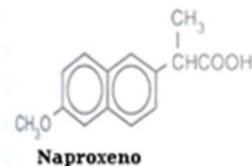
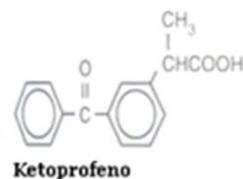
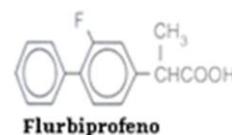
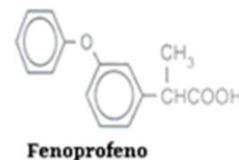
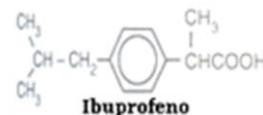
Los efectos adversos son similares a los de otros AAINES. La interacción medicamentosa con otros fármacos que tienen alta fijación a proteínas es una característica distintiva.

Ⓢ Ácido tiaprofénico

Es una de las sustancias de este grupo de más reciente introducción al mercado. Se absorbe rápidamente en el estómago y el área duodenoyeyunal, y puede detectarse en el líquido sinovial por un periodo de hasta 11 horas. Más de 90% de la dosis se excreta inalterada en la orina. Por lo tanto, la posología debe reducirse en los pacientes con función renal deteriorada.



Algunos ejemplos de:



3.2.17 Naftilalcanonas^{11, 12, 15, 25, 29, 30}

La nabumetona es un profármaco que requiere la biotransformación de las enzimas hepáticas para formar el metabolito activo. ácido 6-metoxi—2-naftilacético (6-MNA), que es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa y tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

La nabumetona administrada por vía oral se absorbe principalmente en el duodeno. La concentración sérica máxima de 6-MNA se alcanza en tres a seis horas y en el líquido sinovial en cuatro a 12 horas. El 6-MNA libre y conjugado, así como otros metabolitos libres activos y conjugados, se excretan en la orina (80%) y heces (10%). La nabumetona se usa por su efecto antiinflamatorio y analgésico en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y la osteoartritis. En la actualidad se realizan evaluaciones clínicas para determinar su utilidad en otros trastornos, como la espondilitis anquilosante y las alteraciones de tejidos blandos y musculoesqueléticos autolimitadas.

Los efectos adversos son similares a los de otros AAINES, debe evaluarse el deterioro hepático o renal y la sensibilidad cruzada con otros AAINES antes de iniciar el tratamiento. Son posibles las interacciones medicamentosas con otros fármacos con alta fijación a proteínas (warfarina, tolbutamida, clorpropamida) o con digoxina, litio y metotrexato.

3.2.18 Ácidos antrannílicos^{11, 12, 15, 25, 29, 30}

ÁCIDO MEFENÁMICO, además de inhibir la síntesis de prostaglandina, limita la acción de la PGF₂ α en el músculo liso bronquial aislado. Se distribuye en forma irregular en el agua corporal, y tiene varios metabolitos que son eliminados en la orina junto con el fármaco inalterado.

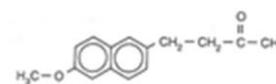
El ácido mefenámico tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, pero debido a sus efectos adversos gastrointestinales, como la diarrea intensa, se usa principalmente para analgesia y dismenorrea por tiempo corto.

☉ Floctafenina

Es un analgésico antiinflamatorio introducido recientemente, se absorbe por completo luego de su administración y alcanza sus niveles máximos en plasma en una a dos horas; tiene una vida media plasmática inicial (fase α) de una hora y de fase β de ocho horas. Está indicado principalmente para terapéutica a corto plazo de dolor de grado leve a moderadamente intenso.



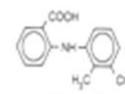
Algunos ejemplos de:



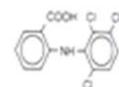
Nabumetona



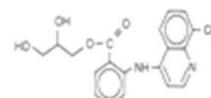
6-MNA



A. mefenámico



A. meclofenámico



Floctafenina

3.2.19 Derivados del ácido pirrolacético y del ácido fenilacético. ^{11, 12, 15, 25, 29, 30}

☉ Tolmetin

Derivado del ácido acético con sustitución de pirrol con propiedades analgésica, antipirética y antiinflamatoria similares a las de ASA. Se recomienda como un fármaco antiinflamatorio, pero muchos pacientes no pueden tolerar los efectos adversos (erosión gástrica, ulceración, hemorragia; nerviosismo, somnolencia, insomnio)

☉ Quetorolaco trometamina

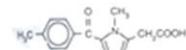
Es un ácido sustituido con pirrolicina es un analgésico potente con actividad antiinflamatoria mínima o antipirética. Se recomienda para el dolor de grado leve a moderadamente intenso, para usarse durante un periodo de hasta tres a cuatro semanas. Sus efectos adversos son principalmente gastrointestinales y somnolencia.

☉ Diclofenaco sódico

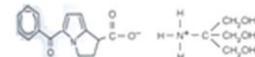
Es un derivado del ácido fenilacético sustituido; tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias similares a las del ASA. Se recomienda para artritis reumatoide y osteoartritis intensa, como enfermedad articular degenerativa de la cadera. Produce muchos de los efectos adversos inherentes a este grupo de los cuales los más graves son la hemorragia gastrointestinal, arritmias cardiacas, retención de agua y depresión reducible del sistema hematopoyético. Se recomienda el uso de tabletas con capa entérica o una combinación del producto con misoprostol para reducir la irritación gástrica.



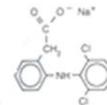
Algunos ejemplos de



Tolmetin



Quetorolaco trometamina

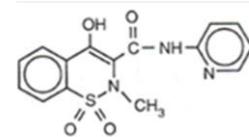


Diclofenaco sódico

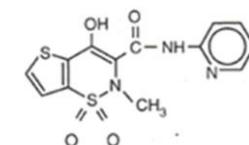
3.2.20 Oxicam ^{11, 12, 15, 25, 29, 30}

☉ Piroxicam

Es un compuesto anfotérico que puede comportarse ya sea como un ácido o una base débil. Se absorbe lentamente luego de la administración oral. Debido a su vida media prolongada (mas de 40 horas), con dosis diarias de 20 mg, los niveles plasmáticos aumentan en cerca de cinco a siete días hasta alcanzar un estado estable. Los alimentos en el estómago no influyen en su biodisponibilidad. debido a su potencial de acumulación, se requiere cautela cuando se administra el fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática o renal.



Piroxicam



fenoxicam

② Tenoxicam

Es un agente antiinflamatorio con propiedades analgésicas y antipiréticas. Inhibe la síntesis de la prostaglandina in vivo e in vitro y puede actuar como un depurador puede actuar como un depurador del oxígeno activo en el sitio de concentración de estado estable en plasma se alcanza en un lapso de 10 a 15 días con la inflamación. Su vida media plasmática varía de 32 a más de 100 horas. La dosis diaria de 20 mg. El principal metabolito hidroxilo se excreta en la orina, pero en la bilis se expulsan cantidades apreciables de los conjugados con glucurónido.

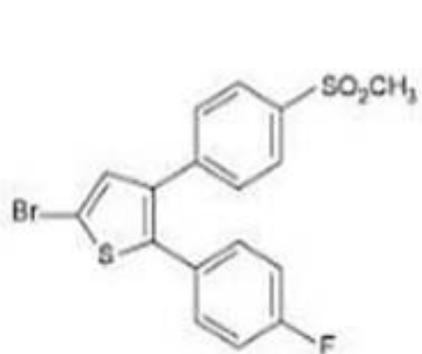
3.2.21 Inhibidores selectivos de COX 2. IB serie COXib^{15, 21, 29}

Los inhibidores de la COX 2 fueron desarrollados con grandes esperanzas, puesto que debían presentar una mucho mejor tolerancia gástrica debido a que solo se inhibe la COX 2. De hecho, los inhibidores de COX 2 fueron prescritos en grandes cantidades, hasta que se demostró que los efectos adversos siguen siendo relevantes. Así, una parte de las sustancias más nuevas y más vendidas (como el rocoxib) tuvo que ser retirada del mercado.

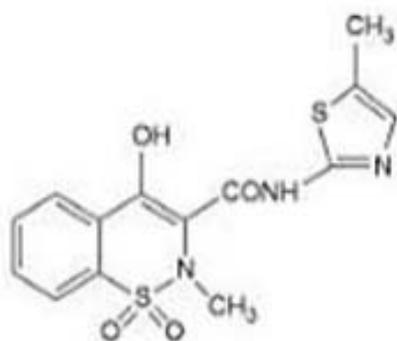
Después de una prolongada utilización de este se observaron numerosos casos de tromboembolismo (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular). Es probable que estos efectos sean consecuencia de un predominio de la producción de tromboxano A₂ por parte de la COX 1 de los trombocitos, con la inhibición simultánea de la formación de prostaciclina mediada por la COX 2 en el endotelio. En la actualidad aun están disponibles tres inhibidores de la COX 2: celecoxib y etoricoxib para la administración IV en los dolores post quirúrgicos.

En esta figura se aprecia que la mayoría de los AAINES son ácidos carboxílicos, sin embargo el DuP697, celecoxib, rofecoxib, son COXib que contienen grupos voluminosos que impiden el acceso al canal hidrófobo de la enzima COX 1 siendo específicos para COX 2.

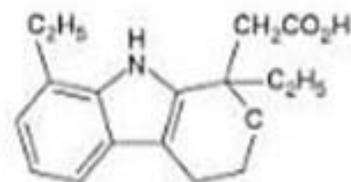
Figura 29. Estructuras de algunos fármacos AAINES y COXib



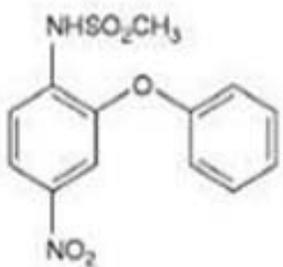
DuP697



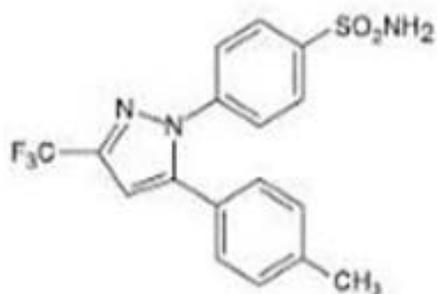
Meloxicam



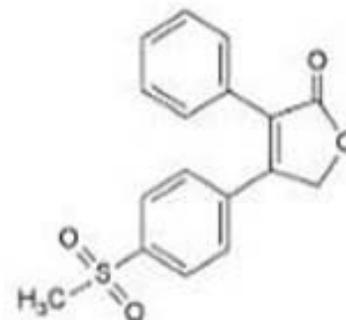
Etodolaco



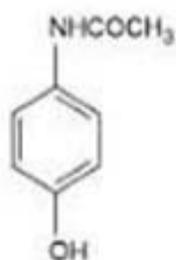
Nimesulida



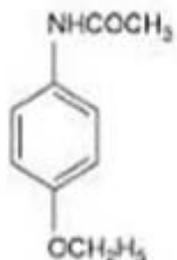
Celecoxib



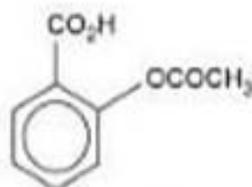
Rofecoxib



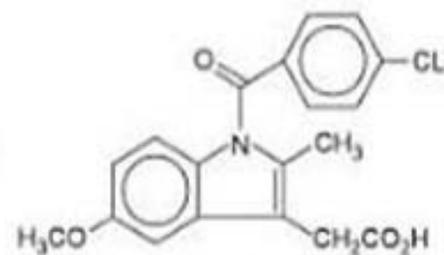
Paracetamol



Fenacetina



Ácido acetilsalicílico



Indometacina

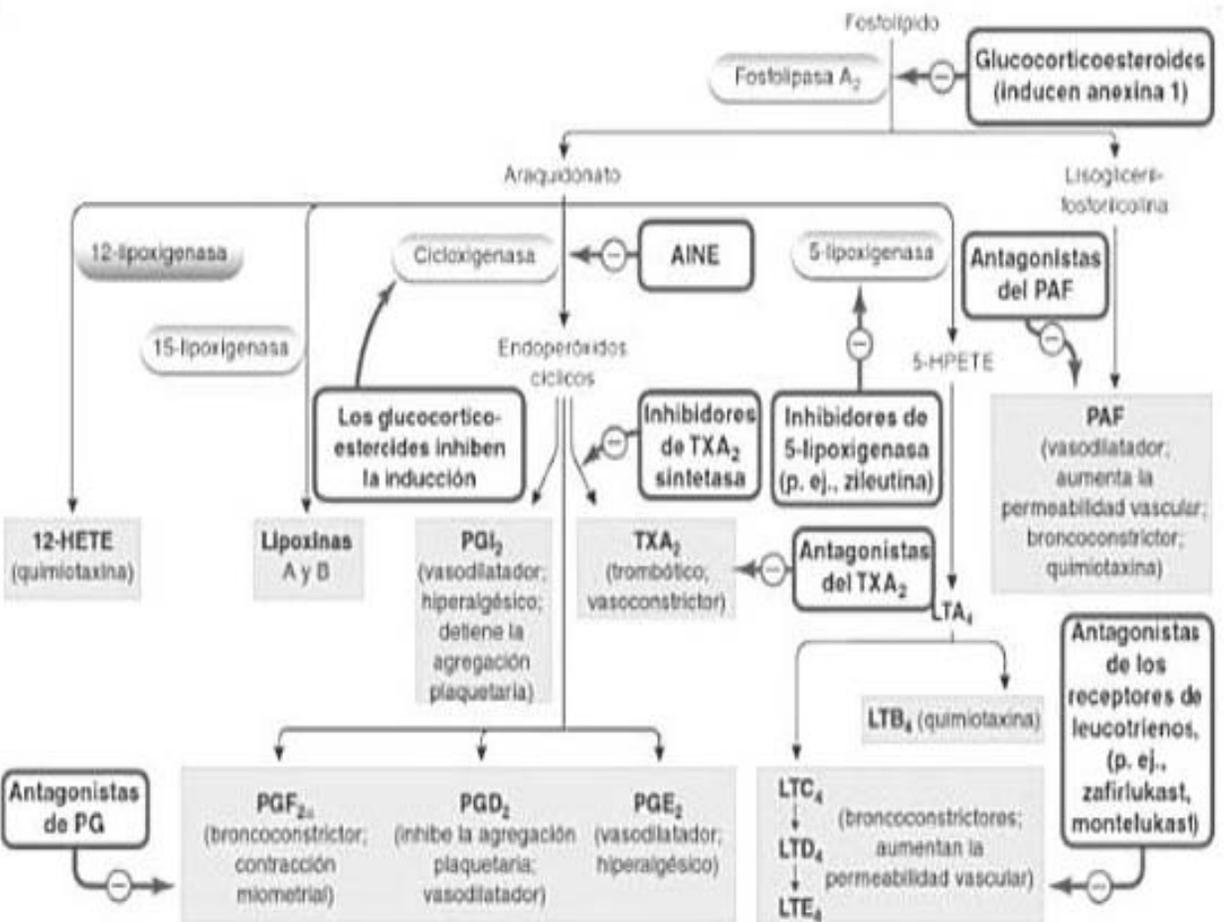


Figura 30a. Diagrama de resumen de los mediadores inflamatorios derivados de los fosfolípidos con una breve descripción de sus acciones y los lugares de acción de los fármacos AAINES.

En la figura de arriba se aprecian los metabolitos del ácido araquidónico que son eicosanoides. Los glucocorticosteroides inhiben la transcripción del gen de la ciclooxigenasa-2, que es inducida en las células inflamatorias por mediadores inflamatorios. Los efectos de la PGE₂ dependen de cuál de los tres receptores de este prostanoide se active. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; HETE, ácido hidroxieicosatetranoico; HPETE, ácido hidroxiperoxieicosatetranoico; LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PG, prostaglandina; PGI₂, prostaciclina; TX₂, tromboxano.

Tabla 10. Acciones de la COX 1 y COX 2.

Gen	Producto génico	Expresión tisular	Funciones	Inhibidores
COX 1	COX 1	Mayoría de tejidos	Agregación plaquetaria, protección gastrointestinal, cierto nivel de dolor	Casi todos los AAINES
COX 1	COX 3	Cerebro, corazón y aorta	Percepción del dolor	Acetaminofén, diclofenaco, ibuprofeno
COX 1	pCOX 1 ^a	Cerebro	?	?
COX 1	pCOX 1b	Cerebro	?	?
COX2	COX 2	Inducida por estímulos*	Inflamación, fiebre, dolor, parto, función renal	Muchos AAINES, selectivos para COX 2 como COXib
COX2	COX-?	Células n apoptosis	?	Acetaminofen

En la tabla 10 se aprecia el gen de COX 1 y COX 2 y su producto génico cuya expresión celular es variable, además se ejemplifican algunos de los AAINES que pueden actuar contra las funciones ejercidas por el producto génico. Mientras que en la tabla 10 se ejemplifica la selectividad de algunos fármacos por COX 1 y/o COX 2, en donde se marca como coeficiente de selectividad al factor obtenido experimentalmente in vitro, evaluándose la afinidad del fármaco para inhibir la enzima.

Tabla 11. Especificidad en inhibición de ciclooxigenasa de algunos grupos fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y COXib más utilizados.

Grupo	Ejemplo	Descripción	Cociente de selectividad
Ac.pirrolacético	Quetorolaco	Elevada selectividad COX 1	100-1000
Ac.fenilpropiónico	Flurbiprofeno	Alta selectividad COX 1	10-100
Indoles, ASA,	indometacina	Selectividad deil por COX 1	1-10
Ac.fenilpropiónico	Fenoprofeno	COX1 y COX2	1
COXib	Valdecoxib	Alta selectividad por COX2	10-100

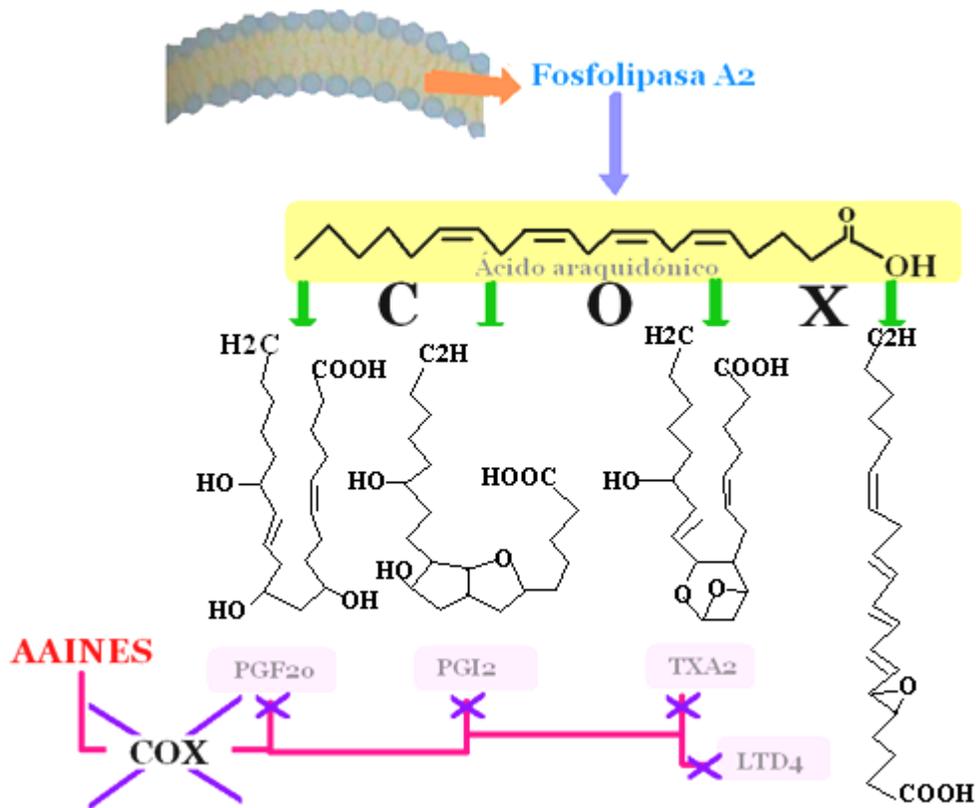


Figura 30b. Mecanismos de acción general de los AAINES. (SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

En la figura 30b se esquematiza de manera muy general el mecanismo de acción de los aines, actuando sobre COX ciclooxigenasa inhibiéndose la conversión del ácido araquidónico a: PGF_{2α}, prostaglandina F_{2α}, PGI₂, TXA₂, y LTD₄ leucotrieno.

La tabla 12 muestra que el piroxicam muestra los valores más bajos de concentraciones tanto para la inhibición de la sintetasa de prostaglandina que en su efecto sobre el edema de pata de rata, mientras que el acetaminofén tiene la mayor concentración en la inhibición de la sintetasa de prostaglandina pero no tiene ningún efecto sobre el edema de pata de rata.

Tabla 12. Comparación de la actividad inhibidora de la sintetasa de prostaglandina y la potencia antiinflamatoria de analgésicos no opiáceos seleccionados.(Kalant, p.414)

Farmaco	Inhibición de SP* ($\mu\text{g/ml}$)	R. de edema** (mg/Kg)
Piroxicam	0.06	4.0
Indometacina	0.06	6.5
Ac. Mefenámico	0.17	55.0
Fenilbutazona	2.23	100.0
ASA	6.62	150.0
Acetaminofén	100	Inactivo

*Inhibición de la sintetasa de prostaglandina (SP)

**Reducción del edema de pata de rata inducido por musgo de Irlanda (mg/Kg)

3.3 Relación AAINES – Antihipertensivos

3.3.1 Sustancias vasoactivas

3.3.2 Oxido nítrico (NO)^{3,14,15,16, 21,22,2}

Esta molécula, en realidad es un gas muy difusible, se considera como el modulador más importante del tono vascular. A nivel vascular inhibe también la agregación plaquetaria y la activación de leucocitos, y mantiene el musculo liso vascular en un estado no proliferativo. Por otra parte, cuando la disponibilidad del sustrato del cual se forma por la acción de de la sintetasa del NO está limitada, o cuando falta el cofactor de esta enzima: la tetrahidrobiopterina, la sintetasa se desacopla y sintetiza el radical superoxido. Debido a estos procesos se considera que el NO es también un importante factor antiaterogénico.

El NO funciona además como neurotransmisor y es liberado en algunos territorios vasculares como la circulación cerebral, pulmonar y coronaria por fibras vasodilatadoras no adrenérgicas no colinérgicas. El endotelio vascular el NO es sintetizado por la acción de la sintetasa de NO endotelial (eNOS o NOS III) sobre el aminoácido L-arginina. Esta enzima se expresa de manera constitutivo en las células endoteliales y requiere para su activación de la presencia de iones de calcio en el medio intracelular.

Por esta razón, la mayoría de los estímulos que activan esta enzima actúan a través de la inducción de una elevación de la concentración del calcio intracelular. Entre estos estímulos se incluyen la acetilcolina, la bradicinina, la histamina, la serotonina, la sustancia P y el ATP

El estímulo fisiológico mas importante en la síntesis y liberación de oxido nítrico no requiere, paradójicamente una elevación del ion calcio para activar la enzima. Este estimulo fisiológico es la fuerza tangencial ejercida por la fricción que se origina por el flujo de la sangre sobre la superficie endotelial. Este estimulo fisiológico es la fuerza tangencial ejercida por la fricción que se origina por el flujo de la sangre sobre la superficie endotelial.

Este estimulo fisiológico induce una liberación tónica del NO el cual modula el efecto vasoconstrictor tónico de la noradrenalina liberada por la descarga tónica de las fibras simpáticas.

Esta liberación tónica se modifica con variaciones del flujo y juega un importante papel en la regulación local del flujo sanguíneo, este mecanismo es por ejemplo el principal responsable de la hiperemia reactiva que se presenta cuando se restablece el flujo después de interrupción temporal del mismo. La hiperemia reactiva en antebrazo se utiliza para evaluar de manera no evasiva la función endotelial, esta hiperemia no se produce cuando existe disfunción endotelial.



Muchos compuestos con una potente acción vasoconstrictora también actúan a la enzima por el mecanismo de la elevación intracelular de iones calcio.



Algunos ejemplos de:

Vasoconstrictores:
Angiotensina II
Endotelina I
Agonistas adrenérgicos
α

La eNOS es sensible en las variaciones en la presión principal de oxígeno, se activa cuando esta disminuye, esta sensibilidad es la base de su papel en la regulación metabólica del flujo sanguíneo local. La insulina es otro estímulo fisiológico que activa la producción de NO por el endotelio. Este juega igualmente un papel importante en la regulación metabólica, ya que la insulina se incrementa cuando aumenta la demanda de glucosa en los tejidos. A este respecto cabe señalar, que este efecto de la insulina es inhibido por la hiperglucemia y por la hipoinsulínemia, es decir, está suprimido en la diabetes tipo II.

Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas inhiben la activación de la eNOS por los estímulos mencionados en la inhibición, se presenta por un desplazamiento de la enzima de su localización usual en las caveolas de la membrana de las lipoproteínas de alta densidad que antagonizan este efecto, las de baja densidad y además puede, por sí solas activar la enzima. La expresión de la eNOS puede variar por la acción de algunos factores, entre los factores que aumentan su expresión se incluyen los estrógenos y la actividad física. Entre los factores que disminuyen su expresión e incluye la ausencia de estrógenos, sedentarismo, tabaquismo, diabetes y edad avanzada.

3.3.2.1 Mecanismos de la relajación inducida por óxido nítrico^{3,14,15,16, 21,22,2}

El NO liberado por el endotelio difunde al músculo liso subyacente y activa a la guanilato ciclasa, este incrementa la producción de GMPcíclico el cual, a través de proteincinasa, desfosforila la cadena ligera de la miosina lo que induce la relajación. Además de esto, contribuye en la relajación, a la activación de canales para el ion potasio que produce hiperpolarización.

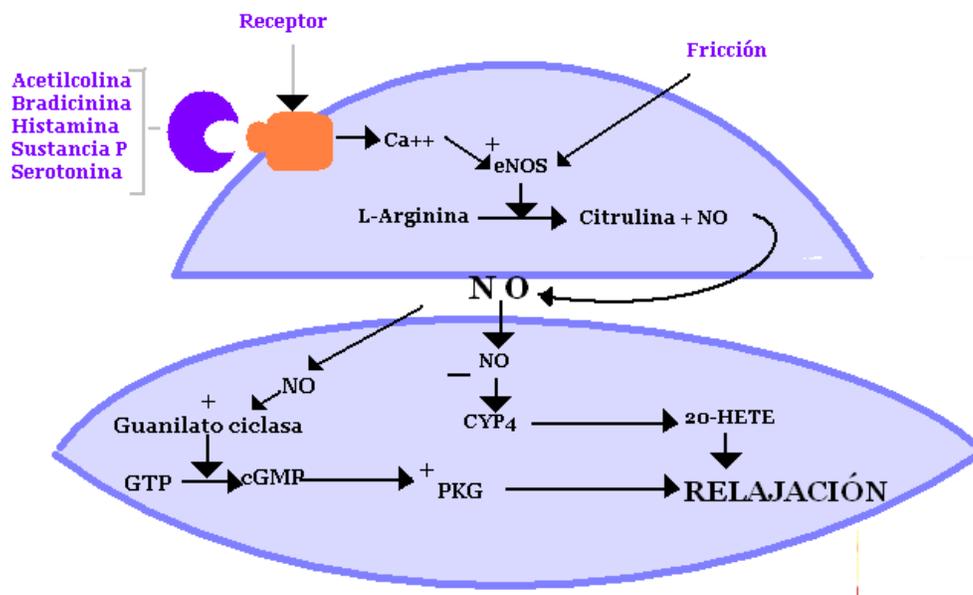


Figura 31. Esquema de la regulación de la síntesis/liberación del NO en la célula endotelial del músculo liso vascular, ATP:adenosin trifosfato; GTP: guanosin trifosfato; cGMP: guanosinmonofosfato cíclico; PKG: fosfoquinasa dependiente de la guanosinmonofosfato cíclico; CYP4: citocromo P-450 de la familia 4; 20-HETE(ácido 20-hidroxi-eicosanoico) (Drucker, p.269).

3.3.3 Adenosina^{3,14,15,21,22,27}

Es el producto final de la hidrólisis del ATP, tiene una acción vasodilatadora la cual es liberada por los tejidos activos, Se ha demostrado que esta molécula participa de forma importante en la regulación local del flujo en la circulación coronaria, pero aunque su administración exógena dilata también los vasos de otros territorios vasculares, su participación en la regulación fisiológica del flujo en estos territorios es poco probable. La vasodilatación inducida por la adenosina se provoca a través de dos mecanismos complementarios. Por una parte se une a su receptor en la membrana del músculo liso vascular activa la adenilciclase, la actividad de esta enzima genera GMP cíclico el cual activa a la proteína cinasa A y esta a su vez, desfosforila a las cadenas ligeras de la miosina, produce la relajación del músculo liso vascular.

3.3.4 Endotelina I^{3,14,15,21,22,27}

Es por sí sola, el vasoconstrictor más potente que se conoce, pero además potencia la acción vasoconstrictora de la, noradrenalina y de la angiotensina II, de modo paradójico, puede producir también vasodilatación, cuando actúa sobre los receptores ET-B. Su participación en la regulación fisiológica del tono vascular no está aclarada aunque se conoce que tiene una función importante en la hemodinámica renal. Al parecer, interviene en la fisiopatología de la hipertensión.

3.3.5 Acido nicotínico o niacina.^{3,14,15,21,22,27}

Sustancia necesaria para el organismo al proteger de la pelagra, tiene además una acción vasodilatadora intensa, en especial en el área del rostro y del cráneo. El alcohol nicotínico también la tiene, pero no la amida que se emplea como analéptico. Se emplea en diversos síndromes de vasoconstricción local.

3.3.6 Diazóxido^{3,14,15,21,22,27}

Compuesto semejante a los diuréticos triácidos por su constitución química pero con acción farmacológica contraria, pues produce retención de agua y sodio. Tiene una acción vasodilatadora directa, casi exclusivamente sobre las arteriolas.

3.3.7 Metabolitos del ácido araquidónico dependientes del CYP450^{3,14,15,21,22,27}

Algunas isoformas del citocromo p-450 (CYP) se expresan en el endotelio, el músculo liso, vascular o ambos, y catalizan la síntesis de metabolitos vasoactivos del ácido araquidónico diferentes a las prostaglandinas en el endotelio los CIP de la familia 2 por medio de una epoxioxigenasa, sintetizan diversos ácidos eicosatrienoicos EET, con efectos vasodilatadores. En el músculo liso vascular los

CYP de la familia 4^a a través de una hidroxilasa, sintetizan el ácido 20-Hidroxicicosatetraenoico (20-HETE) que tiene efectos vasoconstrictores.

3.3.8 Formación de segundos mensajeros a nivel celular.^{3,21,22}

Es muy importante comprender a fondo la formación de segundos mensajeros a nivel celular para poder comprender este apartado, ya que, como se verá más adelante; la intervención de estas sustancias marca la movilización del calcio intracelular, sumamente importante para que de inicio a la formación de prostaglandinas o acciones farmacológicas. Aquí se explica esquemáticamente la vía de señalización para que dicha movilización ocurra.

En los receptores acoplados a proteína G, la transducción de la señal ocurre en principio siempre de la misma manera. Después de la unión de un agonista a su receptor se modifica la conformación de este. Esta modificación se extiende a la proteína G: la subunidad α libera GDP y une GTP, se separa de las otras subunidades, se pone en contacto con una proteína efectora y modifica su estado funcional.

Las subunidades $\beta\gamma$ también son capaces de interactuar como proteínas efectoras. La subunidad α hidroliza lentamente al GTP unido para convertirlo en GDP. $G\alpha$ -GTP no tienen afinidad por la proteína efectora y se encuentran nuevamente con la subunidad $\beta\gamma$. Las proteínas G pueden difundir lateralmente en la membrana; no están vinculadas con una única proteína receptora. Sin embargo, existe un ordenamiento entre los dos tipos de receptores y los tipos de proteínas G.

Las subunidades alfa de las distintas proteínas G también se diferencian de acuerdo a su afinidad con los distintos receptores y en cuanto al tipo de efectos sobre la proteína efectora. La subunidad $G\alpha$ -GTP de la proteína G_s estimula la adenililciclase, mientras que la subunidad $G\alpha$ -GTP de la G_i la inhibe. Entre los receptores acoplados a una proteína G se encuentran los receptores muscarínicos de acetilcolina, los receptores de noradrenalina, adrenalina, dopamina, histamina, morfina, prostaglandinas, leucotrienos y los receptores de muchas otras sustancias transmisoras y hormonas. A modo de ejemplo pueden citarse la adenililciclase (ATP mensajero intracelular cAMP), la fosfolipasa C (fosfatidilinositol mensajeros intracelulares IP_3 y DAG) y algunas proteínas canal como proteínas efectoras de los receptores acoplados a una proteína G.



.La proteína G es un grupo de proteínas que llevan unido GTP, el cual hidrolizan a GDP, en respuesta a un estímulo, desencadenando una respuesta intracelular. Generalmente, están asociadas con receptores hormonales y sensoriales con siete dominios transmembrana. Muchas proteínas G son inactivadas por la toxina del cólera o la toxina pertúsica.

Numerosas funciones celulares están reguladas por la concentración de cAMP, dado que el cAMP aumenta la actividad de la proteincinasa A, que cataliza la transferencia de grupos fosfato a proteínas funcionales. Al aumentar la concentración de cAMP disminuye, entre otros, el tono de la musculatura lisa, aumenta la contractilidad del musculo cardiaco y se incrementa la glucogenolisis y la lipólisis. La fosforilación de la proteína canal de calcio aumenta su tendencia a abrirse ante la despolarización de la membrana, Debe tenerse en cuenta que el cAMP se inactiva por una fosfodiesterasa. Los inhibidores de la enzima mantienen elevada la concentración de cAMP celular y desencadenan acciones similares a la adrenalina.

El receptor también puede verse afectado por una fosforilación y como consecuencia puede perder su capacidad de activar una proteína G. Este es un mecanismo que puede contribuir a la disminución de la sensibilidad de una célula durante la estimulación constante del receptor por parte de un agonista. La activación de la fosfolipasa C lleva a una escisión del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato en inositol trifosfato y diacilglicerol .

El IP3 provoca la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos, lo que desencadena, por ejemplo, la contracción de las células musculares lisas, la degradación de glucógeno o una exocitosis. El diacilglicerol estimula a la proteincinasa C, que fosforila a determinadas enzimas.

3.3.9 Bradicinina ^{3,14,21,22,24,25}

Más allá de la disminución de la formación de angiotensina II, es el aumento de la cantidad de bradicinina lo que constituye otro sitio de acción de los inhibidores de la ECA. Este nonapéptido, al principio se considero como la causa de las contracciones lentas a nivel intestinal, tiene una importancia evidente a nivel cardiovascular.

Para comprender a fondo la relación existente entre ambos grupos de fármacos, es importante profundizar en el metabolismo de la cinina mas importante para este tema; la bradicinina.

3.3.9.1 Síntesis y metabolismo de cininas ^{3,14,21,22,24,25}

Los péptidos son separados de las α_2 globulinas que son sintetizadas por el hígado y circulan en el plasma. Los precursores en cuestión han sido llamados cininógenos.

Caliceínas.

Las sustancias de esta categoría circulan en el plasma en forma inactiva y deben ser activadas por otras proteasas. Dos caliceínas actúan en los cininógenos: la plasmática y la tisular. La precaliceína plasmática es una proteína inactiva que tiene 88 kDa aproximadamente y que está unida en un complejo a partes iguales con su sustrato, el cininógeno de alto peso molecular.

Después de su síntesis por el hígado, la precalicreína plasmática es desdoblada y activada por el factor XII conocido también como de Hageman.

La calicreína tisular es una proteína más pequeña, es sintetizada en diversos tejidos como glándulas salivales, sistema nervioso central y aparato cardiovascular. Actúa localmente muy cerca de su sitio de origen. La síntesis de procalicreína tisular es regulada por diversos factores que incluyen aldosterona en riñón y glándulas salivales, y andrógenos, en otras glándulas. La secreción desde el páncreas aumenta por la estimulación del neumogástrico. La activación de la procalicreína en calicreína necesita de la degradación proteolítica. Además de la calicreína plasmática, se han identificado otras isoenzimas generadoras de cininas en el páncreas, las glándulas salivales, el colon y la piel.

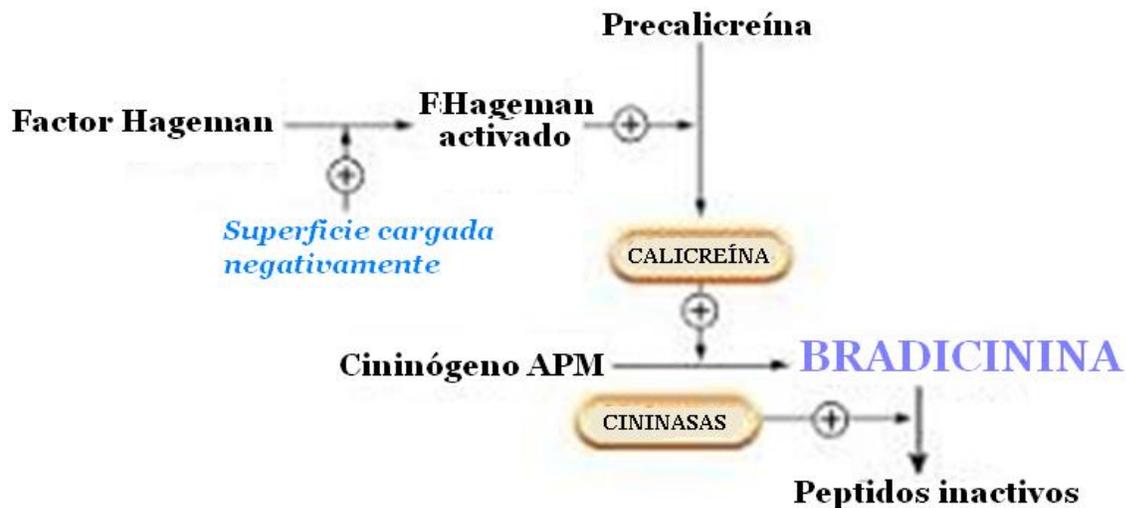


Figura 32. Síntesis de bradicinina.(SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Figura 32. Los dos sustratos de las calicreínas, que son los cininógenos de alto y bajo peso molecular, son producto de un solo gen. El cininógeno de alto peso molecular es desdoblado por la calicreína plasmática y tisular para generar bradicinina y calidina, respectivamente. El de bajo peso molecular es un sustrato sólo para la calicreína tisular, y el producto es la calidina.

3.3.9.2 Metabolismo e inactivación.^{3,14,21,22,24,25}

La calidina tiene casi la misma actividad que la bradicinina y es innecesario que se transforme en este último para que genere sus efectos característicos. Se produce conversión moderada de calidina en bradicinina conforme la aminopeptidasa plasmática separa el residuo de lisina en la terminación amino. Las cininas tienen una existencia muy corta y su vida media en el plasma es sólo de alrededor de 15 s. Aún más, en un sólo paso por el lecho vascular pulmonar pueden destruirse 80 a 90% de las cininas.

Las principales enzimas que inactivan a la bradicinina y las cininas relacionadas son las cininasas. La cininasa II, es la peptidil dipeptidasa que inactiva cininas a eliminar los dos residuos de aminoácidos C terminales de esta molécula. La enzima que está unida a la superficie luminal de las células endoteliales, es idéntica a la enzima convertidora de angiotensina ECA que escinde el péptido inactivo angiotensina I para convertirlo en el péptido activo vasoconstrictor angiotensina II. Por consiguiente la cininasa II inactiva un vasodilatador y activa un vasoconstrictor.

Igualmente, las cininas son inactivadas por diversas cininasas menos específicas; como una carboxipeptidasa sérica que elimina la arginina C terminal de la bradicinina, generando *des-Arg-bradicinina*, un agonista específico de una de las dos clases principales de receptores de bradicinina. En la figura 33 se aprecian las rutas de inactivación de la bradicinina, una frecuente; mediada por cininasas y, la otra forma a través de carboxipeptidada sérica que dará como producto de inactivación a una cadena sin arginina terminal.



Figura 33. Comparación de la estructura química de la bradicinina y la *des-arg-bradicinina*.

3.3.9.3 Receptores de bradicinina^{3,14,21,22,24,25}

Se conocen como mínimo dos receptores diferentes de cininas que han sido llamados B₁ y B₂. El receptor clásico, llamado ahora B₂, liga selectivamente bradicinina y calidina, y es un constitutivo de casi todos los tejidos normales. Los receptores B₂ median la mayor parte de los efectos de la bradicinina y calidina, en ausencia de inflamación.

El receptor B₁ se liga de modo selectivo a los metabolitos *des-Arg* en la terminación carboxi, de la bradicinina y calidina y es menor su número que el del receptor B₂ en casi todos los tejidos. Los receptores B₁ están en el músculo liso normal de vasos; son regulados en forma aditiva por la inflamación. Durante situaciones de estrés, como traumatismo, presión tisular o inflamación, pueden predominar los efectos en receptores B₁. Los mecanismos de envío de señales de dichas estructuras no se han definido con la precisión que se ha obtenido con los receptores B₂.

El receptor B₂ se acopla a proteínas G y activa a las fosfolipasas A₂ y C. La activación de la fosfolipasa C inducida por cinina hace que aumente IP₃ (y con ello el calcio citosólico) y el diacilglicol (y con ello la actividad de proteincinasa C). Se ha demostrado que la bradiginina activa a la proteincinasa C dependiente de calcio y a la que no depende de este ion, así como a las isoformas atípicas. La estimulación de la fosfolipasa A₂ libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana. El ácido araquidónico liberado puede ser metabolizado a la forma de mediadores inflamatorios potentes.

Dos cininasas, I y II, inactivan a la bradiginina. Esta última es idéntica a la ECA. Por lo tanto, la inhibición de la ECA produce aumento en la formación local de bradiginina, que tiene propiedades vasodilatadoras. La bradiginina actúa sobre los receptores que le son propios en el endotelio vascular y promueve la liberación de dos vasodilatadores. En primer lugar, hay una mayor formación de óxido nítrico.

Como ya se ha mencionado, la bradiginina es un nonapéptido y la calidina posee un residuo de lisina adicional en la terminación amino, y a veces se le conoce como lisil-bradiginina (figura 34).

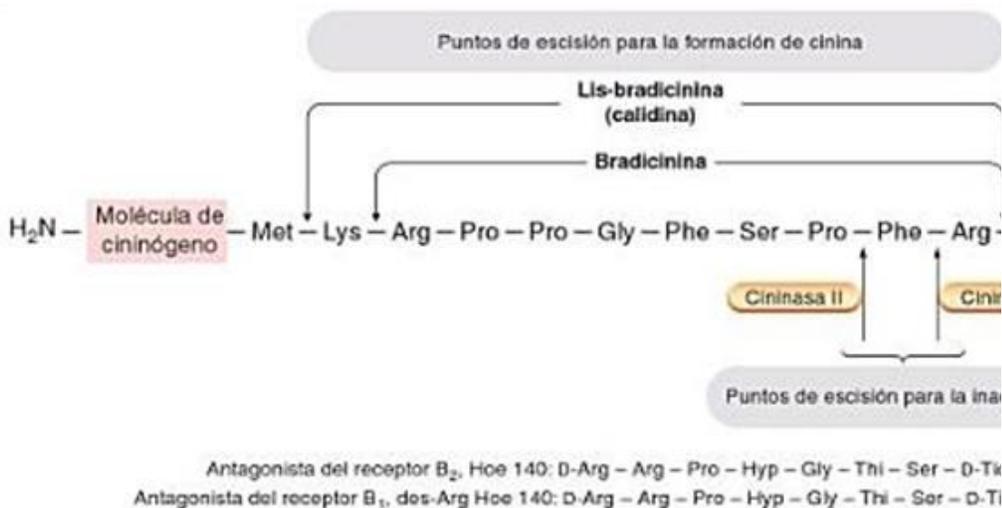


Figura 34. Puntos de escisión para la formación de cininas.

3.3.9.4 Bradiginina actúa mediante la producción de prostaciclina y la liberación de óxido nítrico.^{3,14,21,22,24,25}

Se conocen los potentes efectos vasodilatadores de la bradiginina que se deben principalmente a la generación de PGI₂ y a la liberación de NO. Es una sustancia potente que provoca dolor, efecto gravemente potenciado por la generación de prostaglandinas. Aunque la bradiginina reduce un gran número de signos y síntomas inflamatorios, no se ha logrado definir con claridad cuál es su función en la inflamación y la alergia, en parte debido a que sus efectos forman parte con cierta frecuencia de una compleja cascada de sucesos inducidos por otros mediadores.



La intensificación de las acciones de bradiginina por los inhibidores de ECA está implicada en lo que resulta un efecto adverso con los AAINE, que más adelante se estudiara a fondo.

Sin embargo, una síntesis excesiva de bradicinina interviene en la diarrea asociada a muchas enfermedades gastrointestinales y estimula la secreción nasofaríngea en la rinitis alérgica.

Desde el punto de vista fisiológico, la liberación de bradicinina por la calicreína tisular puede regular la irrigación sanguínea hacia determinadas glándulas exocrinas e influir en las secreciones. De igual manera regula y estimula el transporte iónico y la secreción de líquidos por algunos epitelios, como el intestinal, las vías respiratorias y la vesícula biliar.

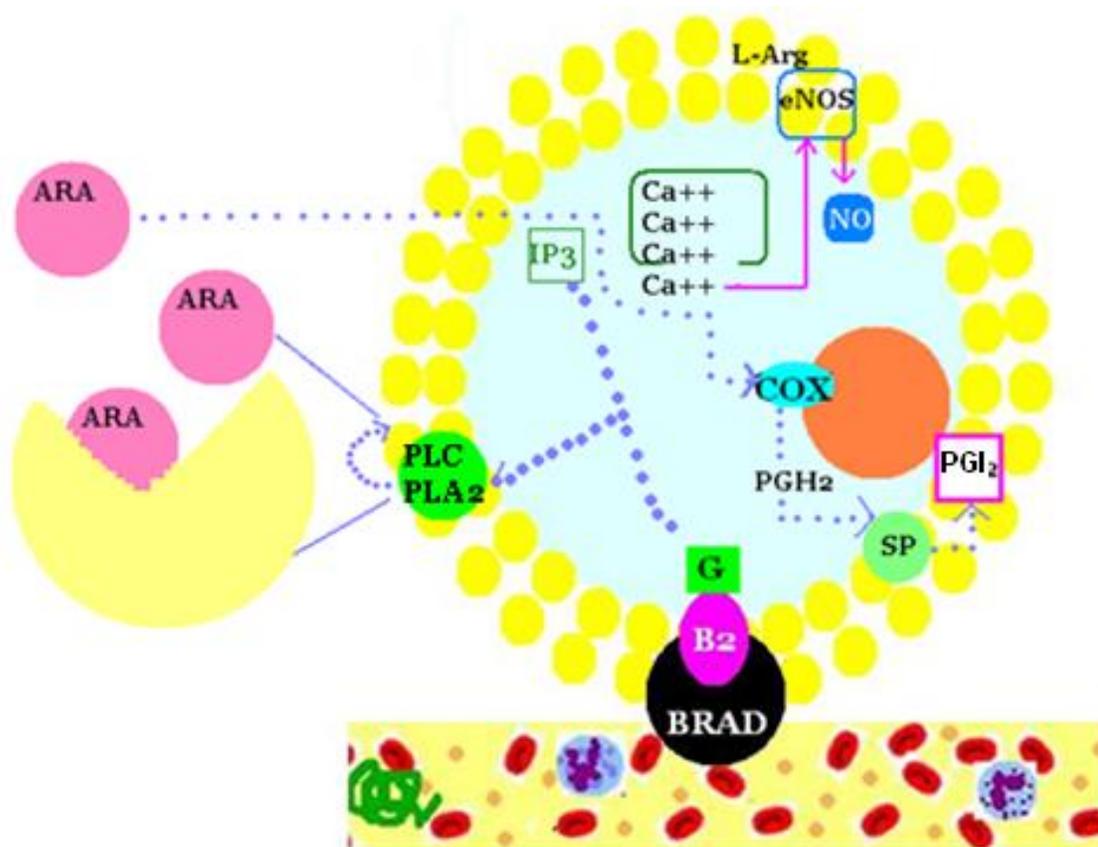


Figura 35. Acción de la bradicinina (BRAD).

Figura 35. (ver el apartado 3.3.8 “Formación de segundos mensajeros” para relacionar y comprender más a fondo la actividad de la bradicinina a partir de un receptor B₂ acoplado a proteína G), la bradicinina se une a su receptor B₂ acoplado a proteína G, de este modo esta proteína es estimulada y se activa la PLA₂ o PLC para liberar de los fosfolípidos de membrana al ácido araquidónico (ARA) además del DAG e IP₃. El inositol trifosfato estimula la liberación del calcio intracelular; además este ion favorece la activación de la PLC o PLA₂. Una vez liberado del fosfolípido el ARA da inicio a la síntesis de prostaglandinas como se estudió ya en el apartado 3.2.10.4 “Biosíntesis de prostaglandinas” la enzima final es la sintetasa de prostaciclina (SP). Una vez formada la prostaciclina se ejerce un efecto vasodilatador.

A su vez la movilización del Ca^{++} intracelular y el IP_3 se estimula a la enzima eNOS, que en conjunto con el aminoácido L-arginina formara óxido nítrico, siendo este otro vasodilatador estimulado por la bradicinina.

Tabla 13. Acciones de la bradicinina.

Órgano	Efecto celular	Efecto
Intestino	Dezplasmamiento de Ca^{++}	Contracción lenta
Endotelio vascular	Formación de NO y prostaciclina	Vasodilatación, Antiagregante plaquetario, protección endotelial
Aparato respiratorio	Formación de prostaglandinas	Tos, angioedema
Neuronas terminales	Liberación de noradrenalina	Arritmias

Como se aprecia en la tabla 13, en distintos sitios del organismo es posible ver el efecto de la formación del NO y prostaciclina (en en endotelio vascular) que acusa una vasodilatación y un notorio efecto antiagregante, mientras que en el aparato respiratorio la formación de prostaglandinas provoca tos y posible angioedema, además de que existen evidencias de que la formación de bradicinina, además de dolor provoca tos.

3.3.10 ¿Que relación tiene la bradicinina con los fármacos AAINES y los fármacos IECAS?^{2,3,5,6}

En segundo, se reconoce un incremento en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas vasodilatadoras como PGI_2 y PGE_2 . La formación de bradicinina que tiene lugar a nivel local, participa en el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA y actúa también a través del óxido nítrico y prostaciclina al proteger el endotelio.

La bradicinina formada durante la inhibición de la ECA podría asimismo atenuar el daño al endotelio mediante la formación de NO y PGI_2 (si se administra un inhibidor de COX no hay síntesis de prostaglandinas por lo tanto no habría PGI_2) los cuales poseen propiedades de antiagregación plaquetaria.

La bradicinina podría explicar porque los inhibidores de la ECA pueden reducir la hipertrofia cardiaca a nivel experimental. Las prostaglandinas renales pueden responder a la bradicinina ya que durante la administración de inhibidores de la ECA hay un aumento en la síntesis de bradicinina activa por el riñón.

Dicha bradicinina estimula la formación de prostaglandinas vasodilatadoras (PGI_2 y otras PGE). Los fármacos AAINES, que anulan la síntesis de prostaglandinas, restringen en forma parcial el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA (ver Bradicinina).

La bradicinina y otras cininas son desdobladas por las cininasas, pero además también por la ECA, pues esta es igual a la cininasa que rompe la bradicinina, se muestra en la figura siguiente.



Figura 36. Similitud entre ECA y cininasa que incrementa el rompimiento de bradicinina

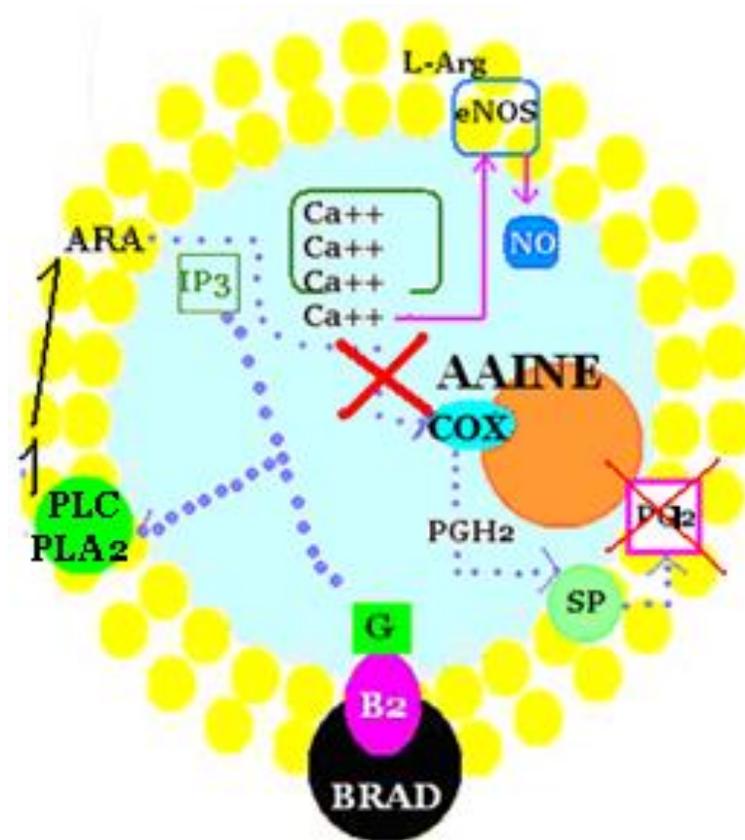


Figura 37. Degradación de bradicinina por ECA y cininasas e inhibición de la síntesis de prostaciclina (por un fármaco AAINE) inducida por bradicinina.(SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Dicha similitud provoca que al actuar la ECA en el sistema renina – angiotensina – aldosterona también desdoble a la bradicinina y así no se ejerce su poder vasodilatador (pues la angiotensina, como se vio en la Parte I es un vasoconstrictor muy potente). Sin embargo si se inhibe la ECA con fármacos antihipertensivos, la degradación de la bradicinina frena, lo que provoca su acumulación que resulta benéfica para el sistema vascular al protegerlo de lesiones además de activar a los vasodilatadores antes mencionados como óxido nítrico y prostaciclina.

La administración de fármacos AAINES (figura 37), no hace posible la formación de la prostaglandina vasodilatadora, como puede verse en la imagen, aunque haya liberación de ácido araquidónico, la transformación de este a través de la ciclooxigenasa se vería inhibida; por lo tanto la formación de prostaciclina no sería posible.

No obstante, al ser el receptor B₂ acoplado a proteína G, la activación de la fosfolipasa sigue siendo posible así como la liberación del ácido araquidónico, DAG e IP₃, la movilización del calcio estimula a la eNOS para formar NO. Como se vio a principio del apartado 3.3.1 “Sustancias vasoactivas” el NO es un agente vasodilatador muy importante y fuerte, no obstante su liberación y duración del efecto dura muy poco tiempo.

A pesar de que al verse afectado el efecto de la bradicinina sobre la célula por los AAINES, el efecto restante puede atribuirse al NO (el mecanismo de relajación inducido por este se esquematiza en la figura 31).

Además la mayoría de los fármacos AAINES tienen una vida media que va desde horas a días¹⁵, la bradicinina es una sustancia endógena, por lo tanto el AAINE ejerce su efecto la PGI₂ no se forma y el efecto de relajación vascular puede ser atribuido al NO, pero una vez que la concentración del fármaco analgésico antiinflamatorio en el organismo se reduzca significativamente y comience a acumularse nuevamente la enzima ciclooxigenasa entonces la síntesis de PGI₂ será posible.

3.3.10.1 Producción y síntesis de angiotensinas^{3,7,15,24}

Las angiotensinas son péptidos cuya composición de aminoácidos y estructura es conocida; se derivan del angiotensinógeno, una globulina α₂ plasmática.

Este precursor se convierte en el decapeptido angiotensina I por acción de la enzima renina, que libera el riñón. En el plasma hay varios tejidos (glandulares, renales, de vasos sanguíneos, cardiacos, etc.) hay una alta concentración de peptidildipeptidasa (enzima convertidora de angiotensina ECA), la cual convierte la angiotensina I (inactiva) en el octapeptido angiotensina II que es la forma biológicamente más activa. Este péptido circula en la sangre y se cataboliza de nuevo a un heptapeptido menos activo (la angiotensina III) o a fragmentos inactivos.

La angiotensina II tiene intensa acción vasoconstrictora con potencia cuarenta veces mayor que la adrenalina; estimula tanto la síntesis como la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal, la liberación de la hormona antidiurética (HAD, vasopresina) en la hipófisis, con lo que promueve la retención de sodio y agua. Al estar en concentración muy elevada la angiotensina II circulante inhibe directamente la reabsorción de sodio en los túbulos renales distales, como sucede en los casos de insuficiencia hepática terminal.

Hay una intensa constricción de la arteria renal, con lo que se reduce notablemente el flujo sanguíneo en el riñón y la velocidad de filtración glomerular disminuye hasta que hay cierre renal casi completo.

3.3.10.2 Sistema renina - angiotensina – aldosterona ^{3,21,22}

Este se inicia con la liberación de la enzima renina de las células yuxtaglomerulares de las nefronas, esta enzima se une al angiotensinógeno producido en el hígado y se convierte en angiotensina I, la angiotensina I se une a la ECA enzima convertidora de angiotensina, pasando a través del sistema respiratorio, se produce angiotensina II que ejerce vasoconstricción que, en la figura se muestra ejercida en el sistema vascular.

La angiotensina II formada estimula al hipotálamo, en el sistema nervioso central para que este envíe el estímulo de sed al organismo e impulsar al individuo a la ingesta de líquidos, en la corteza suprarrenal se estimula la liberación de aldosterona, la cual incrementará la reabsorción de sodio y la excreción de potasio y H⁺ (figura 38).

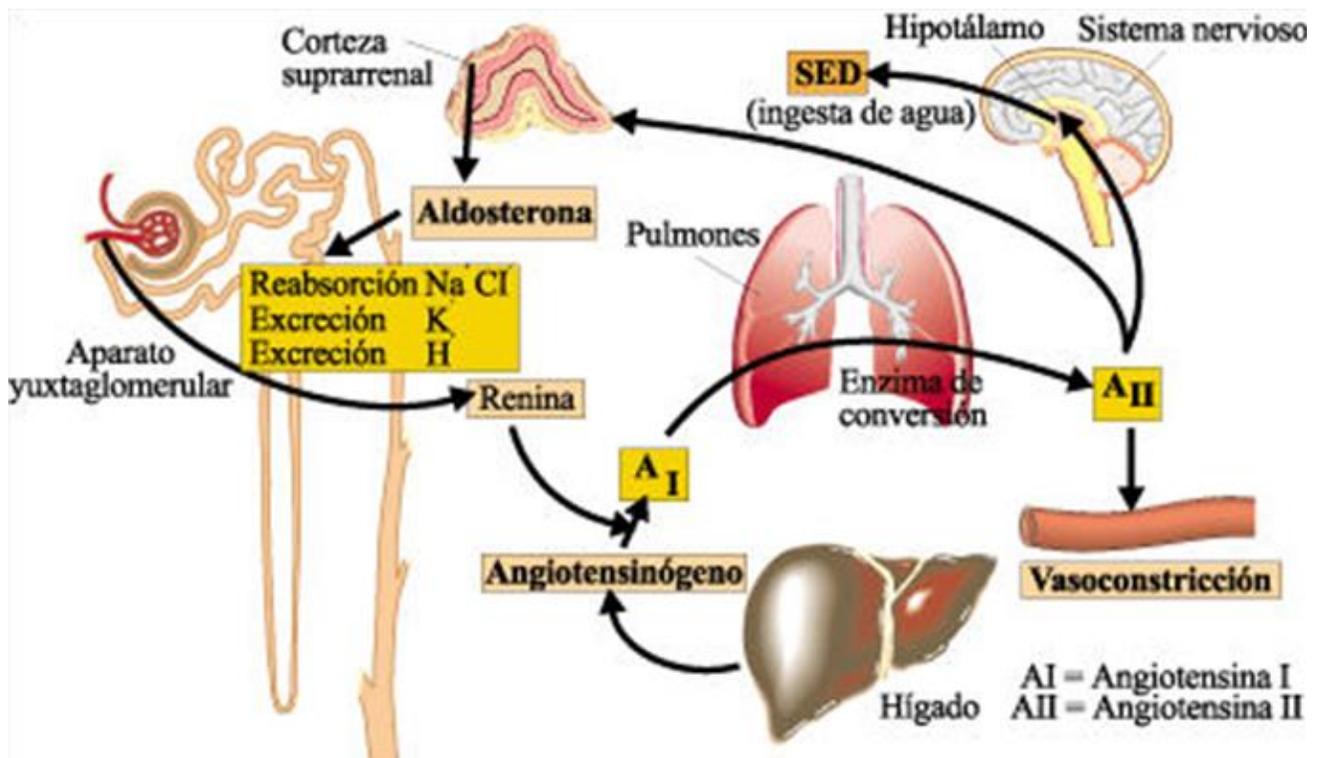


Figura 38. Sistema renina – angiotensina. (SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Los factores que pueden inducir la liberación de renina son:

- Ⓢ Disminución de la presión arterial o en el volumen sanguíneo
- Ⓢ Isquemia renal
- Ⓢ Depleción de iones sodio

- Ⓢ Estimulación de los adrenoreceptores β_1 (células yuxtaglomerulares).
- Ⓢ Liberación de renina, inducida
- Ⓢ Producción de angiotensina II

La liberación de renina, inducida por cualquiera de estos estímulos, y la subsecuente producción de angiotensina II eleva a presión arterial e induce la retención de sodio, lo cual constituye un factor de retroalimentación que desacelera más aun la liberación de renina y restituye la homeostasis.

Angiotensina II ejerce su actividad vasoconstrictora por mediación del estímulo directo de los receptores específicos de angiotensina II (AT_1) ubicados en las células del músculo liso vascular pre y postcapilares, e indirectamente por estimulación del sistema nervioso simpático.

Cuando son excitados los receptores AT_1 que están acoplados a proteínas G, se inhibe la acción de la adenililciclase y aumenta la actividad de la fosfolipasa C. El inositol-1,4,5-trifosfato y el diacilglicerol son segundos mensajeros. Los vasos más afectados son los de la piel, la región esplénica y los riñones; la constricción en la vasculatura del encéfalo y el músculo esquelético es menor. La angiotensina II no causa efectos directos importantes en el corazón, pero debido al aumento de la presión arterial y sistémica, es posible que sí se incremente la carga de trabajo de esta víscera.

Al ser estimulados sus receptores AT_1 , las células de la zona glomerulosa liberan aldosterona. Los receptores AT de la angiotensina situados principalmente en el útero, las células cromafines y varios tejidos fetales, aparentemente no están acoplados a la proteína G.

En algunas partes del mundo se utiliza la angiotensina para elevar la presión arterial, principalmente en forma de un preparado de angiotensinamida (Hypertenson), el cual se administra por inyección intravenosa lenta y con monitoreo continuo de la presión arterial. Dicho preparado sirve para restablecer la tensión arterial cuando la hipotensión no se debe a pérdida de sangre. Un hecho de suma importancia es que los antagonistas del sistema renina-angiotensina son de gran utilidad como antihipertensivos en muchos casos.

3.3.11 Fármacos antihipertensivos ^{6,8,11,12,15,16,24,25,29,30}

Son sustancias utilizadas para el tratamiento de la hipertensión arterial. Actúan sobre diversos mecanismos fisiopatológicos, situados en el sistema nervioso y en el cardiocirculatorio, e influyen sobre el funcionamiento renal y el equilibrio hidroelectrolítico. Pueden actuar también por vía enzimática. Reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Su elección viene dada por las características del paciente y los procesos acompañantes; se pueden asociar dos o más de los hipotensores.

Algunos de estos fármacos son también conocidos como agentes vasodilatadoras, aquellos cuya función principal o directa sea la inducción de vasodilatación sobre el sistema vascular. Los fármacos difieren ampliamente en estructura química, especificidad de acción y aplicación química primaria, Cabe mencionar que hay quienes utilizan como sinónimos la palabras antihipertensivo y vasodilatador pero debe aclararse que existe una clasificación de agentes antihipertensivos entre los cuales figuran los vasodilatadores.

☞ Se clasifican en:

- 1) Diuréticos (clorotiazida, clortalidona, amiloride, espironolactona, furosemida, etc.).
- 2) Betabloqueantes (atenolol, oxprenolol, bisoprolol, etc.).
- 3) Alfabloqueantes (prazosina, doxazosina, etc.).
- 4) Alfabetabloqueantes (labetalol, carvedilol).
- 5) Bloqueadores de los canales del calcio o calcioantagonistas (nifedipino, amlodipino, verapamilo, diltiacen, etc.).
- 6) Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o IECAS (captopril, enalapril, perindopril, quinapril, lisinopril, etc.).
- 7) Antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II (losartan, valsartan, irvesartan).
- 8) Vasodilatadores (hidralazina, minoxidil).
- 9) Simpaticolíticos centrales (clonidina, alfametildopa, guanfacina).

A continuación se explica el mecanismo de acción de los fármacos antihipertensivos IECAS y antagonistas del receptor AT₁ de angiotensina, betabloqueadores y calcioantagonistas, pues son los grupos de antihipertensivos que guardan una posible relación con los fármacos AAINES, como se explicará más adelante.

3.3.12 Bloqueadores del receptor AT₁ de angiotensina II ^{11,21,22,24,26}

La *saralasin* es un análogo de la angiotensina y fue el primer bloqueador de receptores de angiotensina II que tuvo eficacia clínica; sin embargo Se descubrió su acción agonista parcial lo que ocasionaba aumentos transitorios en la presión arterial. Otras desventajas consisten en que su vida media es corta y no produce efecto cuando se administra por vía oral.



Las tres indicaciones principales de los agentes vasodilatadores son:
***Angina de pecho**
***Hipertensión**
***Insuficiencia cardíaca.**

El losartan es un derivado no peptídico del imidazol obtenido hace poco tiempo; bloquea los receptores AT₁ y se han realizado pruebas con él para tratamiento antihipertensivo por vía oral. El objetivo fundamental de todos es inhibir la vasoconstricción y disminuir la hipertrofia del endotelio vascular y no son superiores a los IECA en términos de morbilidad / mortalidad cardiovascular y que, al menos en los pacientes de alto riesgo, el tratamiento combinado no está justificado

3.3.12.1 Subtipos del receptor de angiotensina II: receptores AT₁ Y AT₂^{11,21,22,24,26}

Existe una familia de subtipos del receptor de angiotensina II entre los que se encuentran los receptores AT₁ y AT₂, ambos receptores responden a la angiotensina II, pero son subtipos 1 y 2. Desde el punto de vista fisiológico, el receptor AT₁ es el encargado de todas las principales respuestas de la angiotensina II. Los receptores AT₂ se subdividen a su vez en los subtipos AT_{2a} y AT_{2b} de los cuales el primer subtipo de estos es muy importante en el corazón de los roedores. Los receptores AT₂ pueden tornarse más importantes en ciertas situaciones fisiopatológicas al presentar sobrerregulación durante la hipertrofia y en la insuficiencia cardiaca. Los efectos de la angiotensina II en padecimientos cardiovasculares y en la falla circulatoria se consideran, por lo general adversos, como la estimulación de la contracción, vasoconstricción, hipertrofia de miocitos y antagonismo de la natriuresis. Estos efectos dependen del receptor AT₁.

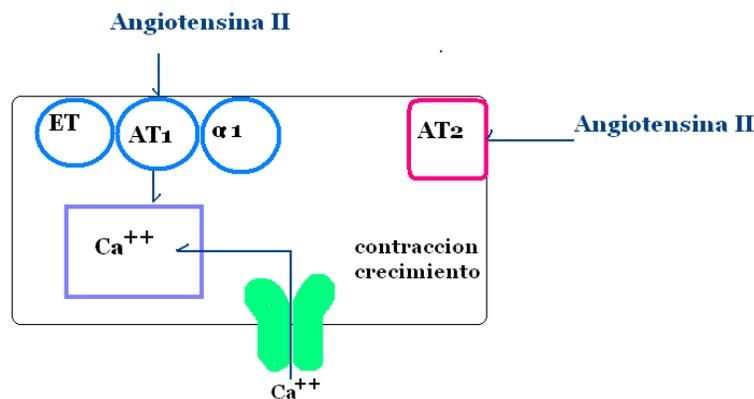


Figura 39. Estimulación del calcio y la unión de angiotensina II a su receptor.(SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

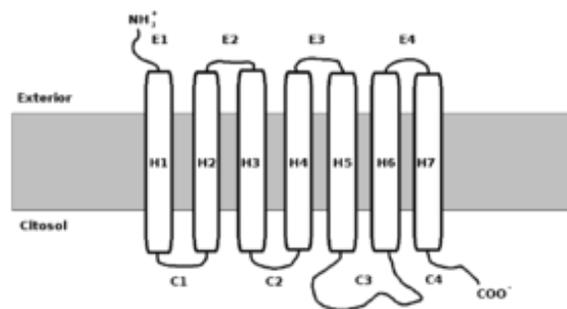


Figura 40. Receptor AT₁ con sus 7 dominios transmembrana.

Receptor AT₁

Está presente en los riñones, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular (arterias y corazón), adipocitos, pulmones y ovarios. Se trata de un receptor de membrana celular con una estructura con siete dominios transmembrana (R7DTM) y que actúa acoplado a proteína G por la vía fosfolipasa C (ver figura 41). La activación de fosfolipasa C conlleva que ésta hidrolice al fosfatidil inositol difosfato (PIP₂) en el interior de la membrana celular, así se liberan dos segundos mensajeros, el IP₂ y el diacilglicerol. Mientras el IP₃ en el citosol estimula el aumento de calcio intracelular (por entrada desde el exterior mediante canales y por liberación desde el retículo sarcoplásmico), el DAG activará las quinasas para que estas a su vez fosforilen a las proteínas contráctiles de las células.

En la capa glomerular de la corteza adrenal, se aumenta la síntesis de aldosterona. Además, la actividad del receptor induce la expresión de varios genes encargados de la síntesis proteica y de ADN, esta vía nuclear sería la responsable del estímulo de proliferación y diferenciación celular observado tras perfusiones de angiotensina II. Por último, la angiotensina II activa a la fosfolipasa A₂, responsable de sintetizar el ácido araquidónico desde fosfatidilcolina, este ácido es el precursor de los eicosanoides.

La consecuencia final del incremento de angiotensina II y su unión al receptor AT₁ es un aumento intracelular de la concentración de calcio y una mayor contractilidad de las fibras citoesqueléticas. Todo ello a nivel cardiovascular aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíaca (inotropía y cronotropía positivas) y aumenta el tono arterio-venoso.

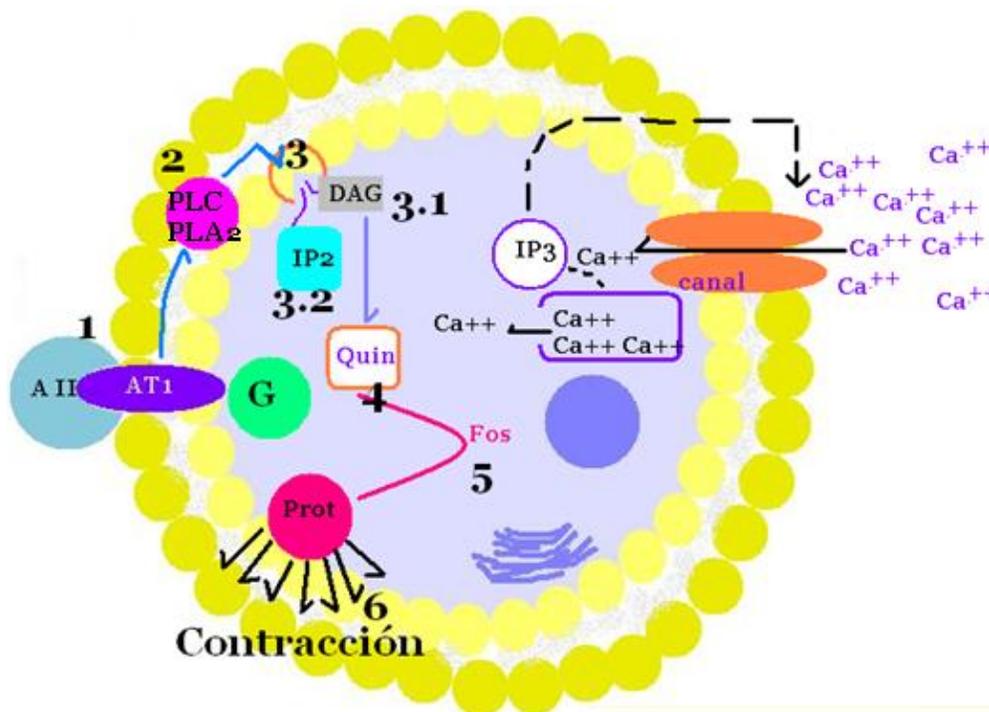


Figura 41. Vías de señalización de la angiotensina II. (SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Figura 41, de forma normal, 1. cuando la angiotensina II se une a su receptor AT₁ en la membrana celular se 2. activa la fosfolipasa (PLC, PLA₂) de manera tal que del fosfolipido membranal libera 3 al IP₃ y (DAG), es importante la movilización del Ca⁺⁺ ejercida por IP₃ que 3.2 estimula la entrada del Ca⁺⁺ a través de canales y promueve la liberación del mismo en el interior de la célula, al 3.1 unirse el DAG con la 4. quinasa (Quin) presente en el citoplasma celular se produce una reacción de 5. fosforilación (Fos) en las proteínas que producirán por dicha reacción el efecto de constricción.

En resumen, las acciones de la angiotensina II a través del receptor AT₁ incluyen:

- ◆ Reabsorción distal de Na⁺ por aumento de aldosterona en la corteza adrenal.
- ◆ Reabsorción proximal de Na⁺.
- ◆ Activación del centro de la sed y síntesis de vasopresina a nivel del SNC.
- ◆ Aumento de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas del Sistema Nervioso Vegetativo Simpático.
- ◆ Vasoconstricción arterial a nivel vascular.
- ◆ Inotropía y cronotropía positivas a nivel cardíaco.
- ◆ Promueve la proliferación y diferenciación celular.
- ◆ Genera ácido araquidónico, precursor de los eicosanoides.



Sustancia

P. Es un neurotransmisor polipeptídico (nonapéptido) que se libera periféricamente por las fibras nerviosas, produciendo vasodilatación y centralmente, en el asta posterior por las fibras nociceptivas, facilitando la transmisión de los impulsos algógenos. También se libera a nivel intestinal, en las glándulas salivales y en otros centros nerviosos.

🌀 Receptor AT₂

La función de estos receptores es aún incierta y podría estar implicada en el desarrollo embrionario y en el control del desarrollo y diferenciación de las estirpes celulares del feto. Se han encontrado receptores AT₂ en riñón, pared vascular, ovarios y corazón.

3.3.12.2 Mecanismo de acción. ^{11,21,22,24,26}

El losartán y su metabolito activo (ácido 5—carboxílico) reducen tanto la presión arterial sistólica como diastólica por bloqueo competitivo de receptores AT₁, en los vasos sanguíneos, con lo que causan vasodilatación. Además, reduce la liberación de aldosterona (lo que ocasiona mayor aumento en la concentración sérica de potasio) mediante bloqueo de los receptores AT, en las células de la zona glomerulosa. Anula el efecto de la angiotensina II exógena administrada al paciente, por catabolismo de la bradicinina ni de la sustancia P, como tampoco la actividad de la enzima convertidora de angiotensina. Su vida media en el plasma es de 1.5 a 2.5 horas, en tanto que la correspondiente a su metabolito activo es de nueve horas.

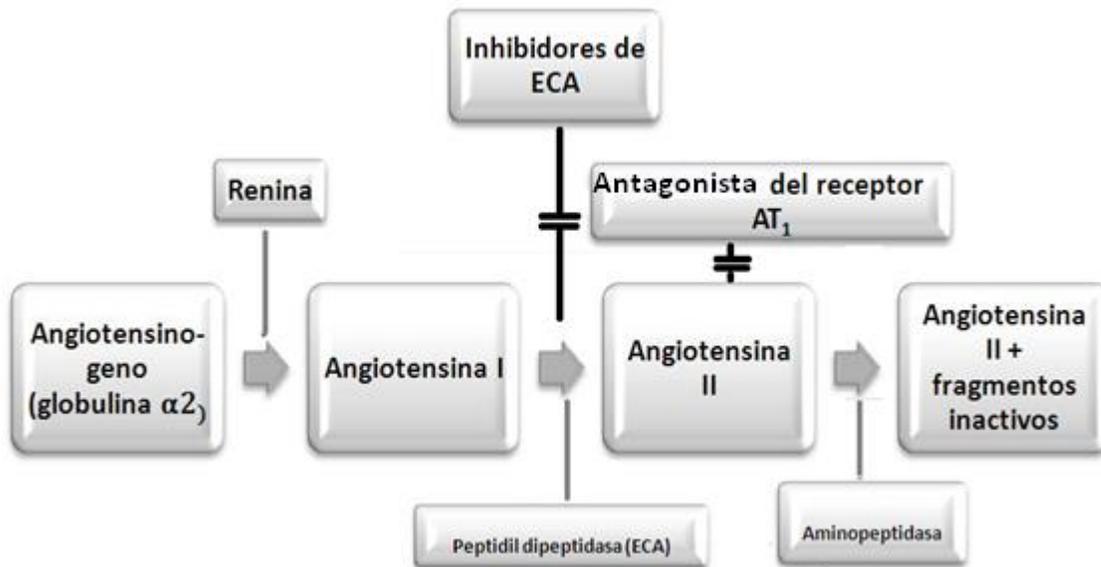


Figura 42. Formación de angiotensina I, II y III y acción farmacológica sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona de los IECAS y antagonistas del receptor AT1 de angiotensina. (Kalant, p. 393)

La figura 42 explica que: Las angiotensinas son péptidos cuya composición de aminoácidos y estructura es conocida, se derivan del angiotensinógeno, el cual es una globulina α_2 plasmática. Este precursor se convierte en el decapeptido angiotensina I por la acción de la enzima renina, que libera el riñón. En el plasma y varios tejidos (glandulares, renales, de vasos sanguíneos, cardiacos, etc.) hay una alta concentración de peptidil dipeptidasa (enzima convertidora de angiotensina ECA) la cual convierte la angiotensina I (inactiva) en el octapeptido angiotensina II, que es la forma biológicamente activa. El péptido circula en la sangre y se cataboliza de nuevo a un heptapéptido (angiotensina III) o a fragmento inactivos.

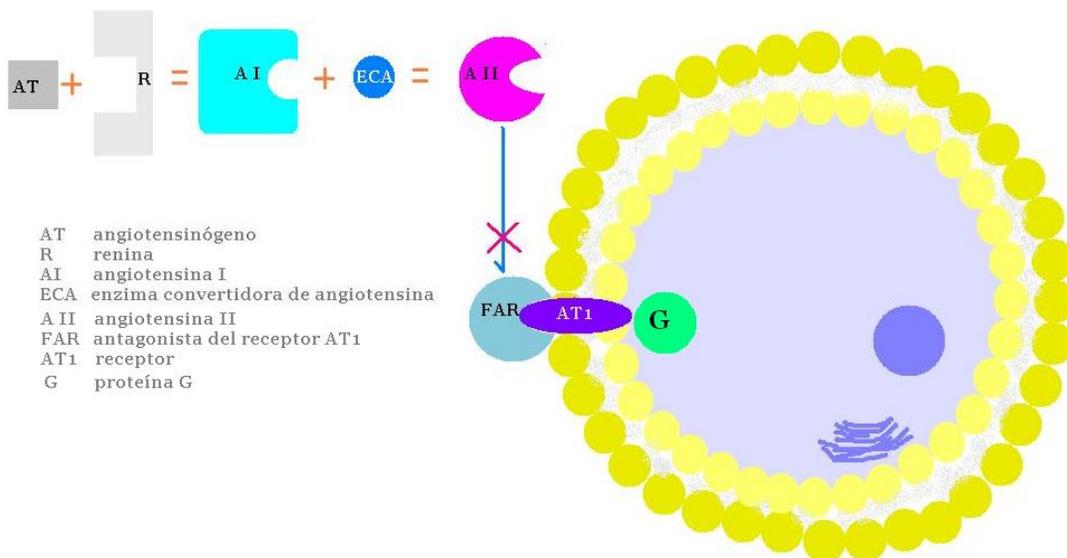


Figura 43. Antagonista del receptor AT1 de angiotensina II.(SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Se aprecia en la figura la ruptura del del angiotensinógeno (AT) provocada por renina (R) para dar origen a la angiotensina I (AI), la conversión de angiotensina I a causa de la ECA produce angiotensina II (AII), pero los fármacos antagonistas del receptor AT₁ (FAR) de angiotensina II actúan sobre dicho receptor en la membrana celular (acoplado a proteína G), lo cual impide que la angiotensina II se una a él y de inicio el proceso de señalización para producir el efecto de constricción típico de la angiotensina II .

3.3.13 ¿Que relación tienen los antagonistas del receptor AT₁ con los fármacos AAINES? 11,21,22,24,26

Entre los pasos de formación y transformación de la angiotensina II es posible frenar con fármacos antihipertensivos la formación del vasoconstrictor. Como lo muestra la figura 43 entre el paso de conversión de angiotensina I a angiotensina II mediada por la ECA, es posible frenar dicho paso al administrar un fármaco IECA, también es posible interferir con la acción de angiotensina II de manera directa si se administran fármacos bloqueadores del receptor AT₁ de angiotensina, aunque está se sigue sintetizando por que el fármaco no inhibe a la enzima; el fármaco utiliza el receptor AT₁ no dejando lugar a que la angiotensina II ocupe dicho receptor, de esta manera el octapéptido no ejerce su efecto (ver figura 43).

Nótese la importancia de que el receptor AT₁ de angiotensina II este acoplado a proteína G ya que como se vio en la sección “formación de segundos mensajeros a nivel celular”, al unirse un agonista con su receptor acoplado a proteína G da inicio a la formación de segundos mensajeros, como lo muestra la figura 44 que esquematiza la unión de angiotensina II con su receptor AT₁, como se explico en la parte II en la “síntesis de prostaglandinas” cuando sucede la unión de un agonista con un receptor incrementa la actividad de la PLC dando inicio a la liberación de ácido araquidónico (Ac.A) del fosfolípido de membrana así como la liberación de IP3 (que incrementa el calcio y su movilización) y DAG que estimula a la proteíninasa C (PQC) para favorecer la fosforilación (Fos) de proteínas (P); estos dos últimos mensajeros secundarios mencionados son los que provocan el fenómeno de contracción provocado por angiotensina II. Aunque es posible que la liberación de acido araquidónico facilite la síntesis de prostaglandinas al unirse con la enzima COX, siendo este caso sucedería como se aprecia en la figura 45.

Existe la posibilidad de que las prostaglandinas sintetizadas sean vasoconstrictoras (como TXA₂) para favorecer el efecto vasoconstrictor de angiotensina II. Sin embargo pueden ser sintetizadas prostaglandinas vasodilatadoras (PGI₂) para ayudar a contrarrestar el efecto constrictor de angiotensina, ya que en un efecto de automodulación del organismo, la vasoconstricción que va relacionada directamente con el sistema renina – angiotensina- aldosterona que en un inicio se origina, subsecuentemente el organismo comenzará a tratar de contrarrestar ese efecto mediante la síntesis de sustancias que brinden un efecto depresor (aunque no sean suficientes para lograr el objetivo y muy posiblemente no sea detectada su acción).

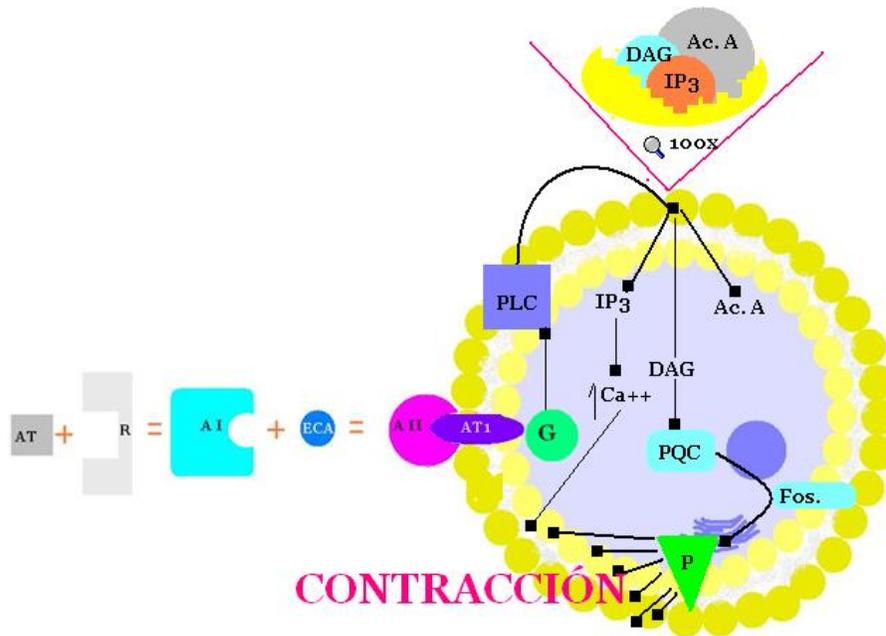


Figura 44. Contracción producida por la unión de angiotensina II con su receptor AT₁.(SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Se aprecia que al unirse angiotensina II con su receptor AT₁ acoplado a proteína G se estimula la PLC que libera IP₃, DAG y ARA, siendo el IP₃ el que incrementa la movilización de Ca²⁺ y DAG que actúa mediante la estimulación de quinasas para fosforilar proteínas y así ambos causar vasoconstricción.

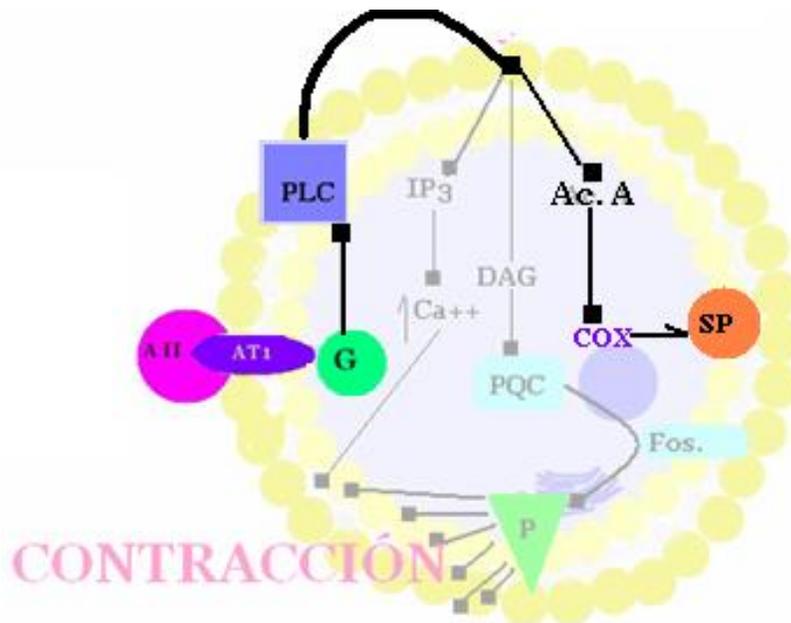


Figura 45. Síntesis de prostaglandinas a partir de la unión de angiotensina II con su receptor AT₁. (AII, angiotensina II; G, proteína G; PLC, fosfolipasa C; Ac. A, ácido araquidónico; COX, ciclooxigenasa; SP, sintetasa de prostaglandinas).(SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Si se está administrando un fármaco antagonista del receptor AT_1 y un fármaco AAINES entonces hay inhibición de la COX con lo cual no hay síntesis de prostaglandinas. Analicemos los posibles sucesos:

- ⊗ Durante la acción de la angiotensina II sobre el receptor AT_1 , la movilización del calcio ejercida junto con la actividad de la fosfolipasa C (PLC) se de origen a:
 - ✓ Prostaglandinas vasoconstrictoras como el tromboxano que ayuden al efecto constrictor de la angiotensina o a la formación de prostaglandinas vasodilatadoras para contrarrestar el efecto constrictor de la angiotensina II como producto de la automodulación del organismo (para lo cual transcurre tiempo en efectuarse)
- ⊗ Durante el efecto inhibitor del receptor AT_1 , no incrementa la actividad de la PLC, pero el calcio movilizado por la unión del fármaco al receptor aumenta la actividad de PLA_2 o PLC por la movilización del calcio, dando origen a:
 - ✓ Prostaglandinas vasodilatadoras como PGI_2 que ayuden a incrementar al fármaco el efecto vasodilatador o a la formación de prostaglandinas y tromboxanos vasoconstrictores por automodulación para contrarrestar el efecto de la vasodilatación
- ⊗ Durante la administración de un antagonista del receptor AT_1 y de un fármaco AAINES, no hay formación de prostaglandinas vasodilatadoras que ayuden al fármaco antihipertensivo a incrementar su efecto, inclusive podría verse reducido ya que si durante la administración del antagonista AT_1 hay producción de vasodilatadores de manera natural eso potencia el efecto vasodilatador celular, de lo contrario si se inhiben estas sustancias vasodilatadoras con el inhibidor de COX, causa la reducción el efecto vasodilatador del fármaco inhibitor al no permitir la ayuda de los autacoides vasodilatadores.

Esta última posibilidad, es la más acertada, pues es muy importante mencionar que si bien la activación del calcio intracelular activa a la eNOS para formar NO aunque su efecto no sería lo suficientemente significativo.¹⁷ Además si se administra un AAINES, la bradicinina a pesar de activar a la fosfolipasa para estimular la síntesis del vasodilatador PGI_2 , esta última no se lograría por lo tanto tampoco habría efecto vasodilatador adicional que contribuya al efecto del fármaco inhibitor del receptor AT_1 con lo cual, este ultimo puede verse disminuido.

La ocupación del receptor AT_1 por parte un antagonista provoca también la disminución del efecto de la angiotensina II, la primera sustancia fue el losartán. Para este grupo denominado de los sartanos se desarrollaron rapidamente sustancias derivadas. Entre ellas deben mencionarse el candesartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

Los efectos principales y adversos de este grupo de fármacos se parecen a los de los IECA, si bien no desencadenan tos, dado que no se ve afectada la degradación de cininas. En nuestro país se administran de forma muy común este tipo de antihipertensivos con algún fármaco AAINÉ, que generalmente será ASA, acetaminofén, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno y piroxicam, principalmente.

3.3.14 Inhibidores de la ECA (IECAS)^{6,12,15,21,22,24,26}

El desarrollo de inhibidores de la ECA se llevo a cabo durante una búsqueda sistemática de inhibidores de las cininasas, que desdoblan las cininas (como la bradicinina y la calidina) y convierten la angiotensina I en angiotensina II.

Los inhibidores de la ECA se clasifican según las características químicas de su ligando, que se fija al ion cinc en el sitio activo de la enzima. Los inhibidores que se utilizan actualmente o que están en las últimas etapas de estudio son:

1. Los compuestos con radical sulfhidrido (alacepril, captopril, moveltipril, zofenopril).
2. Aquellos con carboxilo (benacepril, cilazapril, enalapril, delapril, lisinopril, pentipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril,trandolapril)
3. Los que tienen radical fosforilo (fosinopril y ceronapril).

3.3.14.1 Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{6,12,15,21,22,24,26}

El sistema renina-angiotensina-aldosterona regula la tensión arterial y la homeostasis de Na⁺ y agua del organismo. La renina proviene de las células musculares lisas especializadas de las arteriolas eferentes de los glomérulos renales en el aparato yuxtaglomerular. Los estímulos para la liberación de renina son: la caída de la presión de perfusión renal y la activación de los receptores beta1 de las células yuxtaglomerulares mediada por el sistema simpático.

Cuando la renina es secretada hacia la sangre escinde el decapeptido angiotensina I del angiotensinógeno proveniente del hígado. A partir del angiotensina I la ECA produce angiotensina II que presenta el efecto biológico. La ECA circula en el plasma y se localiza sobre la superficie de las células endoteliales. Es una peptidasa inespecífica que puede escindir dipéptidos C-terminales a partir de diversos péptidos (dipeptidil-carboxipeptidasa). Así, la ECA contribuye a la inactivación de las cininas como la bradicinina.

La angiotensina II puede activar a dos receptores diferentes acoplados a la proteína G, los receptores AT₁ y AT₂. Los efectos más importantes de la angiotensina II sobre el corazón y la circulación están mediados por receptores AT₁.

La angiotensina II aumenta la tensión arterial por diferentes vías: 1) vasoconstricción en el lado arterial y también en el lado venoso del aparato circulatorio; 2) estimulación de la secreción de aldosterona, de manera tal que se incremente la reabsorción renal de NaCl y de agua y así la volemia, y 3) aumento central del tono simpático, estimulación periférica para la liberación de noradrenalina. Las concentraciones permanentemente elevadas de angiotensina II pueden provocar una hipertensión de las células musculares del corazón y de las arterias además de promover la multiplicación del tejido conectivo (fibrosis).²²

Los inhibidores de la ECA, como el captopril y el enalaprilato ocupan el sitio activo de la enzima de manera tal que se inhibe competitivamente la ruptura de la angiotensina I. Están indicados en caso de hipertensión y de insuficiencia crónica del miocardio.

La caída de la presión arterial elevada se fundamenta principalmente en el bloqueo de la formación de angiotensina II. La inhibición de la degradación de las cininas como aquellas que actúan como vasodilatadores, puede contribuir al efecto de los inhibidores de la ECA.

En la insuficiencia del miocardio mejora el rendimiento cardíaco después de la administración de un inhibidor de la ECA, por que disminuye la poscarga cardíaca debida a una disminución de la resistencia periférica. La *estasis sanguínea precárdica* se reduce y también merma la secreción de aldosterona, al igual que el tono de los vasos de capacidad venosa.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona esta activo en casos de pérdida de sal y agua, por ejemplo: como consecuencia de la administración de previa de un diurético, en la insuficiencia y en la estenosis de las arterias renales. En esos casos los inhibidores de la ECA pueden desencadenar una caída brusca de la tensión arterial después del inicio del tratamiento.

La tos seca es un efecto adverso frecuente (>10%). Se considera que es consecuencia de una menor degradación de las cininas en la mucosa bronquial.²⁴ La combinación de los inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio pueden conducir a la hipercalemia. En la mayoría de los casos los IECAS resultan ser muy eficaces y bien tolerados. Entre las sustancias posteriores al enalapril pueden mencionarse: el lisinopril, ramipril, quinapril, fosinopril y el benazepril.



**Estasis
sanguínea:**

***Disminución del
flujo venoso,
bien porque una
vena está
comprimada, o
bien porque hay
un obstáculo
para el vaciado
de la sangre en
la aurícula.***

3.3.14.2 Mecanismo de acción. ^{6,12,15,21,22,24,26}

Actúan competitivamente sobre la enzima convertidora de angiotensina en virtud con su semejanza estructural con los dipéptidos a los que inhibe la ECA.

Esto se demostró mediante el bloqueo de la conversión de angiotensina I, es específica debido a que los inhibidores de la ECA no influyen en la respuesta presora cuando se administran angiotensina II o noradrenalina exógenas.

La ECA también desdobla a las cininas (como la bradicinina) Por lo tanto la inhibición de la enzima ocasiona que se acumulen compuestos que comprobadamente provocan vasodilatación y disminuyen la presión arterial. Algunos de los efectos adversos (bochornos, prurito) pueden atribuirse parcialmente a la acumulación de cininas.

En la figura de abajo se aprecia que el angiotensinógeno presente en el hígado es convertido por la enzima renina (localizada en el riñón) a angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina ECA (en pulmón y riñón) estimula la formación de angiotensina II la cual tendrá efectos de estimulación de la actividad simpática, así como del transporte activo de sodio y potasio y transporte pasivo de agua y oxígeno, además de la estimulación de la liberación de aldosterona por parte de la glándula suprarrenal; vasoconstricción e incremento de la presión arterial y la liberación de la hormona antidiurética que traerá como consecuencia la retención de líquidos.

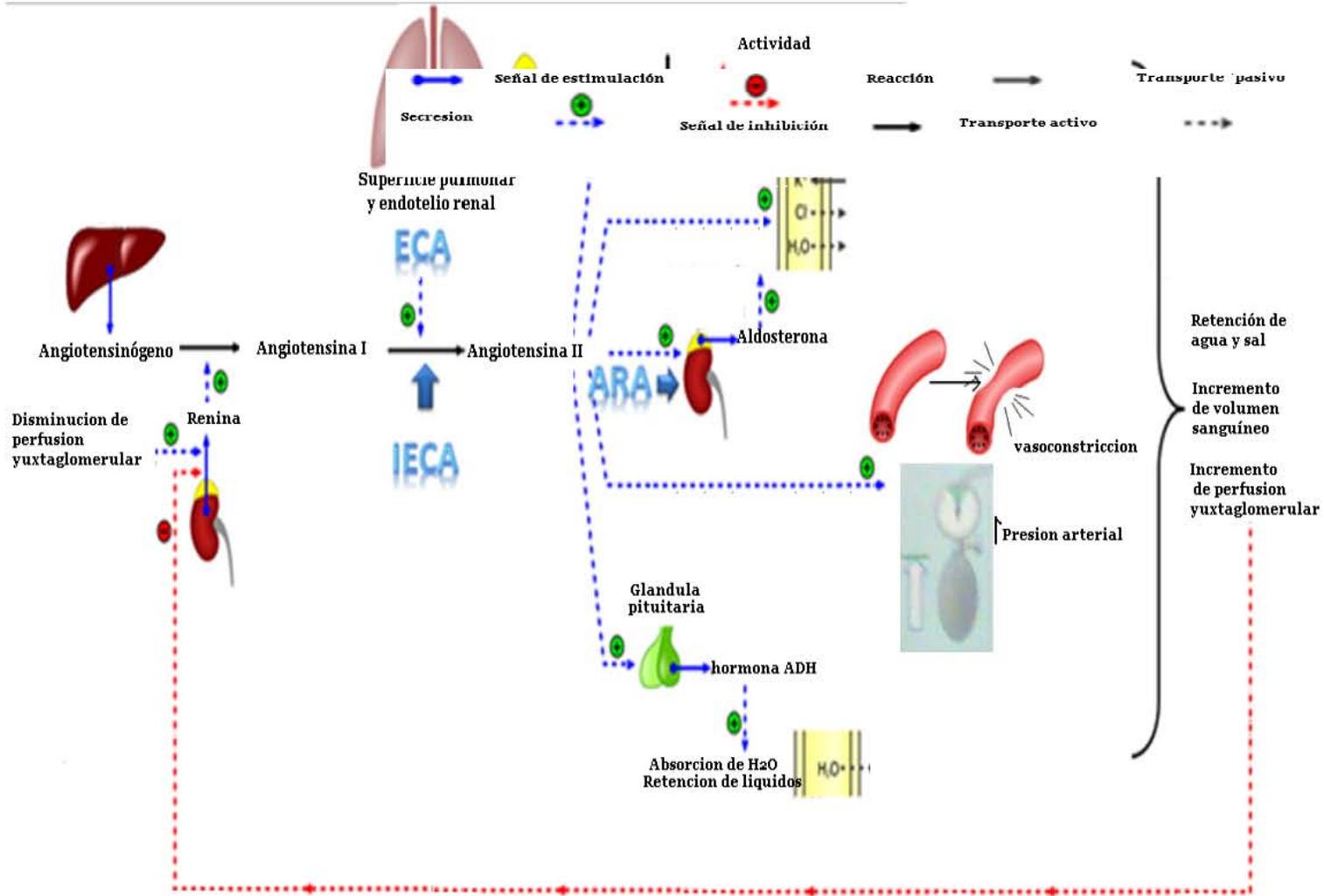


Figura 46. Síntesis de angiotensina II y sus efectos.

3.3.15 ¿Que relacion tienen los inhibidores de la ECA con los fármacos AIINES? ^{6,12,15,21,22,24,26}

Como se mencionó anteriormente la enzima convertidora de angiotensina es igual a la cininasa que desdobla o rompe a la bradicinina, por lo tanto, si se administran inhibidores de la ECA, se detiene la degradación de bradicinina por parte de la ECA (figura 48) por lo que se provoca una acumulación de bradicinina que ejercerá su efecto vasodilatador y protector sobre el sistema vascular. Una vez que la bradicinina se une al receptor B₂ acoplado a proteína G se estimula a PLA₂, la cual libera ácido araquidónico e IP₃. El ácido araquidónico se unirá a la COX para formar el endoperóxido (PGH₂) que será transformado por una sintetasa específica (Sp) llamada sintetasa de prostaciclina en el autacoide prostaciclina PGI₂. Mientras tanto, el IP₃ moviliza el calcio intracelular, el cual activará a la eNOS para formar NO el cual producirá vasorrelajación como se explicó en la figura 37.

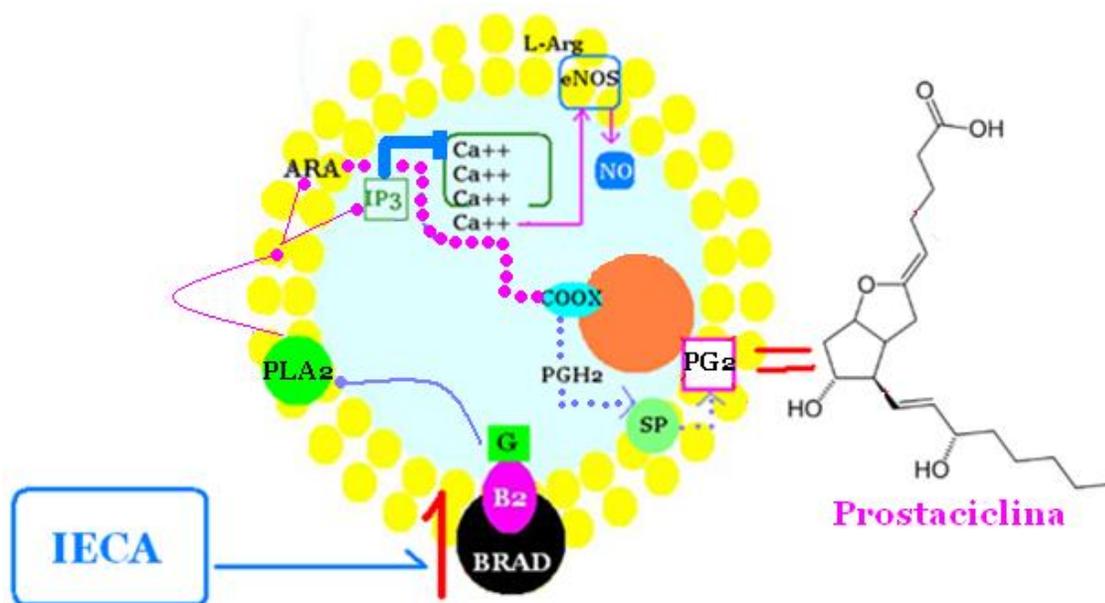


Figura 47. Formación de prostaciclina y liberación de NO inducido por IECAS. (SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Analizando las posibles situaciones que pueden suceder tenemos:

- ☉ Al administrar un IECA se provoca la acumulación de bradicinina, la cual estimula con el movimiento del Ca⁺⁺ intracelular a los vasodilatadores NO y PGI₂, el efecto vasodilatador se incrementa siendo esto una ayuda importante para el antihipertensivo. Sin embargo si se administra un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo: se inhibe a la COX con lo

cual ya no es posible la formación de la PGI₂. Es posible la formación de NO sin embargo la acción vasodilatadora no es lo suficientemente significativa. Por lo tanto al no producirse el efecto sinérgico creado entre el IECA y el NO/PGI₂ a causa de los AAINES, el administrar conjuntamente ambos tipos de fármacos posiblemente provoca la disminución del efecto antihipertensivo.

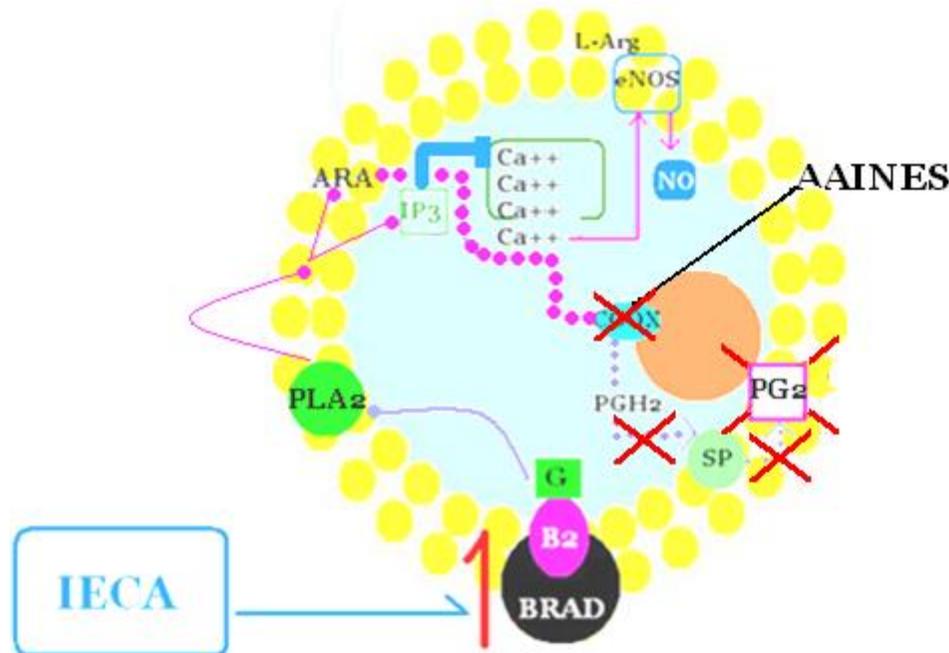


Figura 48. Formación de prostaciclina por IECAS y su inhibición por los AAINES. (SRS, FES-Cuautitlán, 2013)

En esta figura se muestra la acumulación de bradicinina que se une al receptor B₂ acoplado a proteína G que provoca la salida de ácido araquidónico (ARA) para formar PGI₂, pero la intervención de los AAINES interfiere en este proceso al inhibir a la COX.

- Ⓢ Es bien sabido que los AAINES inhiben la liberación de ADP al suprimir la actividad de la COX plaquetaria, impidiendo la formación de endoperóxidos (PGG₂ y PGH₂) y tromboxanos limitando así la agregación plaquetaria a la colágena. Los sitios de acción específicos para estos fármacos (al ejercer un efecto anticoagulante) son en la cascada de coagulación en donde un paso importante es la desactivación de los factores IIa, IXa, Xa, XIa, XIIIa y XIIa.¹⁵
- Ⓢ Como se vio en el apartado 3.3.9.1 “síntesis y metabolismo de cininas” el factor XII activado se une a la precalicreína para formar calicreína, al unirse esta con un cinógeno de alto peso molecular se forma la bradicinina (ver figura 32) siendo así entonces los fármacos AAINES intervienen en el metabolismo de bradicinina, entonces existe la posibilidad de que: aunque el fármaco IECA provoque la acumulación de bradicinina el

fármaco AINE causa la disminución de síntesis de esta cinina. Además los fármacos AAINES inhibe la COX frenando adicionalmente la síntesis de PGI₂.

- Como los AAINES reduce la síntesis de bradicinina, la unión de esta con su receptor disminuye en cantidad entonces baja la estimulación correspondiente que ejerce dicha cinina para la producción de IP₃ activador del Ca⁺⁺ para la subsecuente estimulación de la eNOS para producir NO.
- Como la formación de PGI₂ inducida por IECA se inhibe por el AINE, es posible que haya un efecto de automodulación del organismo que detecte que el IECA trata de inducir una vasodilatación (mediante NO y PGI₂) pero que a su vez la síntesis de bradicinina (reducida por los AAINES) no es suficiente entonces el organismo induciría un incremento en la síntesis de bradicinina a corto plazo para provocar su acumulación y así se logre el objetivo del IECA al producir vasodilatación. Mientras que también es posible que por un lado se induce la acumulación de PGI₂ pero la síntesis de bradicinina esta disminuida, el organismo automodula el efecto y produce vasoconstricción para contrarrestar la estimulación fallida de la vasodilatación entonces incrementaría la actividad de la ADP para producir agregación plaquetaria si fuera el caso.

3.3.16 Betabloqueadores ^{1,11, 20,21,22,24,}

Los betabloqueadores son antagonistas de las acciones endógenas de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, en particular sobre el receptor adrenérgico-β, parte del sistema nervioso simpático.

Existen tres tipos de receptores β, designados como β₁, β₂ y β₃. El receptor β₁ está localizado principalmente en el corazón y los riñones, el β₂ en los pulmones, tracto gastrointestinal, hígado, útero y la vasculatura del músculo liso y músculo cardíaco mientras que el receptor β₃ está localizado en el tejido adiposo.

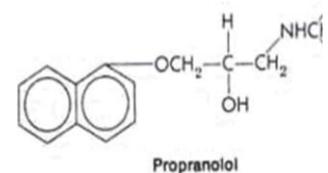
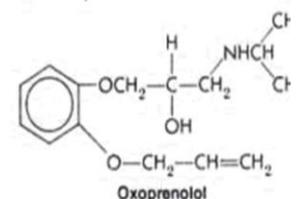
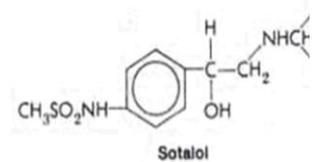
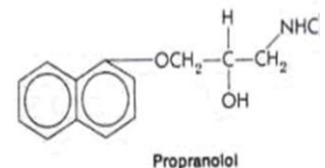
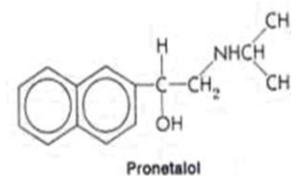
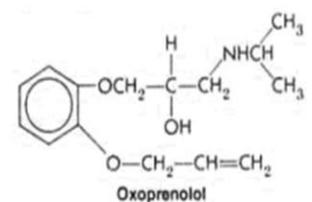
Los betabloqueadores son también llamados agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos o antagonistas beta. La mayoría de los betabloqueadores son antagonistas puros, es decir, la unión del medicamento al receptor no lo activa, aunque algunos son antagonistas



En México los fármacos betabloqueadores mas utilizados por el Sector Salud son el metoprolol, y el propranolol .



Algunos ejemplos de:



parciales, causando activación limitada del receptor, aunque es una activación considerablemente menor que los agonistas completos.

Se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial, la angina de pecho y las arritmias cardiacas y tiene un efecto cardioprotector en pacientes con riesgo ya que propicia la disminución de la recurrencia del infarto de miocardio y la mortalidad súbita postinfarto. El primero de estos agentes fue el propranolol y actualmente se dividen en *no selectivos* (propranolol, nadolol, oxprenolol, etc.) o *-1-cardioselectivos* (metoprolol, atenolol, etc.).

Algunos producen estimulación de receptores (actividad simpaticonimética intrínseca) y, por tanto, producen menos bradicardia o espasmo bronquial. Se diferencian unos de otros en las propiedades farmacológicas, que incluyen la actividad estabilizadora de la membrana, la actividad agonista parcial y la capacidad para penetrar en el sistema nervioso central.

Los mecanismos más plausibles para el efecto hipotensor son la reducción del volumen/minuto, la inhibición de la renina y el efecto sobre los receptores del sistema nervioso central.

3.3.16.1 Subtipos de adrenoreceptores y acciones de las catecolaminas. ^{6,12,15,21,22,24,26}

Los efectos biológicos de la adrenalina y la noradrenalina están mediados por nueve adrenoreceptores diferentes ($\alpha 1A$, D, $\alpha 2A$, B, C, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$). Sin embargo hasta ahora se han tenido importancia terapéutica solamente la subdivisión en receptores ($\alpha 1$, $\alpha 2$, B, $\beta 1$ y $\beta 2$). Los agonistas de los adrenoreceptores pueden utilizarse en diferentes indicaciones.

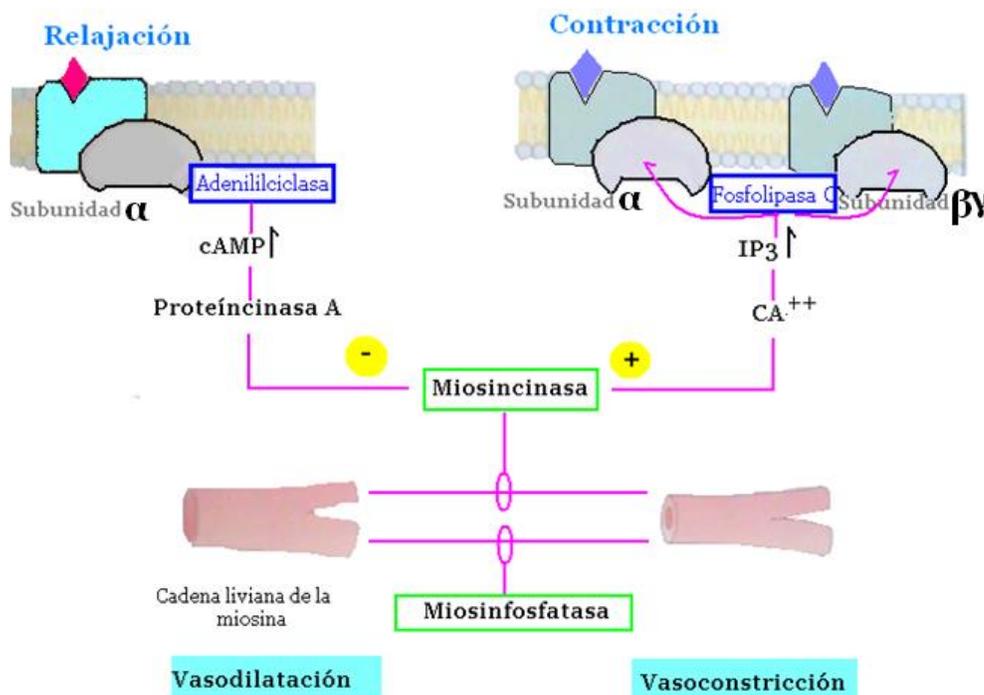


Figura 49. Acción de las catecolaminas sobre los vasos. (HEIN, p. 90)

Los efectos opuestos de la activación de los receptores α y β adrenérgicos en las células musculares lisas se fundamentan en las diferencias en la transducción de señales intracelulares. La estimulación de un receptor α_1 actúa a través de proteínas $G_{q/11}$, que estimula la PLC con la producción subsiguiente del mensajero intracelular IP_3 y el aumento en la liberación intracelular de iones calcio, junto con la proteína calmodulina el Ca^{2+} .

Posibilita la activación de la cinasa de las cadenas livianas de la miosina, que lleva mediante una fosforilación de la proteína contráctil miosina al aumento del tono de la musculatura lisa.

Los receptores α_2 adrenérgicos pueden también desencadenar una contracción de las células musculares lisas, ya que a través de las subunidades $\beta\gamma$ de la proteína G1 activan la fosfolipasa (PLC), ver figura 49 arriba.

El AMP cíclico (cAMP) inhibe la activación de la cinasa de la cadena liviana de la miosina. Los receptores β_2 posibilitan, mediante una proteína G estimulante (G_s), un aumento de la formación de cAMP. La inhibición consecuente de la cinasa de las cadenas livianas de la miosina produce la relajación de las células musculares lisas. El receptor adrenérgico β_1 y la señal de transducción, localizados en el sarcolema cardiaco, los receptores β_1 son parte del sistema de ciclase de adenilato.

El sistema de la proteína G se une al receptor de la adenilato ciclase (AC) cuando la proteína G adopta la configuración estimulatoria (G_s). Esta acción se interrumpe por la acción de la forma inhibitoria. (G_i), una estimulación que resulta de la de la estimulación muscarinica después de la acción vagal. Cuando se activa, la adenilato cinasa produce AMPcíclico a partir del ATP. El AMP es el segundo mensajero intra “abertura” de los canales de calcio, que favorecen la acción inotrópica positiva y aumenta la receptación del calcio del citosol hacia el retículo sarcoplásmico (lo cual induce el efecto relajante o lusitrópico (aumento en la velocidad de relajación).

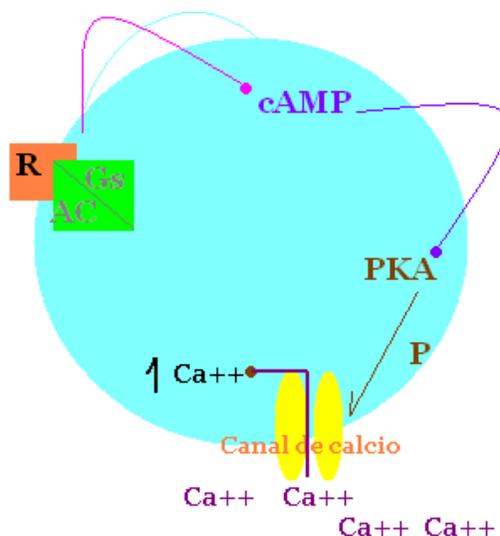


Figura 50. Incremento en la entrada de iones calcio iniciado por receptores adrenérgicos beta.

El receptor adrenérgico beta se encuentra acoplado a la ciclase de adenilato (AC) a través de la proteína G estimuladora activada Gs. Esto tiene como consecuencia la formación de un segundo mensajero, el AMP cíclico (cAMP) que activa a la proteína cinasa A (PKA) para fosforilar (P) el canal del calcio para que aumente la cantidad de iones de calcio entrantes (figura 50), la actividad de la adenilato ciclase puede atenuarse por las subunidades inhibitorias de la proteína G inhibitoria relacionada con Ach, G_i. El AMP cíclico se desdobla mediante fosfodiesterasa (PDE) de manera que los medicamentos inhibitorios de la PDE tienen efecto simpaticomimético. Una hipótesis reciente postula que la estimulación de los receptores β_2 tiene también una vía para emitir señales a través de la proteína G inhibitoria G_i. Mediante la cual modularía los posibles riesgos de una actividad adrenérgica excesiva. Ach, acetilcolina.

3.3.16.2 Diversos efectos del bloqueo de los receptores beta^{12,15,21,22,24,26}

Durante la estimulación de los receptores adrenérgicos beta se observa una actividad de contracción elevada debido a un aumento mayor y más rápido del calcio citosólico, además del incremento del metabolismo del ATP por efecto de la ATP-asa de miosina, de este modo, al incrementarse la velocidad a la que disminuye el calcio citosól se favorece la recaptación de calcio, lo cual acelera la relajación.

Cuando los agonistas adrenérgicos beta interactúan con el receptor beta, se produce un conjunto de cambios mediados por la proteína G que lleva a la activación de la adenilato ciclase y la formación de un segundo mensajero adrenérgico, el AMPc, este último ejerce su efecto a través de la propteincinasa A mediante la cual estimula el metabolismo y la fosforilación de la proteína del canal de calcio, con lo cual aumenta la posibilidad de abertura de dicho canal. Una mayor cantidad de iones Ca⁺⁺ entra a través del canal sarcolémico para liberar más iones Ca²⁺ a partir del retículo sarcoplásmico, de esta manera el calcio citosólico aumenta y activa más aun la troponina C.

☉ Sobreregulación del receptor.

Cuando los receptores beta están suprimidos en forma crónica, como ocurre durante el tratamiento prolongado con bloqueadores beta, el número de receptores de este tipo aumenta. De cualquier modo, existe una disminución de la respuesta general a la estimulación adrenérgica beta debido a que los receptores se hayan ocupados por la acción del bloqueador beta. Si este último se interrumpe en forma brusca, el incremento de la densidad de los receptores puede desencadenar una hiperactividad adrenérgica fisiológica y sucesos isquémicos (síndrome de supresión).²⁴

☉ Efectos sobre la circulación sistémica

Los efectos mencionados explican por qué los bloqueadores beta son antianginosos, como era de esperarse por quienes los desarrollaron por primera vez. Sus efectos antihipertensivos todavía no se entienden del todo.

En ausencia de efectos vasodilatadores periféricos de algunos bloqueadores β , estos medicamentos reducen en forma inicial el gasto cardíaco en reposo en alrededor un 20% con un aumento compensatorio reflejo de la resistencia vascular periférica.- Por lo tanto, tras las primeras 24 horas de tratamiento la presión arterial se mantiene estable. La resistencia periférica comienza a caer después de uno a dos días y la presión auricular desciende. El mecanismo por el cual tiene lugar este proceso hipotensor se desconoce, pero quizá se deba a los siguientes factores:

- a) inhibición de los receptores beta en las terminales nerviosas que facilitan la liberación de noradrenalina (receptores beta de preunión)
- b) efectos a nivel del sistema nervioso central con disminución del flujo externo adrenérgico
- c) reducción de la actividad del sistema renina angiotensina-aldosterona, dado que los receptores beta estimulan la liberación de renina.

Todos los bloqueadores beta atenúan los niveles de renina en la circulación, lo cual quizá explique en parte el beneficio en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

3.3.16.3 Betabloqueadores para la hipertensión^{15,21,22}

Los bloqueadores beta son junto con los diuréticos, los medicamentos recomendados de posible primera elección en caso de hipertensión, aunque los bloqueadores β sólo disminuyen la frecuencia del accidente vascular, y la insuficiencia cardíaca congestiva. A diferencia de esto, las bajas dosis de diuréticos también contribuyen a reducir la mortalidad general y la de causas coronarias, así como la incidencia de coronariopatía. En realidad casi siempre es necesario combinar ambos tipos de fármacos. El mecanismo exacto por el cual los bloqueadores beta atenúan la presión arterial aun no está bien definido. Al parecer guarda relación con la caída sostenida del gasto cardíaco y la disminución tardía de la resistencia vascular periférica (después de un incremento inicial. Quizá también intervenga la inhibición de la liberación de renina, en especial cuando se inicia la vasodilatación tardía.¹

3.3.16.4 Mecanismo de acción^{15,21,22}

Se ha observado un incremento del RNA mensajero de genes que codifican la enzima calcio-ATPasa en el retículo sarcoplásmico y los isómeros de miosina de cadena pesada, receptores adrenérgicos 1 y 2, que son los genes que regulan la contractilidad. Como consecuencia del bloqueo de los receptores β_1 del miocardio, existe una disminución de la contractilidad.

Inhibición de la secreción de renina : la activación de los receptores β_2 de aparato yuxtaglomerular produce un aumento de la liberación de renina, efecto que es inhibido por los agentes bloqueadores β adrenérgicos. Bloquean los receptores β_2 presinápticos. Estos receptores, facilitan la liberación de las catecolaminas al ser activados formando parte de un sistema de autorregulación de la liberación de los neurotransmisores. El bloqueo de los receptores β presinápticos, induciría una

menor liberación de noradrenalina y un cierto efecto simpaticolítico. Este mecanismo que explicaría, al menos parcialmente la acción antihipertensiva de los betabloqueadores, aún está en evaluación.²⁴ Mejoran el metabolismo cardíaco (por reducción de la lipólisis y la captación de ácidos grasos, que aumentan el consumo de O₂) y aumentan el consumo de glucosa y lactato por el miocardio.

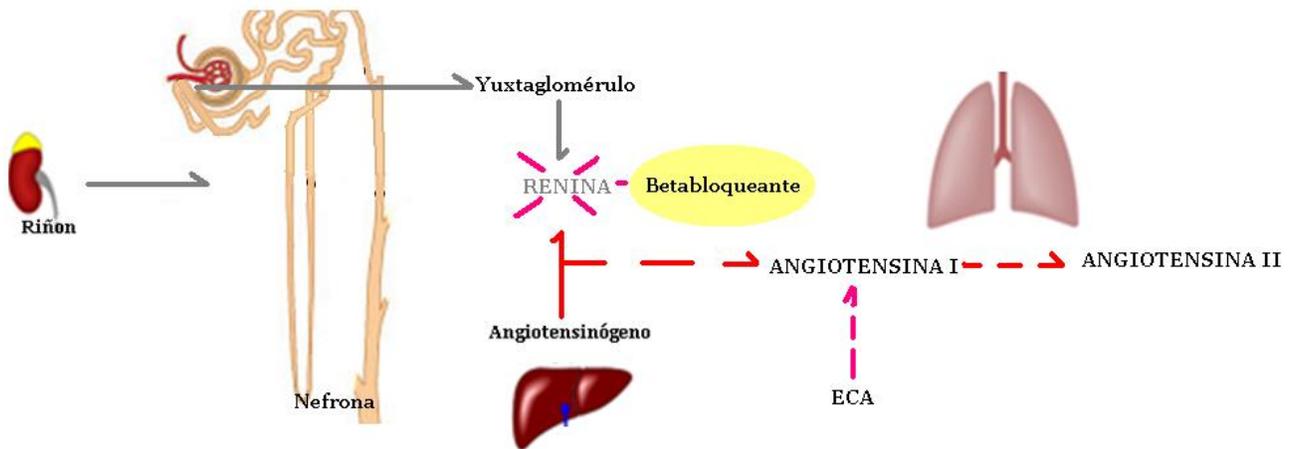


Figura 51. Efecto de los betabloqueadores en el sistema renina – angiotensina – aldosterona.(SRS, FES-Cuautitlán, 2013).

Se aprecia en la figura que los fármacos betabloqueadores actúan impidiendo la unión entre la renina y el angiotensinógeno pues actúan sobre el receptor de la renina, por lo tanto la formación de la angiotensina I, por ello al no formarse no hay unión con la ECA ni formación de angiotensina II.

3.3.17 ¿Que posible relación tienen los fármacos β bloqueadores con los fármacos AAINES?

1,11, 20,21,22,24,

Es importante mencionar que no hay información documentada que compruebe la integración de conceptos de los párrafos anteriores, sin embargo se plantea la posibilidad que alguna de dichas propuestas pueda suceder lo cual resulta pertinente e interesante de comprobar de manera experimental.

Los β bloqueadores también inhiben la agregación plaquetaria y reducen el aumento de la viscosidad sanguínea, como ya se vio en el apartado 3.2.11 hay fármacos AAINES (principalmente el ASA) que tienen una actividad antiagregante plaquetaria, si ambos grupos de fármacos se

administran juntos entonces este efecto sanguíneo se ve aumentado a grado tal que podría adelgazar la sangre provocando el aumento del tiempo de sangrado lo cual es un problema en caso de hemorragias.

Se ha comprobado que durante el empleo de betabloqueadores la actividad del calcio intracelular incrementa pues se promueve su salida del reservorio en el citoplasma celular con ello se favorece la actividad de la fosfolipasa que libera al ácido araquidónico formando autacoides vasodilatadores como prostaciclina para favorecer el efecto hipotensor de dichos fármacos, no obstante si se administran conjuntamente fármacos AAINEs no hay formación de prostaciclina por lo tanto el efecto favorecedor que obtenía el antihipertensivo de esta sustancia ya no se produce, disminuyendo el efecto vasodepresor del β bloqueador.

Se sabe que entre las acciones de los betabloqueadores la acción estabilizante de las membranas es importante pues incluye la inhibición de la captación de 5-HT (serotonina) por plaquetas.²⁰

Las células cromafines sintetizan y liberan 5-HT a la sangre, donde las plaquetas la captan activamente y más tarde la liberan junto con TXA₂ donde la agregación plaquetaria y la constricción de los vasos sanguíneos cutáneos promueven la hemostasia. Los receptores de 5-HT (5-HT₂) se sitúan en el músculo liso y participa en la vasoconstricción a la que sigue dolor por vasodilatación intensa debida a la liberación de otras sustancias vasoactivas como NO, bradicinina y PGI₂.¹¹ La estimulación de los receptores 5-HT₂ causa excitación al activar a la PLC, así como incremento en la síntesis de IP₃ y DAG.¹⁵

De manera indirecta los betabloqueantes inhiben la captación de la serotonina a las plaquetas, entonces se impide la estimulación de los receptores 5-HT₂ por lo tanto no hay estimulación de la PLC ni formación de IP₃ ni DAG que promueva la formación de tromboxanos y se provoque la vasoconstricción. Es posible que al iniciar la administración de betabloqueantes la formación de autacoides vasodilatadores sea tardada, por el efecto de automodulación del organismo, en donde el fármaco actúa como vasodilatador, en respuesta a esto y para contrarrestar dicho efecto se iniciaría la síntesis de vasoconstrictores de manera inicial. No obstante si se administra de manera conjunta un fármaco AAINE se inhibe la síntesis de autacoides ya sean vasodilatadores o vasoconstrictores. Si el fármaco antihipertensivo inhibe la captación de 5-HT por las plaquetas y el AAINE inhibe la

síntesis de tromboxano entonces el efecto que este segundo grupo de fármacos ejercería sería favorable para el bloqueador beta.



Los canales de calcio son:

3.3.18 Bloqueadores de los canales de calcio o calcioantagonistas. ^{15,17, 22,24}

Durante una excitación eléctrica de la membrana celular musculares lisas cardiacas y de las células musculares lisas circulan distintas corrientes de iones, entre ellas una corriente de calcio que ingresa a la célula. Se denominan antagonistas del calcio a aquellos fármacos que inhiben el flujo de iones Ca^{2+} . Al tiempo que lo afectan lo hacen muy levemente otras corrientes iónicas como por ejemplo el flujo de iones sodio o el flujo de iones potasio.

También se conocen como bloqueantes de la entrada de calcio o bloqueantes de la entrada de calcio. De acuerdo con sus efectos sobre el corazón y los vasos los antagonistas del calcio con aplicación terapéutica se dividen en dos grupos.

Son fármacos que disminuye el calcio intracelular por inhibición de los canales lentos del calcio, produciendo vasodilatación en la musculatura lisa arteriolar. Hay dos grandes tipos de calcioantagonistas:

☉ *Tipo nifedipino* (amlodipino, felodipino, nifedipino, nitrendipino, etc.), que no producen bradicardia ni descenso del gasto cardiaco y provocan una ligera natriuresis. Derivados de la dihidropiridina. Los derivados de la hidropiridina, por ejemplo el nifedipino, son sustancias hidrófobas no cargadas. Provocan principalmente una relajación de la musculatura lisa vascular en el lecho circulatorio arterial. Con las dosis terapéuticas prácticamente no se observan efectos sobre la función

Conjunto de poros de naturaleza proteica, presentes en las membranas celulares, que permiten el paso del calcio al interior de la célula para participar en diferentes procesos intracelulares (contracción muscular, cambios de potencial de la membrana, liberación de neurotransmisores, etc.). Los canales de calcio se clasifican en los tipos L, T, N y P, de acuerdo con su cinética de activación, la especificidad de los iones y la sensibilidad a fármacos y a toxinas.

cardiaca. Desde el punto de vista terapéutico se resalen como antagonistas del calcio vasoselectivos. La tensión arterial desciende como consecuencia de la vasodilatación de los vasos de resistencias. En el corazón disminuye la poscarga y de esta manera la demanda de oxígeno. También se evitan los espasmos de las arterias coronarias. Puede utilizarse formas de liberación lenta del nifedipino en la angina de pecho crónica y en casos de hipertensión esencial. Debido a la intensa taquicardia refleja las preparaciones de nifedipino de liberación rápidas solo deberían utilizarse en casos de hipertensión de urgencia.

☉ *Tipo verapamilo* (verapamilo, diltiazem), que, además de disminuir las resistencias periféricas, producen bradicardia y disminución del gasto cardiaco, y son fármacos alternativos de los betabloqueantes. Se utilizan, fundamentalmente, como hipotensores. A pH fisiológico el verapamilo contiene un átomo de nitrógeno con carga p+ y de esta manera constituye una molécula cationica anfifílica. En el paciente no solo actúa como un inhibidor de la musculatura lisa de los vasos arteriales sino también sobre la musculatura cardiaca. En el corazón la entrada de calcio es importante para la despolarización en el nodo sinusal (formación de un estímulo eléctrico) y en el nodo AV (transmisión del estímulo de las aurículas hacia los ventrículos) así como en el miocardio en actividad para el acoplamiento electromecánico. En consecuencia el verapamilo tiene efectos cronotrópicos negativos, dromotrópicos negativos e inotrópicos negativos. Se indica el verapamilo se utiliza como antiaritmico en las taquiarritmias supraventriculares.

☉ En la fibrilación y el efecto auricular reduce la frecuencia del ventrículo gracias a la inhibición que provoca sobre la transmisión en el nodo AV. También se utiliza para la profilaxis de los ataques de angina de pecho y como antihipertensivo.

3.3.18.1 Mecanismo de acción ^{15,17, 22,24}

Los calcioantagonistas se caracterizan por unirse a un sitio específico en los canales de calcio tipo L los cuales son dominantes en la musculatura lisa vascular y en el corazón. El bloqueo que se hace a los canales opera desde el lado interno de la membrana, y es más eficaz cuando la membrana se encuentra en estado de despolarización (ver figura 52).

La selectividad vascular y tisular expresada como la afinidad vascular frente a la acción miocárdica, es una de las características farmacoclinicas más interesantes que distinguen los diferentes calcioantagonistas entre sí.

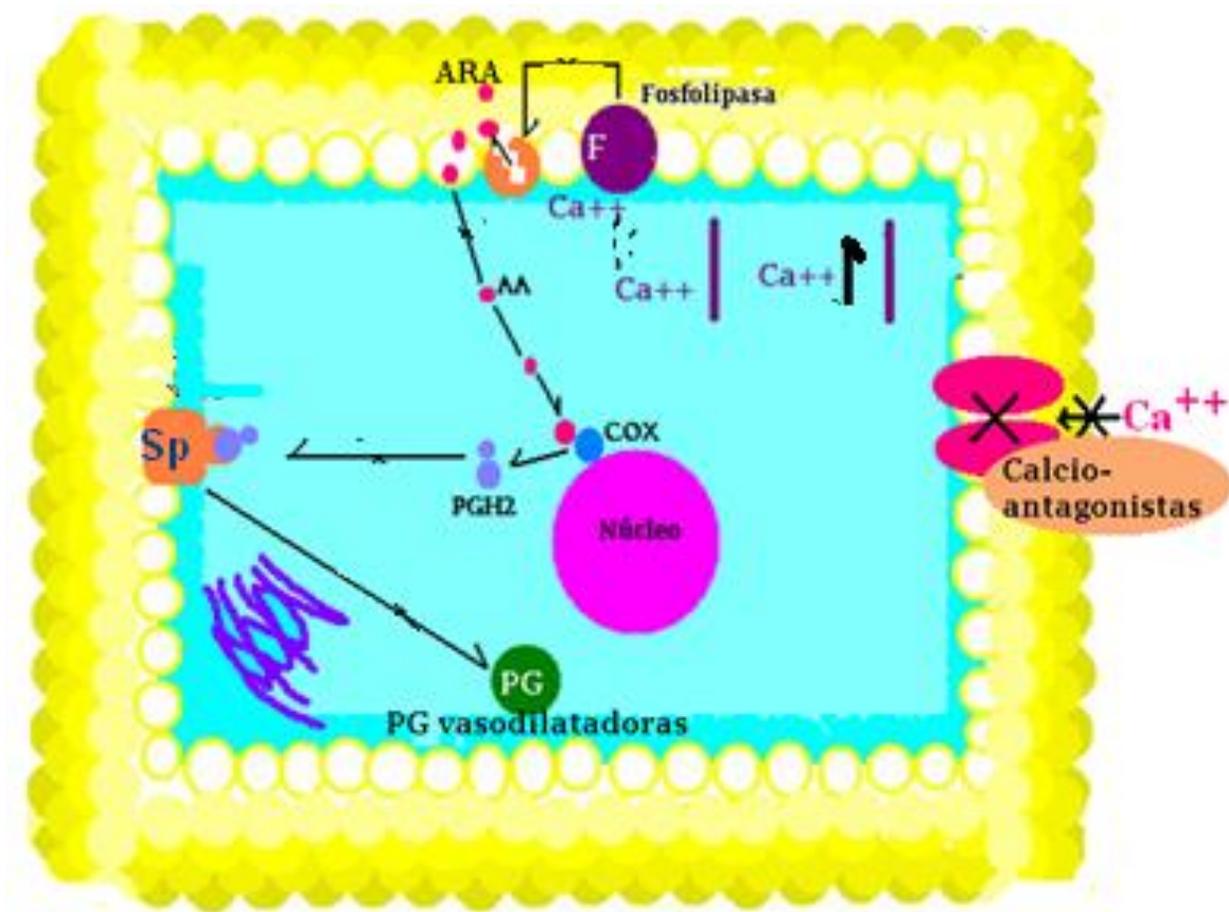


Figura 52. Mecanismo de acción de los antagonistas del calcio.

En la figura de arriba (fig. 52) se propone que al cerrarse los canales tipo L que reducen la entrada de iones Ca^{++} en el citoplasma se incrementa la movilización del calcio existente ahí lo cual puede ser a través de la liberación de IP_3 para lo cual es necesario romper el fosfolípido liberándose a su vez ácido araquidónico y DAG siendo posible la formación de prostaglandinas.

Los canales de tipo L son más comunes en el músculo liso y cardíaco. Los bloqueadores del canal de calcio relajan las células del músculo liso.

Otros efectos:

- ⊗ Posible efecto inhibitor de la placa de ateroma a través de la inhibición del Ca_{++} como segundo mensajero.
- ⊗ Reducen la presión arterial por relajación de la musculatura lisa vascular a nivel coronario, periférico y pulmonar. No tienen acción sobre el lecho venoso.
- ⊗ Aumento del flujo plasmático renal con incremento de la diuresis y natriuresis.

Los efectos principales de los bloqueadores del canal del calcio consisten en inducir vasodilatación y disminuir la resistencia periférica. Son algunos de los fármacos más empleados para la hipertensión y la angina.

Son un grupo heterogéneo de medicamentos que puede clasificarse desde el punto de vista químico en dihidropiridinas (DHP) y en agentes distintos a las DPH, sus propiedades farmacocinéticas comunes incluyen la inhibición selectiva de la abertura del canal L en el músculo liso vascular y el miocardio.

Las diferencias entre las DHP y los medicamentos que no lo son se reflejan en la presencia de diversos sitios de unión a los poros del canal de calcio y en la mayor selectividad vascular de los fármacos de del primer tipo.²⁴ Además medicamentos distintos de las DHP se conocen a menudo como *inhibidores del trabajo cardiaco* debido a que suprimen la actividad de los nodos (motivo por el cual se prescriben en ciertas arritmias ventriculares) y tienden a reducir la frecuencia cardiaca. Entre estos últimos agentes, el verapamil y el diltiacem tienen un perfil de acción mas parecido al de los bloqueadores beta por lo que se estudian antes que los fármacos del tipo DHP. Existe un tercer en el que se encuentra el bepridil, un antagonista del calcio no selectivo.

3.3.18.2 Propiedades farmacológicas.^{15,17, 22,24}

Canales de calcio: tipos L y T.

La característica más notoria de todos los antagonistas del calcio es su capacidad para inhibir en forma selectiva el flujo hacia el interior de la célula de los iones de calcio cargados, cuando el canal d4 calcio se torna permeable o se abre.

Antes se utilizaba el término canal lento, pero en la actualidad se sabe que el flujo de calcio ocurre mucho más rápido de lo que se creía y que hay cuando menos dos tipos de canales del calcio: el L y el T.

El canal de calcio convencional, ahora bien establecido es denominado canal L, que bloquean los antagonistas del calcio y cuya función aumenta como reacción a la actividad de las catecolaminas.

La función del canal L es permitir la entrada de cantidades significativas de iones calcio, que son necesarias para el inicio de la contracción mediante la liberación de calcio inducida por el mismo ion proveniente del retículo sarcoplásmico. El canal del tipo T se abre cuando el potencial de acción negativo es más negativo que el de tipo L y quizá tenga un papel primordial en el inicio de la despolarización de los senos y el tejido del nodo AV. También tiene una sobrerregulación relativa en el miocardio insuficiente. Un bloqueo específico del canal T, el nifedipil, se retiró del mercado cuando se reconoció que ocasionaba un gran número de efectos adversos por interacciones hepáticas.

☉ *Mecanismo celular: bloqueadores beta y bloqueadores del canal de calcio.*

Los dos ejercen un efecto inotrópico negativo, aunque solo los bloqueadores del canal de calcio bloquean la entrada del calcio a través de su canal en el músculo liso y el miocardio, de manera que se dispone de menor cantidad del ion para el sistema de contracción. Esto causa vasodilatación y un efecto inotrópico negativo, que en el caso del bloqueador de canal de calcio del tipo DHP casi siempre es moderado por los efectos de descarga de la vasodilatación periférica. Los betabloqueadores poseen efectos contrarios en el músculo liso y el miocardio. Aunque favorecen la contracción del músculo liso, los betabloqueadores impiden la contracción del miocardio.²⁴

3.3.19 ¿Que relación tienen los fármacos calcioantagonistas y los AAINES?^{15,17, 22,24}

No hay evidencia documentada que compruebe la interacción de los AAINES con calcioantagonistas, sin embargo durante la recopilación e integración de la presente investigación se argumentan los posibles casos que podrían suceder.

Las sustancias vasodilatadoras son sintetizadas o estimuladas por la movilización del calcio, ya sea por la unión de un agonista con su receptora (acoplado o no a proteína G) o mediante IP_3 activando a su vez a las PLA_2 y PLC para producir PGI_2 . Entre los dos grupos de fármacos parece indicar que la administración conjunta de fármacos AAINES con antihipertensivos de este grupo tiene un efecto desfavorable al inhibir al péptido vasodilatador prostaglandinico PGI_2 , que contribuye al efecto vasodepresor de los calcioantagonistas por lo tanto el efecto disminuye.

Como se explicó en la figura 52 es posible la producción de proteínas vasodilatadoras (PGI_2) que correspondan a la vasodilatación sobre músculo liso producida durante la administración de los calcioantagonistas, pero posiblemente si se administra alguno de los fármacos AAINES que inhiban a COX no se formaría PGI_2 , de hecho aunque exista la posibilidad de que en un efecto de automodulación del organismo en respuesta a la administración del calcioantagonista y en vez de la vasodilatación se incrementara la vasoconstricción posiblemente la producción de TX favorecería este efecto, de igual modo al administrar conjuntamente un AAINE tampoco habría formación de estos vasoconstrictores.

4. CONCLUSIONES

1. Se revisó e integró la información referente al sistema de vascularización normal así como lo pertinente a la regulación normal de la tensión arterial, logrando la clara explicación de conceptos encontrados en dicho apartado con la finalidad de dar a conocer las funciones normales del sistema vascular.
2. Se lograron explicar los orígenes y características de distintas enfermedades y trastornos vasculares logrando introducir el desarrollo de los sucesos dados en la hipertensión arterial.
3. Se explicaron los puntos referentes a los mediadores de la inflamación con la finalidad de explicar la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados productores de autacoides, así como sus tipos y funciones.

4. Se lograron explicar las rutas del metabolismo del ácido araquidónico siendo así posible explicar y ejemplificar con figuras la biosíntesis de PG y TX marcando la importancia de la enzima ciclooxigenasa (COX 1 y COX 2).
5. Se integró la información referente a la biosíntesis de PG y TX así como sus efectos en el organismo, usos y preparados con la finalidad logrando explicar la formación e importancia de los segundos mensajeros que intervienen en la formación y efectos de dichos autacoides.
6. Se logró la información sobre fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AAINES) inhibidores de COX 1 y COX 2 para explicar sus tipos, mecanismos de acción y usos, además se explicó de manera clara el mecanismo de acción de estos fármacos.
7. Se explicaron los efectos de las sustancias con actividad vasoactiva en el organismo mediados por la formación de segundos mensajeros para lograr su actividad vasoconstrictora o vasodilatadora.
8. Se explicó la actividad conjunta de bradicinina con óxido nítrico y PGI₂ logrando explicar sus efectos en el organismo y la importancia de los mismos sobre el sistema vascular.
9. Se explicaron las funciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona relacionando lo visto en vascularización normal marcando los puntos de importancia involucrados en la regulación de la tensión arterial así como la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).
10. Se explicó y analizó lo relacionado a la angiotensina II refiriéndose más hacia su formación y acción en el organismo al unirse con el receptor AT₁.
11. Se explicaron los tipos, mecanismos de acción, usos y efectos de los fármacos antihipertensivos siendo posible la localización de puntos clave que permitieron relacionar a este grupo de fármacos con los AAINES.

12. Se integró la información sobre el mecanismo de acción de los fármacos AAINES inhibidores de COX 1 y COX 2 con los mecanismos de acción de los fármacos antihipertensivos, determinándose posibles interacciones entre los grupos de antihipertensivos siguientes: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor AT₁ de angiotensina II, mientras que además se propone una posible relación de los AAINES con los antihipertensivos de los grupos : betabloqueadores y calcioantagonistas resaltando que solo se trata de efectos posibles que no han sido comprobados ni documentados actualmente.
13. Los fármacos AAINES pueden interferir reduciendo el efecto antihipertensivo de los IECAS (que incrementan la actividad de bradicinina la cual actúa mediante la acumulación de PGI₂ y NO) debido a que el inhibidor de la COX no permite la síntesis de PGI₂ impidiendo que esta sustancia ayude a proteger el endotelio vascular y colabore con el efecto vasodilatador, dejando estos dos últimos al NO el cual será insuficiente.
14. Los antagonistas del receptor AT₁ se unen al receptor acoplado a proteína G y se estimula la formación de los segundos mensajeros IP₃ y DAG además del incremento en la actividad de la PLA₂ que libera al ARA que al unirse a la COX propicia la formación de PGI₂ para que colabore al efecto vasodilatador del antihipertensivo; si se administran inhibidores de la COX la formación de dicha PG no es posible y el efecto de sinergia que se provoca al administrar solo el antihipertensivo no es posible si se administran conjuntamente AAINES.
15. Existe la posibilidad de que los fármacos betabloqueadores reduzcan su efecto vasodilatador si se administran AAINES conjuntamente debido a que el antihipertensivo incrementa la actividad del Ca²⁺ intracelular favoreciendo la actividad de la PLC que liberara IP₃, DAG y ARA formando autacoides vasodilatadores como PGI₂ para favorecer el efecto hipotensor, se propone que durante la administración conjunta de fármacos AAINES no hay formación de PGI₂ por lo tanto el efecto favorecedor que obtenía el antihipertensivo de esta sustancia ya no se produce, disminuyendo el efecto vasodepresor del betabloqueador.

16. Se propone que los fármacos antihipertensivos del grupo de los calcioantagonistas pueden verse afectados por la administración de AAINES debido a que los calcioantagonistas incrementan la movilización intracelular del Ca^{2+} y por tanto la liberación de IP_3 , DAG y ARA por la acción de PLC, siendo posible la formación de PGI_2 que podría colaborar al efecto vasodilatador del antihipertensivo pero al administrar un inhibidor de la COX no hay formación de la PG y por tanto no existiría efecto sinérgico.

5. REFERENCIAS

1	Aspirate J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone converting recet onset atrial fibrillation. Results of the randomized, double blind, controlled study. <i>Joint National Committee Eur Heart J</i> 1997; 18:1649-1654 (Estados unidos)
2	Clark-Broter-Johnson. 1991. <i>Farmacología; Clínica de Goth</i> , 12ª ed. México: PANAMERICANA
3	Cotran, et. All., <i>Patología estructural y funcional</i> , 6ª ed. McGRAW.HILL INTERMAMERICANA.Mexico, 2003.
4	Dawson. J., 2001. <i>Lo Esencial de Farmacología</i> , 2ª ed. Madrid: ELSEVIER.
5	<i>Diccionario MOSBY, medicina, enfermería y ciencias de la salud</i> . Volumen I y II, 6ª ed. ELSEVIER SCIENCE
6	Drucker, R., 2005. <i>Fisiología Médica</i> . México: MANUAL MODERNO
7	Enciclopedia Médica del hogar, 1984. Barcelona: Argos – Vergara
8	Espasa Calpe, 2004. <i>Diccionario de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra</i> , España. Todos los derechos reservados.
9	Florez, 2003. <i>Farmacología Humana</i> . México: MASSON.
10	Ganong, W., 2006. <i>Fisiología Médica</i> , 20ª ed. México: MANUAL MODERNO.
11	GOODMAN & GILMAN, 1978. <i>Bases Farmacológicas de la Terapéutica</i> , 5ª ed. México: INTERAMERICANA.
12	Goth, A., 1970. <i>Medical pharmacology, principles and concepts</i> . 5ª ed. California: EV MOSBY COMPANY.

13	Guyton, A., 1984. Tratado de fisiología médica, 6ª ed. México: INTERAMERICANA.
14	Houssay, B. 1980. <i>Fisiología Humana</i> 5ª ed. Argentina: El ATENEO PANAMERICANA.
15	Kalant, H., 2002. <i>Principios de Farmacología Médica</i> , 6ª ed. México : OXFORD ÚNIVERSITY PRESS.
16	Kapzung, B., 2002. <i>Farmacología básica y clínica</i> , 8ª ed. México: MANUAL MODERNO
17	Katsuya Hirano, Namie Nomoto, Mayumi Hirano, Fumi Momota, Akiko Hanada, and Hideo Kanaide. <i>Division of Molecular Cardiology, Research Institute of Angiocardiology, Graduate School of Medical Sciences (K.H., N.N.) Kyushu University, Fukuoka, Japan pag p. 668- 678. THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS</i> Vol. 322, No. 2 . 2007 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics “Distinct Ca ²⁺ Requirement for NO Production between Proteinase-Activated Receptor 1 and 4 (PAR1 and PAR4) in Vascular Endothelial Cells” .
18	Michael, R., 2005. <i>Histología Texto y atlas color con biología celular y molecular</i> , 4ª ed. Madrid: PANAMERICANA.
19	Montgomery REX Bioquímica, casos y texto 5ed Ed.- mosby-wolff publishing 1991 madrid
20	Lemmer, B;Wiethold, G. Human blood platelets as cellular models for investigation of membrane active drugs: beta-adrenergic blockin agents. <i>Naunyn-Schmiedebergs Archs Pharmac.</i> 1992, 299-313.
21	Litter, M., 1984. <i>Compendio de Farmacología</i> . 3ª ed. Argentina: EL ATENEO.
22	Lullmann, Mohr, Hein. <i>Farmacología, texto y atlas</i> , 6ª ed. México: PANAMERICANA.
23	O’Neal, S. L. Drogas AINE y riñón. En: <i>Selecciones Médicas</i> Vol.2 N4:260-263. 1994. Inter-Médica.
24	Opie. <i>Fármacos en cardiología</i> , 5ª ed. MACGRAW-HILL.
25	RANG y DALE. 2004. <i>Farmacología</i> , 6ª ed. Harcourt/Churchill Livingstone ELSEVIER.
26	Remington, <i>Farmacía</i> , 20ª ed, Tomo I , Argentina

27	Stefano Fiorucci, Eleonora Distrutti, Andrea Mencarelli, Giovanni Rizzo, Anna Rita Di Lorenzo, Monia Baldoni, Piero del Soldato, Antonio Morelli, and John L. Wallace <i>Clinica di Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italy.</i> THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS Vol. 309, No. 313, 2004 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. “Cooperation between Aspirin-Triggered Lipoxin and Nitric Oxide (NO) Mediates Antiadhesive Properties of 2-(Acetyloxy)benzoic Acid 3-(Nitrooxymethyl)phenyl Ester (NCX-4016) (NO-Aspirin) on Neutrophil-Endothelial Cell Adherence 2004 p.1174-1182
28	Tortora, G., 2002. <i>Principios de Anatomía y fisiología</i> , 9ª ed, México: OXFORD UNIVERSITY PRESS.
29	Valdecasas, F. <i>Farmacología</i> , 7ª Ed. Barcelona: librería Espaxs.
30	Van B. J., 1982. <i>Fundamentos de Farmacología, Introducción a los principios de acción de los fármacos</i> . 2ª ed. México: MARLA.