

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN MANAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO "RUBÉN DARÍO"
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MEDICO Y CIRUJANO

TEMA:

Efectos sobre el estado cognitivo de la monoterapia con captopril vs monoterapia con atenolol en hipertensos, hospital primario amistad México-Nicaragua, Ticuantepe, noviembre 2013 a mayo 2014.

AUTORES:

- Br. Francisco Xavier Barrera Echevoyen
- Br. Jorge Eduardo Corrales Cardenal
- Br. Carlos Eduardo Saldaña Rivas

TUTOR:

Manuel S. Alfaro González
MD. Pediatra
Msc. Epidemiólogo

MANAGUA, NOVIEMBRE 2014

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos primeramente a Dios, por brindarnos la oportunidad de culminar nuestra carrera y darnos la sabiduría para realizar esta tesis.

Agradecemos a nuestros padres y familiares por el apoyo brindado en todo momento de nuestra carrera y durante la realización de este estudio.

Agradecemos a nuestro tutor Dr. Manuel Alfaro por la colaboración y apoyo incondicional científico y metodológico en el transcurso de la realización de esta tesis.

Agradecemos a las autoridades del hospital amistad México, Ticuantepe por brindarnos la oportunidad de realizar el estudio en este centro asistencial.

DEDICATORIA

Dedicamos este estudio a nuestras familias las cuales nos han apoyado incondicionalmente en todo momento durante nuestra carrera. En nuestros momentos de desvelo, alegrías y tristezas; porque han confiado y creído en nosotros desde un inicio, dándonos ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a ellos hoy podemos ver realizada nuestra meta. Y nos han enseñado lo que en realidad se necesita para triunfar en esta vida y en nuestra carrera siempre con humildad hacia los demás.

OPINIÓN DEL TUTOR

Ha sido de gran placer el poder tutorar el trabajo “Efectos sobre el estado cognitivo de la monoterapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina de actividad central vs. monoterapia con beta bloqueadores en hipertensos de 50 o más años, hospital primario amistad México-Nicaragua, Ticuantepe, noviembre de 2013 a mayo de 2014”, debido a que por medio de dicha investigación se cuenta con un estudio realizado en individuos hipertensos nicaragüenses que revela los efectos del uso del captopril en el estado cognitivo.

A través de este estudio se aporta información sobre los efectos de dos terapias antihipertensivas en el deterioro de la función cognitiva proporcionando información de utilidad para el diseño de acciones y estrategias en atención primaria, secundaria y terciaria, para evitar la progresión de enfermedades como síndrome demencial o la enfermedad de Alzheimer.

Por ende, felicito a los investigadores de este trabajo ya que acertaron en la realización de un estudio que valora las prácticas rutinarias, y que por medio de esta investigación el personal médico actual así como las futuras generaciones puedan tomar como referencia la utilización de captopril como terapia de mantenimiento en personas afectadas por hipertensión sistémica.



Manuel S. Alfaro González,
Profesor titular
Facultad de Ciencias Médicas, UNAN Managua

RESUMEN

Se realizó un estudio con el objetivo de valorar los efectos sobre el estado cognitivo de la monoterapia con captopril vs monoterapia con atenolol en hipertensos de 50 a 79 años, atendidos en el hospital primario amistad México-Nicaragua, Ticuantepe durante el periodo comprendido entre noviembre de 2013 a mayo del 2014.

Se realizó un estudio descriptivo de tipo serie de casos. Se compararon los resultados entre dos grupos: 45 sujetos recibieron monoterapia con captopril y 46 sujetos recibieron atenolol. Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico de EPI-INFO 7. Se realizaron tablas de contingencia con análisis estratificado. Se utilizó Chi cuadrado y test exacto de Fisher en las variables que sean necesarias, así mismo se calculó el valor de p para la significancia estadística, y los intervalos de confianza a través de Open Epi 2.3.

Se realizaron 2 mediciones a estos pacientes, una en Noviembre de 2013 y la otra en Mayo del presente año. Se seleccionaron pacientes hipertensos mayores de 50 años en monoterapia con IECAS y beta bloqueadores, excluyendo a aquellas mayores de 80 años, analfabetas, con alteraciones visuales, que hayan suspendido su tratamiento y a los que no deseen participar. La definición y clasificación de deterioro cognitivo se realizó a través del Mini Mental State Examination y su puntuación reconocida internacionalmente. El resultado principal del estudio fue:

El grupo con captopril, 91%(41) se encuentran sin deterioro cognitivo y sólo el 43%(20) de los que se administran atenolol no presentaban déficit cognitivo (IC95%, OR: 0.235, P: 0.00021). Por lo que se concluye que el efecto de los IECAS con actividad central (captopril) sobre la función cognitiva es meramente protector, dicho efecto aumenta proporcionalmente al tiempo de exposición, encontrando resultados inversos en los sujetos tratados con betabloqueadores.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	JUSTIFICACIÓN	6
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
V.	OBJETIVOS	8
VI.	MARCO TEORICO	9
VII.	MATERIAL Y MÉTODO	32
VIII.	RESULTADOS	40
IX.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	42
X.	CONCLUSIONES	45
XI.	RECOMENDACIONES	46
XII.	BIBLIOGRAFIA:	47

I. INTRODUCCIÓN

El progresivo envejecimiento de la población está determinando que el espectro de las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo alcance proporciones epidémicas. La hipertensión arterial (HTA) y la edad son los principales factores de riesgo para presentar una enfermedad cerebro vascular clínica o silente. Ambos factores, además, se relacionan con la probabilidad de presentar algún grado del espectro clínico del deterioro cognitivo. La HTA, por su prevalencia, posibilidad de tratamiento y control, emerge como un factor de riesgo potencialmente modificable de deterioro de la función cognitiva. (Casado, Ignacio et al, 2008)

La hipertensión arterial (HTA) es, junto con la diabetes, el factor de riesgo cardiovascular más importante. La HTA es un factor de riesgo muy prevalente en prácticamente todo el mundo; el 45% de la población mundial tiene cifras de presión arterial (PA) sistólica iguales o superiores a 140 mmHg. La prevalencia de la HTA aumenta también con la edad, pasando del 11% en las personas entre 45 y 59 años al 82% en los mayores de 70 años. Aproximadamente el 54% de los accidentes cerebro vasculares y el 47% de los episodios de enfermedad coronaria son atribuibles a la PA, tomando como cifras de referencia los valores superiores a 115 mmHg de PA sistólica. (Vander S. et al. 2006)

Los déficits cognitivos relacionados con la HTA suelen ser sutiles y afectan múltiples dominios neuropsicológicos, entre ellos el aprendizaje, la memoria, la atención, el razonamiento abstracto, la flexibilidad mental y las habilidades psicomotrices y visuoespaciales. (Waldstein SR, et al.) Las consecuencias fisiopatológicas de la HTA en el cerebro suelen afectar a las áreas subcorticales prefrontales y producir déficit en la abstracción, formulación de objetivos y funciones ejecutivas.

En estudios longitudinales realizados en los últimos años muestran que reducir las cifras de PA aporta beneficios en términos de prevención del deterioro cognitivo y la aparición de demencia y enfermedad de Alzheimer (EA). Este estudio tiene como fin actualizar conocimientos sobre el efecto preventivo de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II que cruzan la barrera hematoencefálica disponibles en el país en comparación con betabloqueadores en el desarrollo de demencia.

II. ANTECEDENTES

Nien- Chen Li, et al en su estudio "Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis" Boston, MA, USA, 2010 concluyeron que los bloqueadores del receptor de angiotensina están asociados con una reducción significativa en la incidencia y la progresión de la enfermedad de alzheimer y la demencia en comparación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Para la demencia incidente en el grupo bloqueador del receptor de angiotensina fue de 0,76 (IC del 95%: 0,69 a 0,84) en comparación con el comparador cardiovascular y 0,81 (0,73 a 0,90) en comparación con el grupo de IECAS. (Nien-Chen Li et al, 2010)

Semplicini, A et al en su estudio "Blood pressure control has distinct effects on executive function, attention, memory and markers of cerebrovascular damage Relevance for evaluating the effect of antihypertensive treatment on cognitive domains" Padua, Italy, 2011 confirman la presencia de deterioro cognitivo leve en personas hipertensas, con la participación principalmente de las funciones ejecutivas, así como el efecto protector del tratamiento antihipertensivo contra el daño cerebrovascular. Asociación de IMT a disfunción cognitiva ya se ha demostrado en pacientes con enfermedad cerebrovascular y demencia. Después de 6 años de seguimiento, las funciones de atención y ejecución mejoraron, a pesar de los cambios de menor importancia PA, deterioro de la memoria y la progresión del daño cerebrovascular. Estos hallazgos sugieren que a corto plazo, disminución de la PA afecta negativamente el desempeño del ejecutivo a través de efectos desfavorables en la atención. Durante el tratamiento a largo plazo, mejora la atención, probablemente debido a la adaptación de la circulación cerebral para bajar la PA, y esto explica también la mejora de las funciones ejecutivas, a pesar del similar control de la PA y mayor daño cerebrovascular. (Semplicini, et al, 2011).

Athilingam, P et al en su estudio "Cognitive Protection by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Heart Failure" Florida, USA, 2012 presenta los resultados de un estudio publicado en sección transversal de 90 viviendas comunitarias adultos con insuficiencia cardíaca (IC), que fueron seleccionados para el deterioro cognitivo con el Montreal Cognitive Assessment (MoCA). La media de puntuación fue MoCA 24,73 (DE

2,76). El análisis bivariado indican las dosis más altas de inhibidores de la ECA se asociaron con una mejor función cognitiva ($R = 0,211$, $p = 0,046$), sin asociación a los ARA II. En el modelo de regresión múltiple, las covariables edad, la educación, el conocimiento de la medicación HF, y la presión arterial media representaron el 33,6% de la varianza inhibidor ACE y añadió 4,1% de la varianza y se mantuvo estadísticamente significativa ($p = 0,021$), la edad y la media de la sangre arterial presión no fueron significativos en el modelo de regresión final. Los resultados de este estudio proporcionan justificación para apoyar el papel protector de los IECA sobre el deterioro cognitivo en los pacientes con IC. Los participantes eran en su mayoría caucásicos (78%), la media de edad de 62 años con SD + 9 años (rango de edad 50 a 89), hombres (66%) y casados (69%). Alrededor del 77% tenían una fracción de eyección baja ($\leq 40\%$). Noventa y tres por ciento de los participantes tenía recetas para un inhibidor de ACE o ARB; 77,8% ($n = 70$) fueron los inhibidores de la ECA, y el 60% ($n = 54$) de los que estaban en inhibidores de la ECA centralmente activos. Por consistencia, inhibidor de ACE y ARBs dosificación se determina en base a la equivalencia de dosificación clínica. (Athilingam et al, 2011, 2: 14-22)

Kilander, Lena en su estudio "Hypertension Is Related to Cognitive Impairment A 20-Year Follow-up of 999 Men" Texas, USA, 1998 analiza el impacto de la hipertensión arterial, el perfil circadiano de presión arterial y el metabolismo de la glucosa alterada en la función cognitiva. La población de estudio consistió de 999 ancianos de setenta años en un estudio cohorte basada en la población en Uppsala, Suecia, seguida con sus factores de riesgo cardiovascular desde la edad de 50 años. A la edad de 70 años, en 24 horas se monitorizo la PA ambulatoria junto con mediciones de la sensibilidad a la insulina, intolerancia a la glucosa, los lípidos séricos y las lipoproteínas. La función cognitiva se evaluó mediante el examen del estado mini-mental y la prueba Trail Making-. Alta presión arterial diastólica al inicio del estudio predijo más tarde deterioro del rendimiento cognitivo, incluso después de excluir a los hombres con un ictus previo ($n=570$). Mediciones transversales a los 70 años mostró que la resistencia a la insulina y la diabetes se relacionan con la función cognitiva baja. Las relaciones entre la hipertensión y deterioro cognitivo eran más fuertes en hombres no tratados. Estos datos de una población general de hombres sanos de edad avanzada indican que la hipertensión y trastornos metabólicos asociados podrían ser factores de susceptibilidad para trastornos cognitivos. Los resultados se suman a las posibilidades de apoyo a la

intervención en las primeras etapas de declive cognitivo, es decir, antes de la demencia manifiesta. (Kilander, et al 1998)

Fogari, et al en su estudio "Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients" Pravia, Italy, 2003 realizaron un estudio con el fin de comparar el efecto de atenolol, bloqueador beta-adrenérgico, y el antagonista de receptor de la angiotensina II tipo 1 (AT1) losartán, sobre la función cognitiva en pacientes hipertensos de edad muy avanzada. Un total de 120 pacientes con hipertensión esencial (DBP >90 y <105mmHg) de leve a moderada, edad 75-89 años, fueron estudiados. Después de 4 semanas de período de lavado con placebo, fueron asignados al azar a recibir atenolol 50 mg o 50 mg de losartán durante 24 semanas. Al final del periodo de placebo y de cada período de tratamiento activo, se midió la PA (por mercurio esfigmomanómetro, I y V de Korotkoff) y la función cognitiva se evaluó a través de tres pruebas diferentes (lista de palabras de la memoria, la palabra retiro lista y la lista de fluidez verbal). Tanto atenolol y losartán fueron igualmente eficaces en la reducción de la PAS (22,1 y 23.1mmHg, respectivamente) y la PAD (10,3 y 11.2mmHg, respectivamente). El tratamiento con atenolol no indujo cambios significativos en ninguna calificación de la prueba, mientras que el losartán aumentó significativamente la puntuación, tanto de la lista de palabras de memoria (+2,2) y la lista de palabras de prueba de recuerdo (+2,1). La comparación entre losartán y atenolol fue significativa ($P < 0.05$) para las dos pruebas de memoria. Estos datos sugieren que en pacientes hipertensos de edad muy avanzada, el bloqueo crónico del receptor AT1 por losartán podría mejorar la función cognitiva, en particular de la memoria inmediata y retardada. (Fogari, et al, 2003)

Johson, M et al en su estudio "Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus" Texas, USA, 2012 concluyen que del total, 377.838 pacientes que fueron estudiados (edad media: 75 años), la hipertensión se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia (hazard ratio [HR] 1,08; intervalo de confianza del 95%). Medicamentos antihipertensivos disminuyen el riesgo, que van desde el 24% para los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA-II y IECAS) a 4% para los b-bloqueantes. Después se realizaron ajustes por factores sociodemográficos, duración de la diabetes, comorbilidad y comedicación. (Johnson et al, 2012, p437-444).

Gao, Y et al en el estudio "Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia" University College Cork, Cork, Ireland, UK, 2013 donde

participaron 817 pacientes diagnosticados con Alzheimer, demencia vascular o mixta de los cuales 361 fueron incluidos en el análisis 85 con IECAS con actividad central y 276 sin actividad central, los pacientes fueron incluidos si al principio o al final estaba disponible el Standard Mini Mental State Examination (SMMSE) o el Quick Mild Cognitive Impairment (QMCI) este estudio demuestra que los IECAS que cruzan la barrera hematoencefálica mejoran el puntaje cognitivo en los 6 primeros meses del tratamiento con estos. (Gao, et al, 2013, BMJ, p1-8)

Sink, KM et al en su estudio "Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study" University of North Carolina, USA, 2009 en el cual 414 participantes fueron expuestos a IECAS y 640 fueron controles, hubieron 158 casos de demencia incidente. Comparado con otros antihipertensivos no hubo asociación entre la exposición de todos los IECAS y el riesgo de demencia (HR 1.01, 95%IC), diferencia entre años en el Mini Mental State examination modificado (3MSE) (-0.32 por año, P=.15) y un OR 1.06, 95% IC. Sin embargo los IECAS con actividad central fueron asociados a un 65% menor declive del puntaje del test (OR 0.35, 95% IC) y los IECAS sin actividad central fueron asociación con un mayor riesgo de demencia incidente (HR1.2, 95%IC). (Sink KM, et al, 2009)

Wolozin, B et al en su estudio "Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis" University of Boston, USA, 2013 en el cual demuestra que los ARA-2 tiene una disminución del 24% en la incidencia de demencia, es de 19% con los IECAS que no pasan la barrera hematoencefálica y 65% en los que sí tienen actividad central. (Wolozin, et al, 2010).

Herrera, M en su estudio "Factores de riesgo para el desarrollo de síndrome demencial" en el Centro de Salud Sócrates Flores Managua, Nicaragua durante el año 2009, concluye que dentro de los principales factores se encuentra la epilepsia y la hipertensión arterial, después de estudiar a una muestra que corresponde a 1200 pacientes, de los cuales, de los 400 que presentaban hipertensión, el 30% desarrollaron demencia, y de los 86 pacientes con epilepsia, el 70% presentaban demencia. (Herrera, M et al, 2011)

III. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Nicaragua y en el mundo entero. Estas patologías tienen un vínculo directo con la hipertensión arterial, padecimiento crónico que acecha a los jóvenes y adultos de nuestro país como un enemigo silencioso. Según reportes de la organización mundial de la salud, OMS, anualmente mueren más individuos por problemas cardíacos que por otra circunstancia, (Hernández, M 1999). Además, prevé que para 2030 fallecerán casi 23.6 millones de personas por padecimientos cardiovasculares.

Es bien conocido que la hipertensión arterial causa daño a muchos de los órganos del cuerpo, incluyendo el corazón, los riñones, los ojos y el cerebro, y es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardíaca coronaria y el accidente cerebrovascular. Sin embargo, el impacto de la hipertensión arterial en el cerebro antes de ictus es actualmente poco reconocido. Incluso en personas por lo demás sanas, la hipertensión puede conducir a alteraciones leves a moderadas en la estructura del cerebro y la función, incluyendo su capacidad para procesar eficientemente la información, conocida como la función cognitiva.

El hecho de que cualquier persona normotensa a los 50 años tenga una probabilidad superior al 90% de ser hipertensa durante el resto de su vida coloca el diagnóstico y el control de la HTA como una de las principales estrategias para reducir las dramáticas consecuencias del deterioro cognitivo.

Este estudio tiene como propósito aportar información sobre los efectos de dos terapias antihipertensivas en el deterioro de la función cognitiva proporcionando información de utilidad para el diseño de acciones y estrategias en atención primaria, secundaria y terciaria, para evitar la progresión de enfermedades como síndrome demencial o la enfermedad de alzheimer, a través de sugerir la implementación de terapias con IECAS con actividad central que cruzan la barrera hematoencefálica disponible en el país (captopril) especialmente en el primer nivel de atención para pacientes en las primeras etapas del declive cognitivo. Así como también servir de base para futuros ensayos clínicos aleatorizados de investigación en el tema.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los efectos sobre el estado cognitivo de la monoterapia con captopril vs. monoterapia con atenolol en hipertensos de 50 a 79 años, hospital primario amistad México-Nicaragua, Ticuantepe, noviembre de 2013 a mayo de 2014?

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

Valorar los efectos sobre el estado cognitivo de la monoterapia captopril vs. monoterapia con atenolol en pacientes hipertensos de 50 a 79 años, atendidos en el hospital primario amistad México-Nicaragua, Ticuantepe, noviembre de 2013 a mayo de 2014

Objetivos específicos:

1. Identificar las características socio-demográficas de la población a estudio.
2. Determinar el estado clínico de los sujetos en ambos grupos a estudio, asociándolo al resultado de déficit cognitivo al inicio del seguimiento
3. Estimar el efecto de la exposición a los fármacos mediante la evaluación cognitiva a través del Mini Mental Test al final del seguimiento.

VI. MARCO TEORICO

La HTA afecta aproximadamente a 50 millones de personas en los Estados Unidos y 1 billón en todo el mundo. Como la edad poblacional, la prevalencia de HTA se incrementará a menos que se implementen amplias medidas preventivas eficaces. Recientes datos del estudio framinghan sugieren que los individuos normotensos mayores de 55 años tienen un 90% de probabilidad de riesgo de desarrollar HTA. (García P, et al 2008).

La relación de presión arterial y riesgo de eventos de enfermedad cerebrovascular (ECV) es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. La presión arterial alta significa la mayor posibilidad de ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, ictus y enfermedad renal. Para individuos de entre 40 y 70 años, cada incremento de 20 mmHg en PAS o 10 mmHg en PAD dobla el riesgo de ECV en todo el rango de 115/75 hasta 185/115 mmHg.

6.1 Definiciones:

6.1.1 Hipertensión arterial:

Se han elaborado diversas guías para definir y clasificar la hipertensión arterial, existiendo mucha similitud entre ellas. Las de mayor divulgación son las publicadas por el VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (VII JNC) y por la European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC). De acuerdo con éstas, se define la hipertensión arterial con base en cifras de presión arterial sistólica mayor o igual de 140 mm Hg o presión arterial diastólica mayor o igual de 90 mm Hg (JAMA 2003;)

6.1.2 Presión arterial media

Es la presión sanguínea promedio durante un ciclo cardíaco completo. Se considera también como la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo en un período de tiempo y no es igual a la media de las presiones sistólica y diastólica, porque la presión arterial sigue estando más cercana a la presión diastólica que a la presión sistólica durante la mayor parte del ciclo cardíaco. Por tanto, la presión arterial

media está determinada en un 60 % por la presión diastólica y en un 40 % por la presión sistólica. Se calcula por medio de la suma de la presión sistólica más dos veces la presión diastólica entre 3. (García P, et al 2008,).

6.1.3 Crisis hipertensiva

Se considera crisis hipertensiva a la elevación de la PA, habitualmente con valores superiores a 220/120 mmHg, y se debe diferenciar entre emergencia, urgencia y falsa crisis hipertensiva.

6.1.3.1 Falsa crisis hipertensiva

Es una elevación de la PA reactiva a situaciones de ansiedad, dolor y no precisa fármacos hipotensores.

6.1.3.2 Urgencia hipertensiva

Es la elevación de la PA con o sin síntomas inespecíficos y no comporta riesgo vital inmediato. No precisa una reducción rápida de la PA y se considera aceptable su control en un plazo de 24 a 48 horas.

Dentro de este grupo de situaciones se incluyen:

- 1) Hipertensión maligna sin repercusión neurológica ni cardíaca.
- 2) Cifras elevadas de PA en situación de pre y/o postoperatorio.
- 3) Epistaxis y la elevación brusca de la PA después de suspender bruscamente los hipotensores.

6.1.3.3 Emergencias hipertensivas

Es la elevación de la PA con daño orgánico severo o repercusión cardiovascular que comporta un riesgo vital inmediato.

6.1.2 Demencia:

Como el deterioro adquirido en las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria. La capacidad cognitiva que más a menudo se pierde con la demencia senil es la memoria; 10% de personas mayores de 70 años y 20 a 40% de quienes tienen más de 85 años tienen amnesia clínicamente identificable. Además de la memoria se alteran también en la demencia otras facultades psíquicas como lenguaje, capacidad visuoespacial, cálculo, juicio y solución de problemas. En muchos de los síndromes demenciales aparecen déficits neuro-

psiquiátricos y social con lo cual surge depresión, retraimiento, alucinaciones, delirios organizados, agitación, insomnios y desinhibición. Las formas comunes de demencia son progresivas, pero algunas enfermedades de este tipo son estáticas o fluctúan impresionantemente de un día otro.

6.1.3. Cognición

Hace referencia a la facultad de los seres de procesar información a partir de la percepción, el conocimiento adquirido y características subjetivas que permiten valorar y considerar ciertos aspectos en pérdida de otros. La cognición está íntimamente relacionada con conceptos abstractos tales como mente, percepción, razonamiento, inteligencia, aprendizaje y muchos otros que describen numerosas capacidades de los seres superiores.

6.1.4 Memoria (Harrison, Medicina Interna, 2007)

La memoria es una función compleja del encéfalo en que participan algunos elementos de almacenamiento de capacidad y duración diferente. Se le divide en tres tipos principales: funcional o inmediata, episódica, y a largo plazo o memoria remota. La memoria funcional o inmediata dura menos de 30 segundos y es escasa su capacidad de almacenamiento. Los individuos normales pueden retener siete segmentos de información (más-menos dos) de recordación reciente, en que es posible manipular tales segmentos y descartarlos o retenerlos en la reserva o depósito más permanente de la memoria. La memoria inmediata o funcional es muy vulnerable a la distracción y obliga a concederle atención y vigilar que no se pierda. Se le somete a prueba al solicitar a la persona que recuerde y señale los dígitos en sentido retrógrado. Durante las tareas de memoria reciente se activan al sistema de activación reticular y las redes de los lóbulos prefrontal y parietal.

La memoria episódica dura minutos a meses o incluso años y aporta información en cuanto a "qué", "dónde" y "cuándo". Las personas normales durante todo el día "acumulan" múltiples recuerdos episódicos que podrán actualizar durante toda su vida, en relación con experiencias previas. Al incorporarse a este "depósito" de la memoria la información pasa por un proceso de consolidación.

Hay mayor posibilidad de que se consoliden hechos significativos, en la forma de un rasgo más permanente. La memoria episódica suele "valorarse" al pedir a la persona que recuerde tres palabras después que han transcurrido 3 a 5 min. Otra forma sencilla de evaluar la memoria episódica incluye decidir si el paciente recuerda lo que consumió en su desayuno; la forma en que se desplazó a su oficina o consultorio y la persona que la examinó en fechas anteriores del día. El complejo del hipocampo es de gran importancia para la memoria episódica, y nuevas memorias o recuerdos episódicos se acompañan de cambios fisiológicos en la sinapsis en esa región encefálica. A la postre los recuerdos episódicos se tornan independientes del complejo de hipocampo y se desplazan a la neocorteza.

La memoria remota o a largo plazo almacena información que dura semanas o toda la vida y contiene gran parte de las experiencias y conocimientos del individuo. Al parecer algunos datos o información son almacenados con exactitud por tiempo indefinido, en tanto que otros poco a poco "se desdibujan" o distorsionan. Para el almacenamiento más permanente de palabras, fechas, hechos históricos o nombres se necesita la participación de la corteza del lóbulo temporal anterior izquierdo. Se desconoce el sitio específico en que están otros tipos de recuerdos o memorias a largo plazo, aunque la neocorteza al parecer asume importancia particular al respecto. Experimentos en animales han aportado datos que indican que la memoria a largo plazo necesita de síntesis de nuevas proteínas, y en el proceso de estabilización quizá intervienen cambios físicos en las sinapsis neuronales.

La función de la memoria incluye: el registro (codificación o "adquisición"), la retención, (almacenamiento o consolidación), la estabilización (consolidación) y la recuperación (decodificación o recordación). El registro y la recuperación son fenómenos conscientes. El proceso de codificación depende de los lóbulos frontales y del complejo del hipocampo, en tanto que el de recuperación obliga a usar los lóbulos frontales. El complejo mencionado es vulnerable a factores metabólicos nocivos como convulsiones, hipoglucemia, hipoxia y cuadros neurodegenerativos, y ello explica por qué los déficits episódicos de la memoria o lapsos de amnesia son los déficit cognitivos más comunes que aparecen después de esos trastornos.

A veces se utilizan más términos para clasificar los tipos de memoria. *Amnesia* es un término utilizado para describir deficiencias (parcial o total) de la memoria. La *memoria semántica* contiene hechos, principios, asociaciones y normas inmutables (p. ej., el número de días de la semana). El daño de la neocorteza temporal anterior hará que se pierda la memoria semántica. La *memoria declarativa o explícita* incluye hechos del mundo y hechos personales pasados que deben ser recuperados conscientemente para su recordación. En este sentido el prototipo sería la memoria episódica. La *memoria procedural o implícita* interviene en el aprendizaje y la retención de una capacidad o técnica, como montar en bicicleta, vestirse o conducir un vehículo. Las capacidades almacenadas en la memoria procedural terminan siendo automáticas y no necesitan un elemento consciente para ser actualizadas.

6.1.5 Miniexamen del estado psíquico (mini-mental status examination, MMSE) (Harrison, Medicina Interna, 2007)

El MMSE es un estudio de 30 reactivos de la función cognitiva, de aplicación fácil y que contienen evaluaciones de orientación, memoria inmediata y episódica, comprensión del lenguaje, denominaciones y copiado. En casi todos los sujetos con EA clínicamente manifiesta, los datos del MMSE pueden ser normales, y será necesario un conjunto más riguroso de estudios neuropsicológicos. Como aspecto adicional, si hay duda de la causa del síndrome demencial, habrá que emprender una valoración particularizada "ad hoc" que incluye tareas de la memoria inmediata y episódica, de tipo ejecutivo, de origen frontal; lenguaje, función visuoespacial y percepción. En la enfermedad de alzheimer los déficit abarcan la memoria episódica, la generación de categorías ("nombre todos los animales que pueda en un minuto") y la capacidad visuoconstructiva. Los déficit en la memoria episódica verbal o visual suelen ser las primeras anormalidades neuropsicológicas que surgen en la EA, y en muchos de los individuos con dicha enfermedad aparecerán déficit en las tareas, que obligan a recordar una larga lista de palabras o imágenes después de un lapso predeterminado. Los enfermos de demencia de origen vascular suelen demostrar una mezcla de déficit ejecutivo y visuoespacial de origen frontal. En el delirio los déficits por lo común surgen en áreas de atención, en la memoria inmediata y tareas de origen frontal.

6.2 Clasificación de demencias (CIE-10, 2000):

6.2.1 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de alzheimer es una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos.

El trastorno se inicia por lo general de manera insidiosa y lenta y evoluciona progresivamente durante un período de años. El período evolutivo puede ser corto, dos o tres años, pero en ocasiones es bastante más largo. Puede comenzar en la edad madura o incluso antes (enfermedad de alzheimer de inicio presenil), pero la incidencia es mayor hacia el final de la vida (enfermedad de alzheimer de inicio senil). En casos con inicio antes de los 65 a 70 años es posible tener antecedentes familiares de una demencia similar, el curso es más rápido y predominan síntomas de lesión en los lóbulos temporales y parietales, entre ellos disfasias o dispraxias. En los casos de inicio más tardío, el curso tiende a ser más lento y a caracterizarse por un deterioro más global de las funciones corticales superiores. Los enfermos con síndrome de Down tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad de alzheimer.

Pautas para el diagnóstico

- a)** Presencia de un cuadro demencial, como el descrito más arriba.
- b)** Comienzo insidioso y deterioro lento. El momento exacto del inicio del cuadro es difícil de precisar, aunque los que conviven con el enfermo suelen referir un comienzo brusco.
- c)** Ausencia de datos clínicos o en las exploraciones complementarias que sugieran que el trastorno mental pudiera ser debido a otra enfermedad cerebral o sistémica capaces de dar lugar a una demencia (por ejemplo, hipotiroidismo, hipercalcemia, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de niacina, neurosífilis, hidrocefalia normotensa o hematoma subdural).
- d)** Ausencia de un inicio apoplético, súbito o de signos neurológicos focales, tales como hemiparesia, déficits sensoriales, defectos del campo visual o falta de coordinación de movimientos, signos estos que no han tenido que estar presentes en la etapas iniciales de la enfermedad (aunque puedan superponerse a ella en períodos más avanzados).

6.2.2 Demencia en la enfermedad de alzheimer de inicio precoz

El deterioro tiene una evolución más rápida, con marcadas alteraciones de las funciones corticales superiores. En la mayoría de los casos se presentan, en períodos relativamente precoces de la evolución, afasias, agrafía, alexia o apraxias.

Pautas para el diagnóstico

Las mismas que para la primera, pero teniendo en cuenta el comienzo más temprano que la forma senil, es decir, antes de los 65 años. El curso progresivo suele ser rápido.

Incluye:

Enfermedad de alzheimer de tipo 2.

Demencia presenil de tipo alzheimer.

6.2.3 Demencia en la enfermedad de alzheimer de inicio tardío

Demencia en la enfermedad de alzheimer en la que el comienzo clínico tiene lugar después de la edad de los 65 años, normalmente hacia finales de los 70 e incluso más tarde, cuyo curso progresa lentamente y en la que normalmente el rasgo más prominente es el deterioro de la memoria.

Pautas para el diagnóstico

Las mismas que para la primera, teniendo en cuenta además la presencia o ausencia de los rasgos que la diferencian de la forma de comienzo precoz.

Incluye:

Enfermedad de alzheimer de tipo 1.

Demencia senil de tipo alzheimer.

6.2.4 Demencia en la enfermedad de alzheimer atípica o mixta

Demencias cuyas características no se ajustan a las descripciones y pautas para el diagnóstico de las dos primeras y demencias mixtas, vascular y de alzheimer.

6.2.5 Demencia vascular

La demencia vascular (antes llamada demencia arteriosclerótica) incluye a la demencia multi-infarto, y se distingue de la demencia en la enfermedad de alzheimer por el modo de comienzo, las características clínicas y la evolución. Lo más característico es que

haya antecedentes de ictus transitorios, con breves trastornos de conciencia y parestias o pérdidas de visión fugaces. La demencia puede también ser consecutiva a una serie de accidentes vasculares agudos o más rara vez a un único ataque apoplético mayor. Es entonces cuando se manifiesta un cierto deterioro de la memoria y del pensamiento.

El comienzo de la enfermedad tiene lugar en la edad avanzada. El cuadro suele ser brusco, como consecuencia de un episodio isquémico aislado o la demencia puede ir haciéndose presente de una manera más gradual. La demencia es la consecuencia de los infartos del tejido cerebral secundarios a una enfermedad vascular, incluida la enfermedad vascular hipertensiva. Por lo general, los infartos son pequeños y sus efectos son acumulativos.

Pautas para el diagnóstico

- a)** Presencia de demencia.
- b)** Deterioro cognoscitivo, que suele ser desigual, de tal manera que puede haber una pérdida de memoria, un deterioro intelectual y signos neurológicos focales, mientras que la conciencia de enfermedad y la capacidad de juicio pueden estar relativamente conservadas.
- c)** Un comienzo brusco, un deterioro escalonado y la presencia de síntomas y signos neurológicos.

La confirmación vendrá sólo, en algunos casos, de la tomografía axial computarizada o en último extremo de la neuropatología.

Otras características son: hipertensión arterial, soplos carotídeos, labilidad emocional con distimias depresivas pasajeras, llantos o risas intempestivas, episodios transitorios de obnubilación de conciencia o de delirium, a menudo provocados por nuevos infartos. Suele aceptarse que la personalidad se mantiene relativamente bien conservada, pero en algunos casos hay cambios evidentes de la misma, apareciendo apatía o desinhibición o acentuación de rasgos previos, tales como egocentrismo, actitudes paranoides o irritabilidad. La demencia vascular puede coexistir con la de alzheimer.

Incluye: Demencia arteriosclerótica

6.3 Clasificación de hipertensión arterial:

La clasificación del VII JNC considera como presión arterial normal la menor de 120/80 mm Hg; incluye, además, el término de prehipertensión para la presión arterial sistólica (PAS) entre 120 y 139 mm Hg y la presión arterial diastólica (PAD) entre 80 y 89 mm Hg, con el fin de alertar sobre los posibles candidatos a presentar HTA y, así, mejorar la detección en la población general; conserva el estado 1 de la clasificación anterior con PAS de 140 a 159 mm Hg y PAD de 90 a 99 mm Hg y fusiona en el estado 2 los hipertensos más graves con PAS >160 y PAD >100 mm Hg. Esta clasificación es más simple y fácil de aplicar en la práctica clínica. Vale la pena destacar que cuando la PAS y la PAD caen en diferentes categorías, debe seleccionarse la más alta para la clasificación de la HTA. (Harrison, Medicina Interna, 2007; cap. 350)

Clasificación de la hipertensión arterial (VII JNC)

Categoría	PAS	PAD
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120-139	80 a 89
HTA estado 1	140-159	90 a 99
HA estado 2	>160	>100

Definición y clasificación de niveles de presión arterial (ESH-ESC)

Categoría	PAS	PAD
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Grado 1 (leve)	140-159	90-99
Grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Grado 3 (severa)	>180	>110

6.4 Acciones de la angiotensina II (Farmacología Velásquez, 2008):

La mayoría de acciones clásicas de la angiotensina las hace sobre sus receptores AT₁ en sus órganos diana tales como riñón, corazón, las arterias, el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y las glándulas suprarrenales. Estas acciones en dichos órganos afectan de manera directa o indirecta las funciones vasculares, cardíacas y renales, y participan en el desarrollo, mantenimiento y complicaciones de la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, la nefropatía diabética, etc.

6.4.1. Acciones sobre el sistema nervioso central y periférico:

- 1) Potencia la actividad del sistema nervioso simpático lo que puede estar relacionado a la amplificación de la acción vasoconstrictora: Aumenta la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas, reduce su recaptación e incrementa su biosíntesis y potencia el efecto contráctil de la noradrenalina mediante la sensibilización de sus receptores
- 2) Desencadena una serie de acciones relacionadas con la regulación de la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico (síntesis y liberación de vasopresina y estímulo de la sed).

6.4.2 Acciones sobre la pared vascular:

La angiotensina II participa en la regulación del tono vascular principalmente mediante su acción sobre el músculo liso vascular y por su acción potenciadora de noradrenalina. Además aumenta la síntesis y liberación de matriz extracelular y el crecimiento de las células musculares lisas y fibroblastos por lo que se considera un factor que posibilita angiogénesis pero también favorece el engrosamiento patológico de la pared.

La angiotensina II produce las siguientes acciones relacionadas a la arterioesclerosis:

- a) Disminuye la expresión de la óxido-sintasa constitutiva y con ello la producción de óxido nítrico, promoviendo la disfunción endotelial.
- b) Aumenta el estrés oxidativo potenciando la actividad de sistemas enzimáticos que propician la formación de aniones superóxidos.

- c) Aumenta la expresión endotelial de moléculas quimiotácticas de monocitos y moléculas de adhesión.
- d) Aumenta la producción que promueve el desarrollo y la complicación de la lesión ateromatosas.
- e) Promueve la expresión de factores protrombóticos.

6.4.3 Acciones sobre el corazón:

Ejerce efectos inotrópico y cronotrópico positivos que conducen a un aumento del volumen minuto y gasto cardiaco, esto sumado a la vasoconstricción produce el aumento en la presión arterial. A veces como consecuencia del aumento de síntesis de proteínas contráctiles de los miocitos causa hipertrofia del musculo cardiaco y aumento de la masa ventricular.

6.4.4 Acciones sobre el riñón:

Se destaca una acción constrictora preferente sobre la arteriola eferente, aunque ello no implica que no produzca vasoconstricción sobre la arteriola aferente. La acción vasoconstrictora preferente de la arteriola eferente causa una disminución del flujo sanguíneo renal pero con el mantenimiento de la tasa de filtración glomerular. La angiotensina II participa de manera principal en la autorregulación renal es decir en el mantenimiento del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular cuando disminuye la presión de perfusión renal.

6.4.5 Acciones sobre la corteza suprarrenal:

- 1) Aumenta la síntesis y liberación de aldosterona
- 2) Aumenta la liberación de catecolaminas

6.5 Fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (Farmacología Velásquez, 2008):

Proviene del veneno de la serpiente Bothrops jararacá de la cual fueron aislado diversos péptidos que inhibían con intensidad variable la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Los IECAS se clasifican en tres grupos en función de la composición química del ligando que se une al ion cinc del centro activo de la ECA:

- 1) Inhibidores que contienen el grupo sulfhídrico y que están estructuralmente relacionados con el captopril.
- 2) Inhibidores que contienen un grupo dicarboxilo y que están estructuralmente relacionados con el enalapril, como: benacepril, cilazapril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril,trandolapril.
- 3) Inhibidores que contienen un grupo fosfato y que están estructuralmente relacionados al fosinopril.

Algunos de los IECAS son pro fármacos que contienen un grupo ester y que son activados por la acción de una esterasa. En términos generales no parece que exista un IECA mejor que otro pero sin embargo las diferencias farmacocinéticas pueden tener relevancia clínica, así como las diferencias en sus semivida que determinan la dosis de titulación en pacientes con alto riesgo.

El captopril y otros fármacos de esta clase inhiben a la enzima convertidora peptidil dipeptidasa que hidroliza la angiotensina I a angiotensina II y (bajo el nombre de cininasa del plasma) produce actividad para estimular la liberación de óxido nítrico y prostaciclina a través del sistema calicreina-cinina-bradicinina.

El enalapril es un pro fármaco que por desesterificación se transforma en un inhibidor de enzima convertidora, enalaprilat, con efectos similares a los del captopril. El enalaprilat está disponible solo en uso intravenoso principalmente para urgencias hipertensivas. El lisinopril es un derivado de lisina de enalaprilat. Benacepril, fosinopril, quinapril y ramipril han sido introducidos hace poco como miembros de acción prolongada de fase. Todos son pro fármacos, como el enalapril y se convierten en fármacos activos por hidrolisis en especial en el hígado.

6.5.1 Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción principal de este grupo de fármacos es la inhibición de la ECA tanto tisular como circulante que es la enzima responsable de la conversión de angiotensina I a angiotensina II y en consecuencia del bloqueo de la cascada del sistema renina-angiotensina. Esta acción la ejerce al interaccionar con el átomo de cinc que contiene la ECA en su centro activo y que es lugar de unión de la angiotensina I.

De este modo los IECAS atenúan la respuesta de la angiotensina II, al impedir la transformación de angiotensina I a angiotensina II pero no impide las acciones de angiotensina II que pueda formarse por otra vía diferente. Los IECAS no interactúan con otros componentes del sistema renina-angiotensina. Sin embargo la ECA es una enzima con muchos sustratos por lo que su inhibición induce efectos no relacionados con la reducción de síntesis de angiotensina II. Uno de estos sustratos es la bradicinina, que es degradada por la ECA a compuestos inactivos. La bradicinina ejerce una acción vasodilatadora a través de sus receptores B2 endoteliales que median la síntesis y liberación de prostaglandinas, de óxido nítrico y de factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). Aunque no se ha observado de manera regular un aumento de la concentración plasmática de cinina tras la administración de IECA probablemente debido a que son factores de acción local por lo que los cambios en su síntesis o su degradación no tienen por qué reflejarse en su concentración plasmática. Según varios estudios, los IECA deben una parte importante de sus efectos terapéuticos al aumento de disponibilidad de prostaglandinas y óxido nítrico.

Otro posible mecanismo de acción de los IECAS sería un aumento de los niveles de angiotensina 1-7 acumulada tras la administración de estos fármacos ya que interfieren en los mecanismos de retroalimentación negativa de asa corta y de asa larga sobre la liberación de renina. La angiotensina 1-7 ejerce una acción vasodilatadora que se ha implicado en la acción de los IECAS, al estimular la liberación de cininas y en consecuencias de prostaglandinas y óxido nítrico.

6.5.2 Efectos farmacológicos:

Los efectos farmacológicos de los IECA derivan principalmente de la inhibición de la formación de angiotensina II ya que no interactúa de manera directa con otros componentes del sistema renina-angiotensina.

Se ha observado que los IECA inhibe de manera selectiva las acciones de la angiotensina II y que son mediadas por su unión a sus receptores AT₁, entre ellas se encuentra: el efecto vasoconstrictor, el efecto dipsogénico, la liberación de vasopresina, la secreción de aldosterona, el efecto inotrópico y cronotrópico positivo, la estimulación y potenciación del tono simpático, la reducción de la hemodinámica renal,

de la diuresis y la natriuresis así como el crecimiento y la proliferación de diversos tipos de células. Este grupo de fármacos no solo reduce la presión arterial sino que mejora la lesión orgánica asociada a ella (remodelado cardiovascular, alteraciones en la función renal), mejora la función la cardíaca y reduce la progresión de la neuropatía diabética.

6.5.3 Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión: La inhibición de la ECA se acompaña de una disminución de las presiones arteriales media, sistólica y diastólica que se asocia a una reducción de la resistencia arterial sistémica. Esta disminución de las resistencias periféricas no se asocia con cambios significativos ni de la frecuencia ni del gasto cardíaco. La administración de estos fármacos normaliza la presión arterial en el 50% de los casos aproximadamente. Estos fármacos como ya se había mencionado mejora también el remodelado vascular y cardíaco y la disfunción endotelial asociada a la hipertensión.

Insuficiencia cardíaca e insuficiencia ventricular izquierda: El tratamiento con IECA retrasa la progresión de la insuficiencia cardíaca, reduce la incidencia de muerte súbita y de hospitalización y en general mejora la calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos están indicados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, con independencia de su gravedad, desde la disfunción ventricular asintomática hasta la insuficiencia cardíaca congestiva. Estos fármacos no solo mejoran la insuficiencia cardíaca sino también el remodelado patológico del corazón asociado a ella puesto que disminuye la dilatación ventricular.

Infarto de miocardio: El tratamiento con IECA reduce la mortalidad general tras el infarto de miocardio, este efecto es mucho mayor en personas con hipertensión y diabetes.

Nefropatía diabética: Los IECA previenen la progresión de la enfermedad renal y reducen las secuelas clínicas que se asocian a ella (incluyendo necesidad de diálisis y trasplante renal), este beneficio se dan tanto en nefropatía diabética como de otras etiologías. Este efecto se produce como consecuencias de efectos directos sobre el riñón.

6.6 Fármacos antihipertensivos Beta bloqueadores (Farmacología Velásquez, 2008):

Este grupo de fármacos inhibe el sistema nervioso simpático a nivel central y periférico.

Los efectos del sistema nervioso simpático son mediados por norepinefrina (noradrenalina) liberada localmente desde la terminación nerviosa post ganglionar y epinefrina (adrenalina) liberada desde la médula adrenal. Estas acciones comienzan con la unión de las catecolaminas a los receptores localizados sobre la superficie externa de la membrana de la célula efectora. Ahlquist en 1948, demostró que la respuesta a catecolaminas en los diversos tejidos estaba mediada a través de dos tipos de receptores, llamados alfa y beta. Subsecuentemente fueron caracterizados dos subtipos de beta receptores 1 y 2 y dos subtipos de alfa receptores 1 y 2.

Desde entonces por lo menos 11 subtipos de receptores adrenérgicos han sido caracterizados; pero como necesitan ser evaluados farmacológicamente, ellos pueden ser subdivididos dentro de tres grandes familias:

- Beta receptores: que se acoplan a la proteína G estimuladora, para activar la adenil ciclasa.
- Alfa 1 receptores: que se acoplan a distintas clases de proteínas G, para activar la síntesis del segundo mensajero trifosfato de inositol y diacilglicerol.
- Alfa 2 receptores: que se acoplan a la proteína G inhibitoria, para inhibir la adenil ciclasa.

Un número de fármacos actúan como agonistas (poseen afinidad y eficacia sobre el receptor) y/o antagonistas (tienen afinidad pero no eficacia, y por lo tanto antagonizan a los agonistas naturales). Los agonistas débiles denominados agonistas parciales, no pueden evocar la respuesta máxima de la que sea capaz la célula pero tiene alguna afinidad por el receptor, para antagonizar al agonista natural.

De los agentes usados actualmente para tratar hipertensión, algunos interfieren con la liberación normal de norepinefrina en la terminación nerviosa y son referidos como fármacos de bloqueo neuronal periférico; otros actúan a nivel central por estimulación de alfa receptores, otros bloquean los receptores alfa o beta sobre las células efectoras.

Después de los diuréticos se han constituido por muchos años como los segundos fármacos antihipertensivos, aunque no son más efectivos que otros agentes antihipertensivos y pueden en ocasiones inducir serios efectos colaterales, son generalmente bien tolerados y ofrecen una especial ventaja de aliviar un número de enfermedades concomitantes.

En vista de su probada capacidad de proporcionar cardioprotección secundaria, después de un infarto del miocardio agudo, se tiene la esperanza que proporcionarán también, especial protección primaria de los eventos coronarios iniciales.

6.6.1. Mecanismo de acción

La inhibición competitiva de los beta bloqueadores sobre la actividad beta adrenérgica produce numerosos efectos sobre la función reguladora de la presión arterial, incluyendo una reducción del gasto cardíaco, una disminución en la liberación de renina, quizás una disminución en el flujo de salida neuro-simpático central, un bloqueo pre sináptico que inhibe la liberación de catecolaminas, y una probable disminución de la resistencia vascular periférica.

A pesar de la probable adaptación de la resistencia vascular periférica, los pacientes que toman betabloqueadores tienen debilitada su acción vasodilatadora en respuesta al ejercicio o a epinefrina. Los niveles de catecolaminas plasmáticas están elevados después del beta bloqueo.

6.6.2 Eficacia

Los betabloqueadores se han propuesto como monoterapia inicial para hipertensos jóvenes y de edad media, especialmente hombres blancos, y en pacientes con isquemia miocárdica y con gran estrés.

6.7 Efectos fisiopatológicos de la hipertensión arterial (Semplicini, et al, 2011).

6.7.1 Sobre los vasos cerebrales: cambios microvasculares y autorregulación

El árbol arterial normal está concebido para cumplir a la perfección con sus funciones de conducción y amortiguación. La energía pulsátil que recibe se restringe principalmente a las grandes arterias, que la absorben como consecuencia de la viscosidad de la sangre y de la pared arterial. El lecho vascular cerebral es único (con

el renal) al ser continua y pasivamente perfundido durante la sístole y la diástole, por ser su resistencia vascular muy baja.

Como consecuencia de la HTA se produce una remodelación del sistema arterial en su totalidad. La exposición de los vasos cerebrales a presiones pulsátiles aumentadas ocasiona cambios estructurales adaptativos y degenerativos, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, engrosamiento de la pared arterial, disminución de la luz arterial e hipertrofia de la musculatura lisa. En estas pequeñas arterias y arteriolas, la HTA ocasiona un engrosamiento de la media, lipohialinosis y proliferación de la íntima, lo que reduce el diámetro de la luz e incrementa la resistencia al flujo. Conforme el estrechamiento avanza, se produce una disminución de la perfusión en el lecho capilar, lo que puede ocasionar pequeños infartos lacunares y/o cambios isquémicos más difusos en la sustancia blanca periventricular o profunda, denominados leucoaraiosis.

Sin embargo, es posible estudiar la microvasculatura retiniana de forma no invasiva, y está aceptado que las anomalías que ésta presenta como consecuencia del envejecimiento o la HTA son un reflejo de la afectación de la microcirculación cerebral, por ser las arteriolas retinianas anatómica, fisiológica y embriológicamente similares a las cerebrales. Diversas manifestaciones patológicas de la microcirculación retiniana se han relacionado con la afectación de la función cognitiva, determinada por diversos test neuropsicológicos: recuerdo diferido de palabras, test de fluidez verbal y de símbolos digitales.

Las lesiones retinianas (microaneurismas y hemorragias) que se asociaron de forma más concluyente con puntuaciones inferiores en las pruebas reflejan un mayor grado de enfermedad microvascular y se observan habitualmente cuando está alterada la barrera hematorretiniana, lo que indica que la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica desempeña un papel importante en la patogenia de la afectación cognitiva.

Es conocido que en las personas normotensas la circulación cerebral se autorregula; es decir, en un límite amplio de entre 50 y 150 mmHg de presión arterial (PA) media, el flujo sanguíneo permanece constante con el objeto de mantener la integridad de la barrera hematoencefálica. Este proceso está regulado por el calibre de las pequeñas

arterias y arteriolas, que se estrechan al aumentar la PA y se dilatan cuando ésta disminuye. La remodelación vascular que acompaña a la HTA crónica hace que la autorregulación se adapte a los valores elevados de PA, desplazándose la curva de autorregulación a la derecha, con lo que se evita el riesgo de hiperperusión ante presiones elevadas, pero se incrementa el riesgo de isquemia a presiones bajas.

6.7.2 Sobre el tejido cerebral: microhemorragias, infartos silentes, lesión de sustancia blanca y atrofia

El empleo habitual de secuencias hemosensibles de ecogradiante o ecoplanar potenciadas en T2, en los estudios de resonancia magnética cerebral, ha posibilitado la detección de pequeños focos homogéneos de señal hipointensa denominados microhemorragias, que se corresponden patológicamente con antiguas hemorragias. Las arterias perforantes que nutren las áreas contiguas a estas microhemorragias presentan lipohialinosis moderada o intensa y ocasionales depósitos de amiloide. La HTA y la edad son los principales factores de riesgo para presentar microhemorragias. En personas sanas la HTA multiplica por 4 el riesgo de presentarlas.

La prevalencia de microhemorragias, según 4 estudios que incluyeron a 1.441 varones sanos, fue del 5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,9-6,2%), para incrementarse hasta un 33% en pacientes con antecedentes de ictus isquémico y un 60% en pacientes con hemorragia cerebral. Cuatro estudios han evaluado la prevalencia de microhemorragias en pacientes con deterioro cognitivo. Dos de ellos incluían exclusivamente a pacientes con enfermedad de Alzheimer y encontraron microhemorragias en el 26,8% de los casos. El tercero trató de determinar la prevalencia y gravedad de las microhemorragias en una serie de pacientes atendidos en una «clínica de memoria». De una cohorte de 772 pacientes, el 17% presentó al menos una microhemorragia. La prevalencia difería según los grupos diagnósticos: un 10% en personas con quejas subjetivas, un 20% en el grupo con deterioro cognitivo leve, un 18% en los afectados de enfermedad de Alzheimer y un 65% en los casos de demencia vascular. El último estudio determina que prácticamente el 85% de los pacientes con criterios de demencia vascular tienen microhemorragias.

Las microhemorragias se asocian particularmente con la presencia de lagunas y lesiones de sustancia blanca (LSB), lo que apunta a una conexión con la enfermedad

cerebro-vascular de pequeño vaso. En 2 estudios que incluyeron a 489 personas sanas, las microhemorragias se asociaron a lagunas (odds ratio [OR] = 12,2; IC del 95%, 5,4-27,5%), mientras que en otros 2 estudios que incluían a 154 pacientes con ECV la OR fue de 3,1 (IC del 95%, 1,6- 6,0%). Por otro lado, se ha estudiado la asociación de microhemorragias con la intensidad de leucoaraiosis en 16 estudios que incluían a su vez a sujetos sanos (OR = 4,6; IC del 95%, 1,7-12,6%) y a pacientes con ECV (OR = 6,2; IC del 95%, 4,2-9,1%).

Un estudio reciente analiza la hipótesis de que las microhemorragias, si son múltiples y se localizan en áreas cerebrales estratégicas, podrían afectar a la cognición; se dispondría entonces de una prueba no invasiva para identificar a las personas con un mayor riesgo de presentar lesiones cerebrales por HTA que pudieran ser susceptibles de beneficiarse de un tratamiento apropiado. Estudiaron a 25 sujetos con microhemorragias y los compararon con un grupo control de 30 sujetos emparejados por características clínicas similares. Se evaluaron los siguientes dominios cognitivos: función ejecutiva, atención y velocidad de procedimiento, nominación, memoria visual y verbal, y percepción visual. Aunque de manera no homogénea al ser el estudio retrospectivo, el grado de variabilidad en la realización de las pruebas fue similar en ambos grupos. El estudio demostró una notable diferencia en la prevalencia de disfunción ejecutiva entre los 2 grupos: un 60% en el grupo de microhemorragias frente al 30% en el grupo control. El análisis de regresión logística confirmó que la presencia de microhemorragias, pero no la de LSB, era un factor de predicción independiente de disfunción ejecutiva (OR = 1,32; IC del 95%, 1,01-1,70; $p = 0,04$). Los pacientes con disfunción ejecutiva tenían más microhemorragias en regiones frontales ($p = 0,002$) y en ganglios basales ($p = 0,048$), y se apreció una modesta relación entre el número de microhemorragias y el número de dominios cognitivos afectados.

La HTA se asocia no sólo a microhemorragias, sino también a lesiones silentes cerebrales de naturaleza isquémica: infartos y LSB. El infarto cerebral silente se define como una lesión de origen vascular en el parénquima cerebral que no presenta antecedentes previos de signos o síntomas de un ictus o accidente isquémico transitorio. La HTA y el envejecimiento son factores de riesgo constantes para la presencia de infarto cerebral silente.

6.8 Fisiología de ARA y IECAS en función cognitiva:

Un sistema complejo de interacciones neuroendocrinas protege el corazón, endotelio, el cerebro y los riñones de variación fisiológica. El sistema renina-angiotensina (RAS) regula la respuesta vascular a la lesión y la inflamación. Una respuesta repetida a la lesión y la inflamación conduce a la disfunción endotelial y el daño microvascular. Además, el cerebro posee una intrínseca RAS que está involucrado en la memoria y la cognición. Aunque los mecanismos específicos no son claros, la estimulación de la RAS se ha relacionado con la activación de citoquinas inflamatorias que pueden desempeñar un papel en demencia degenerativa. (Athilingam et al, 2011)

La renina es responsable de la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y proporciona un sustrato adicional para ACE mediada por la conversión al péptido angiotensina II activa. Esta conversión tiene lugar principalmente en la superficie del endotelio vascular de los pulmones con un poco de formación local en la vasculatura periférica, y aumenta la disponibilidad de la bradiquinina. Inhibidores de la ECA bloquean la conversión de angiotensina I a angiotensina II. La angiotensina II se ha implicado en trastornos de la memoria y la memoria, ya que fue atenuada por la infusión central de captopril en ratas. También se ha informado de que la angiotensina II se inyecta en el neostriatum dorsal cinco minutos después de condicionamiento de evitación pasiva interferido con la retirada de la respuesta condicionada 24 horas más tarde en modelos de rata y modelos de ratón. Además de su presencia en la circulación periférica, tanto de angiotensina II y ACE (en forma de ACE2) están presentes en el cerebro, con las densidades más altas en el cuerpo estriado del cerebro de ratas y ratones. El mecanismo de ACE2 en el cerebro en la protección cognitivo se ha examinado principalmente en modelos animales y garantiza una mayor exploración en la IC. (Athilingam et al, 2011)

Una serie de estudios recientes sobre la demencia vascular indican un riguroso control de los factores de riesgo vasculares con inhibidores de la ECA y los ARA II, el cual está indicado para la prevención primaria y secundaria de la demencia vascular, y tal vez para mejorar el deterioro cognitivo leve.

En el estudio de salud cardiovascular donde 414 sujetos que habían tomado inhibidores de la ECA y 640 que habían tomado otros medicamentos antihipertensivos,

no se encontró ninguna asociación entre la exposición a los inhibidores de la ECA y el riesgo de demencia (HR 1,01, IC 95%: 0,88 a 1,15). Sin embargo, la asociación de inhibidores de la ECA con la cognición se encontró que va a depender de si un fármaco específico cruza la barrera hematoencefálica.

Los inhibidores de la ECA centralmente activos que crucen la barrera hematoencefálica (por ejemplo, captopril, fosinopril, monopril, lisinopril, perindopril ytrandolapril) se asociaron con una disminución del 65% menos en las puntuaciones de función cognitiva por año de exposición ($p = 0,01$) en comparación con los inhibidores de la ECA no centralmente activos (por ejemplo, acupril, benacepril, enalapril, quinapril moexipril, y ramipril). Del mismo modo, en un subgrupo de 90 pacientes japoneses que usaban inhibidores de la ECA que cruzan la barrera hematoencefálica (captopril y perindopril) en comparación con los inhibidores de la ECA que no (enalapril y imidapril) se encontró que tenían un riesgo significativamente menor de la enfermedad de alzheimer. (Athilingam et al, 2011)

En un estudio reciente en ratones, donde se usó el perindopril (inhibidor de ACE) como protector del cerebro contra el deterioro cognitivo y se mostró una supresión de la activación de los astrocitos del hipocampo y la atenuación de superóxido. Entre los comentarios de los estudios, tanto en animales como en humanos se encontró que los inhibidores de la ECA y los ARA ayudan a preservar la función cognitiva a través de un mecanismo que es independiente de los efectos antihipertensivos. En un estudio reciente en animales, *Tota* y sus colegas examinaron el déficit de memoria por la administración de estreptocinasa intracerebral y ventricular en ratas y luego se dio perindopril inhibidor de ACE (que cruza la barrera hematoencefálica) durante 21 días. perindopril mitigó neurodegeneración inducida por la estreptocinasa (como se observa en los estudios histopatológicos) provocó mejora de la memoria y el flujo sanguíneo cerebral y redujo el estrés oxidativo, sin efecto sobre expresión de acetilcolinesterasa. Así, el bloqueo de la actividad de la ECA con un inhibidor de ACE centralmente activo podría disminuir los niveles de angiotensina II, lo que aumenta la concentración de acetilcolina, mejorando potencialmente la cognición y la inversión de la neurodegeneración, como se ha demostrado en modelos animales. (Athilingam et al, 2011)

Evidencias crecientes indican que la angiotensina II cerebral (AII) y algunos de sus fragmentos, que es AII 3-8 (AIV) y AII 3-7 ya sea directamente envejecimiento o por la modulación de la actividad de otros transmisores, están involucrados en los procesos cognitivos, incluyendo saber y la memoria. Aunque el papel de las angiotensinas cerebrales en humanos aún no se ha explorado completamente, los estudios experimentales han demostrado que la administración intracerebroventricular de AII y sus fragmentos en ensayos ha facilitado la adquisición de acondicionamiento activo y la retención en una situación de evitación pasiva. Los efectos facilitadores de la angiotensinas sobre la memoria se han conectado principalmente con los recientemente descubiertos AT4 receptores que se unen preferentemente AIV y AII 3-7 y se encuentra en las áreas cerebrales distintas de las que poseen receptores AT1 y AT2 (principalmente en la corteza cerebral, el hipocampo, el giro dentado, el tálamo y el cerebelo). Sin embargo, existen muchas evidencias significativas, aunque la participación de diferentes, de los receptores AT1 y AT2 en los procesos cognitivos. (Athilingam et al, 2011)

En varios estudios de aprendizaje y la memoria en animales, los inhibidores del sistema renina-angiotensina, en particular inhibidores de la ECA y antagonistas de A-II, se ha informado que tienen potenciales efectos inotrópicos. En particular, el losartán se ha demostrado que sirve para mejorar el rendimiento de retención en la memoria espacial y a corto plazo de trabajo y para revertir el déficit de memoria inducida en el emparejamiento de retraso. Aunque hay pocos datos disponibles en humanos, los datos clínicos con antagonistas de AII tienden a apoyar los hallazgos experimentales. Por lo tanto, el losartán se ha demostrado para mejorar las funciones cognitivas en pacientes hipertensos. De acuerdo con estas observaciones, los resultados del presente estudio indican que en los pacientes hipertensos de edad muy avanzada, el tratamiento con losartán mejora el rendimiento cognitivo. Esto fue particularmente cierto en las escalas que evalúan la memoria inmediata y retardada, aunque era una tendencia creciente también se observa en la puntuación de la prueba de fluidez lista de palabras, que mide la memoria semántica y el lenguaje. (Athilingam et al, 2011)

La acción del losartán que aumenta la memoria podría ser debido a la capacidad de la droga para cruzar la barrera del cerebro y para desenmascarar los receptores AT2 como consecuencia de receptor bloqueador AT1. La acción de aumentar AII endógena,

liberado en respuesta al bloqueo de los receptores a la AT1, a través de los receptores AT2, puede causar efectos para mejorar la memoria, posiblemente por la modulación de la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica. El bloqueo de AII a nivel del receptor AT1 por el losartán también podría resultar en un aumento de la síntesis de la angiotensina IV; este péptido se une selectivamente a los receptores AT4, cuya activación se ha demostrado para participar en la adquisición de memoria y la memoria, tal vez a través de liberación de neurotransmisores modular y / o remodelación colinérgica y vías glutaminérgico en el hipocampo. (Fogari, et al, 2003).

A diferencia de losartán, el tratamiento con atenolol no afectó significativamente el rendimiento cognitivo, lo cual está de acuerdo con algunas observaciones previas que no muestran mejoría, pero también hay deterioro de la función cognitiva de los pacientes hipertensos tratados con beta-bloqueantes. (Fogari, et al, 2003).

La diferencia entre losartán y atenolol en sus efectos sobre la función cognitiva no dependerá de su efecto antihipertensivo, ya que la reducción de la PA fue similar con ambos fármacos. En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que en los pacientes muy ancianos hipertensos con losartán pueden tener un efecto positivo no sólo en el control de presión arterial, sino también sobre la función cognitiva y, en términos de seguridad, ofrece alguna ventaja sobre atenolol. (Fogari, et al, 2003).

VII. MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Área de Estudio: Hospital amistad México- Nicaragua, Ticuantepe, Managua.

7.2 Tipo de Estudio: Descriptivo de tipo serie de casos, longitudinal, prospectivo

7.3 Universo: Todos los pacientes hipertensos que reciben terapia con captopril o atenolol que equivale a 54 y 120 respectivamente.

7.4 Muestra y tipo de muestreo: La muestra corresponde a aquellos pacientes que se encuentran en monoterapia con captopril los cuales representan 45 sujetos y monoterapia con atenolol que equivale a 46 sujetos. El muestreo es de tipo no probabilístico por conveniencia. Se utilizó captopril ya que es el único IECA de actividad central disponible en el sistema público de salud.

7.4.2 Criterios de Inclusión: Pacientes hipertensos entre de 50 a 79 años con monoterapia con captopril y atenolol, en el Hospital amistad Mexico-Nicaragua en la ciudad de Ticuantepe, Managua durante el periodo noviembre a mayo 2014.

7.4.3 Criterios de Exclusión:

- Paciente mayor de 80 años
- Que no deseen participar en el estudio.
- Que hayan fallecidos durante el tiempo de realización del estudio.
- Pacientes analfabetas.
- Pacientes con alteraciones visuales

7.5 Variables:

Para identificar las características demográficas de la población a estudio

- Edad
- Sexo
- Ocupación
- Estado civil

- Escolaridad
- Procedencia

Para determinar el estado clínico en ambos grupos a estudio asociándolo al resultado de déficit cognitivo:

- Clasificación de la hipertensión
- Presencia de crisis hipertensivas
- Presión arterial media al inicio de seguimiento
- Antecedentes patológicos personales
- Presencia de deterioro cognitivo al inicio del seguimiento

Exposición a fármacos y su relación con demencia:

- Tiempo de exposición con el fármaco
- Tipo de fármaco usado
- Presencia de deterioro cognitivo al final del seguimiento a través de la evaluación con el mini mental test: al inicio y final de exposición
Orientación, registro, atención y calculo, recordación, lenguaje.

7.5.2 Operacionalización de variables

Tabla 1: Características socio demográficas

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta la fecha de la realización del estudio	50-54 55-59 60-64 65-69 70-74 75-79
Sexo	Característica fenotípica biológica sexual secundaria	Femenino Masculino
Procedencia	Dirección o región donde se encuentra habitando al momento del estudio	Rural Urbano
Ocupación	Actividad laboral que realiza el paciente en estudio	Trabajo Formal Trabajo Informal Desempleado Jubilado
Estado Civil	Condición marital real de la persona	Casado Soltero Acompañado
Escolaridad	Grado o año de escuela más alto aprobado por el paciente	Alfabetizada Primaria Secundaria Universitario

TABLA 2: Estado clínico

Variable	Definición	Indicador	Escala
Clasificación de la hipertensión arterial	Manera de categorización de los pacientes con HTA según JNC VII y que es usado como pronostico y para evaluar terapia en el momento de la medición.	Normal: <120/80 PH: PS120 y 139, PD 80 y 89 HTA1: PS 140 159, PD 90 a 99 mm HTA2 PS>160 y PAD >100 mm Hg	Pre hipertensión HTA I HTA II
Presencia de crisis hipertensivas	Es la elevación aguda de la presión arterial con o sin afectación estructural y funcional a diferentes órganos durante la primera medición		Si No
Presión arterial media al inicio de seguimiento	Es la presión sanguínea promedio en un individuo durante un ciclo cardíaco (presión de perfusión) en el momento de la primera medición.		<70 70-89 90-109 110 o mas
Antecedentes patológicos personales	Comorbilidades con las que cursa el paciente de forma crónica		Diabetes Epilepsia ACV Otras Ninguna

Presencia de deterioro cognitivo al inicio del seguimiento	Déficit cognitivo medido a través del Mini mental status examination con puntuación <24	MMSE: <24: Algún grado de deterioro cognitivo 24 o más: Sin evidencia de deterioro cognitivo	Si No
--	---	--	----------

Tabla 3: Relación fármacos y estado mental

Variable	Definición	Indicador	Escala
Tiempo de exposición al fármaco	Duración con monoterapia con los dos tipos de fármacos en estudio		6 meses 7-9 meses 10 o mas
Tipo de fármaco	Clase de medicamento usado por los pacientes para control de HTA		Captopril Atenolol
Presión arterial media al final de seguimiento	Es la presión sanguínea promedio en un individuo durante un ciclo cardíaco (presión de perfusión) en el momento de la entrevista en la segunda medición		<70 70-89 90-109 110 o mas
Presencia de deterioro cognitivo al inicio del seguimiento	Déficit cognitivo medido a través del MMSE con puntuación <24	MMSE: <24: Algún grado de deterioro cognitivo 24 o más: Sin evidencia de deterioro cognitivo	Si No
MMSE:			

Orientación	Es el estado de consciencia la cual determina su ubicación en las tres esferas: tiempo, espacio y persona		Del 1 al 10
Registro	Identificación de objetos para luego poder evocarlos a corto plazo en el futuro		1 al 3
Atención y cálculo	Cálculo es realizar las operaciones necesarias para prever el resultado de una acción previamente concebida. La atención es la capacidad que tiene alguien para entender las cosas o un objetivo		1 al 5
Memoria	Capacidad de memorizar los objetos antes expuestos al paciente		1 al 3
Lenguaje	Capacidad de los seres humanos para comunicarse por medio de signos (usualmente secuencias		1 al 9

	sonoras, pero también gestos y señas, así como signos gráficos). Principalmente lo hacemos utilizando el signo lingüístico		
--	--	--	--

7.6 Procedimientos de recolección de la información

8.6.1 Fuente de información:

Primaria y secundaria: la referencia expresada por los pacientes y uso de los expedientes clínicos.

8.6.2 Técnicas de recolección:

Se realizó mediante el diseño y elaboración de un instrumento con preguntas diseñadas acordes a las variables de estudio. La encuesta fue validada mediante aplicaciones piloto a cargo, lo que correspondió al 10% de la población a estudiar en una población de enfermedades crónicas que se encuentran en el Hospital Amistad México-Nicaragua. Una vez validada la encuesta se aplicó para la recolección de información.

Entrevista a los pacientes correspondientes a la muestra a través de la encuesta validada.

Primera medición en el mes de Noviembre del 2013.

Segunda medición en el mes de Mayo del 2014

8.6.3 Control del sesgo:

Sesgo de selección: Se realizó validación de la encuesta con el 10% de la población para identificar más criterios de exclusión en nuestro estudio.

Sesgo de información: Evitando las modalidades de sesgo de información conocidas tales como memoria motivada, inducción de respuestas por parte del entrevistador, estandarización de la información recolectada, uso de temas íntimos y apropiada elaboración de las preguntas.

Sesgo de confusión: Se realizó análisis estratificado con cada una de las variables para así poder identificar de manera más explícita donde estuvo el verdadero efecto.

8.6.4 Plan de análisis:

Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico de EPI-INFO 7. Se realizaron tablas de contingencia con análisis estratificados. Se utilizó chi cuadrado y test exacto de Fisher en las variables que sean necesarias, así mismo se calculó el valor de p para la significancia estadística, y los intervalos de confianza a través de Open Epi 2.3.

8.6.5 Consideraciones éticas:

Se preguntó a cada uno de los participantes del estudio si estaban de acuerdo en ser parte de este trabajo monográfico con previa presentación de los autores, Se firmó consentimiento informado en la ficha de recolección de datos explicando que la información obtenida será utilizada para fines académicos únicamente y se respetará la privacidad.

VIII. RESULTADOS

De las 91 personas de nuestro estudio, hubo un mayor porcentaje de pacientes entre las edades de 50-54 años con un 23% (21) y en las edades de 55-59 años con un 21% (19), seguido por los pacientes con edades entre 60-64 con un 18% (16) y 65 a 69 años con un 15% (14), las edades entre 75 a 79 obtuvieron 14%(13) y el 9% (8) restante en las edades de 70-74 años. (Anexos, Tabla #1).

En relación al sexo, 74% (67) pertenecían al sexo femenino y 26% (24) al masculino. (Anexos, Tabla#1).

El 71% (65) de la población estudiada corresponden al sector urbano y solamente un 29% (26) corresponden al sector rural. (Anexos, Tabla #1)

Con respecto a la ocupación, el 51% (46) de los pacientes eran desempleados, 23% (21) de ellos tenían trabajos formales, un 15% (14) eran jubilados y un 11% (10) trabajaban informalmente. (Anexos, Tabla #1).

La mayoría de los pacientes, un 52% (47) eran solteros, 41% (37) son casados, y un 8% (7) acompañados. (Anexos, Tabla #1)

Un 59% (54) de los pacientes tiene una escolaridad de primaria, un 20% (18) curso secundaria, un 13% (12) fueron alfabetizados y el restante 8% (7) alcanzaron estudiar en la universidad. (Anexos, Tabla #1).

Según la clasificación de la presión arterial encontramos que el 40% (36) tenían la presión en parámetros normales, los grupos de pre-hipertensión 33% (30) y 27% (25) con hipertensión arterial grado I. (Anexos, Tabla #2)

El 62% (56) no ha padecido de crisis hipertensivas en algún momento de su vida, el restante 38% (35) ha padecido. (Anexos, Tabla #2).

Los valores de presión arterial media (PAM) en nuestros pacientes, en su gran mayoría un 30% (27) tenían una PAM entre 81-90, un 29% (26) con cifras entre 70-80, un 26%

(24) con cifras de 91 a 100, un 11%(10) con PAM entre 101 a 110 y el restante 4%(4) con menos de 70. (Anexos Tabla #2).

La mayoría de los pacientes con un 44% (40) no presentan ningún antecedente patológico personal, un 25% (32) presentan como comorbilidad la diabetes, un 7% (6) presentan accidente cerebro vascular y 14% (7) presentaron otras patologías. (Anexo, Tabla #2).

En lo que corresponde al tiempo de exposición al fármaco un 65%(59) han recibido por 10 o más meses, seguido por un 25%(23) que han estado expuestos solo por 6 meses y un 10% (9) 7 a 9 meses (Anexos, Tabla #3)

Con respecto a la presencia de deterioro cognitivo al inicio del seguimiento, en los pacientes con captopril 84% (38) no presentaban ningún dato de deterioro, y el 16% (7) si tenían datos de deterioro. Aquellos pacientes que utilizaban atenolol, 50% (23) tenían deterioro cognitivo y el otro 50% (23) no lo presentaba. Al final del seguimiento, 91% (41) de los pacientes que usaban captopril no presentaban datos de deterioro cognitivo, mientras que el 9% (4) si tenían datos. Los pacientes que utilizaban atenolol, 67% (61) presentaron deterioro cognitivo según el MMSE y el 33% (30) no lo presentaban. (Anexos, Tabla #3)

IX. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La mayoría de los sujetos de nuestra revisión, se encontraban en los grupos etáreos de cincuenta a cincuenta y nueve años, tanto en los que recibían atenolol como los de captopril. En este estudio no hubieron suficientes sujetos en los grupos etáreos entre 70 y 79 años, y según Casado, Ignacio en 2008, es en este grupo donde se demuestra con significancia estadística el efecto protector ya que con el progresivo envejecimiento de la población, el deterioro cognitivo constituye un grave problema socio-sanitario, así mismo que entre más avanzada la edad, el deterioro cognitivo será aún mayor por procesos degenerativos.

La gran mayoría de los pacientes eran del sexo femenino tal y como lo avala ENDESA 2011 donde muestra que la mayoría de la población pertenece al sexo femenino. La mayoría corresponden al sector urbano en ambos grupos. A pesar que el área a estudio se encuentra en una zona rural, son los barrios más cercanos los que acuden al centro de atención.

Con respecto a la ocupación, la mayor parte de sujetos estaban desempleados, lo que no concuerda con la literatura consultada. Athilingam et al, en 2012, menciona que mantener en uso la función cerebral con un trabajo formal es un factor protector de demencia.

En relación al estado civil de los pacientes, la mayoría se encontraban solteros. La situación emocional de los adultos mayores representa un factor importante para poder medir la capacidad funcional de los mismos. Al estar solteros y viudos, se ven expuestos a padecer de una posible depresión, que puede influir en su capacidad funcional. (Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. 2009)

En ambos grupos de sujetos, la mayoría tenían una escolaridad de primaria debido a que el acceso en las comunidades rurales de Ticuantepe a la educación hace muchos años era muy difícil. Folstein et al, en 1975, refiere que el grado de conocimiento será vital a la hora de responder al examen para valorar su función cognitiva.

Kilander, Lena et al, en 1998 refiere que el aumento de cifras tensionales es directamente proporcional al deterioro de función cognitiva. La mayoría de sujetos encuestados tenían presión arterial normal según clasificación de JNC VII, a pesar de este dato aun recibían medicamento antihipertensivo. JNC VIII, recomienda un manejo no farmacológico (cambios del estilo de vida) en estos sujetos.

Las crisis hipertensivas causan lesiones cerebrovasculares en los ancianos, predisponiendo a padecer una demencia vascular, alterando el patrón cognitivo de los mismos. En este estudio la mayoría de los pacientes no han padecido de crisis hipertensivas en algún momento de su vida, disminuyendo de esta manera el riesgo de demencia vascular. (Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 2012).

Para ambos grupos, la mayoría de los pacientes tenían una presión arterial media entre ochenta y uno y noventa, calculada con los valores de presión arterial encontrada en el primer encuentro y verificadas en el segundo, sin encontrar diferencia entre ambos fármacos antihipertensivos.

La mayoría de los sujetos no presentaron ningún antecedente patológico personal, lo que es importante a la hora de evaluar la función cognitiva. Según la revista de neuropsicología, neuropsiquiatría y neurociencias, en el 2012, plantean que el principal daño de la diabetes mellitus es la desmielinización de los nervios. Otra patología asociada a demencia es el accidente cerebro vascular, el cual según Werring en su estudio en el 2004, plantea que pueden causar microhemorragias que si son múltiples y se localizan en áreas cerebrales estratégicas, podrían afectar a la cognición.

En cuanto al tiempo de exposición al fármaco, la mayoría de los sujetos estaban tomando el fármaco por diez meses o más. Según Gao Y, en el 2013, el efecto protector de los IECAS con actividad central es directamente proporcional al tiempo de exposición.

Durante la primera medición, los sujetos que utilizaban captopril tenían puntuación de MMSE que correspondía a una buena función cognitiva, sin embargo la mitad de pacientes con atenolol tenían puntuaciones que equivalen a datos de deterioro cognitivo. En la segunda medición se incrementó el porcentaje de sujetos sin deterioro

cognitivo en aquellos que usaban captopril y el porcentaje con deterioro cognitivo en los sujetos con atenolol.

X. CONCLUSIONES

Las personas en estudio se encontraban en los grupos etarios entre cincuenta y sesenta, la gran mayoría era de sexo femenino, habitaban en las regiones urbanas del municipio, se encontraban desempleadas, solo alcanzaron a aprobar primaria y la mayoría eran casados.

Las crisis hipertensivas y accidentes cerebrovasculares fueron más frecuentes en el grupo tratado con atenolol, sin embargo durante los 6 meses de estudio no ocurrió ninguna eventualidad en ninguno de los dos grupos. Es importante recalcar que aquellos sujetos con tratamiento a base de captopril mantuvieron presiones arteriales media más bajas que las de los que se encontraban en atenolol, pero la mayoría estaban en parámetros normales. Estos cambios mínimos en presión arterial y los antecedentes de crisis se reflejaron negativamente en la puntuación total de los sujetos con atenolol, así como en la clasificación final de presencia de deterioro cognitivo.

El tiempo de exposición a las drogas es muy importante al definir el estado cognitivo de los sujetos y es evidente que aquellos sujetos que tenían más tiempo con captopril obtuvieron puntajes en el MMSE más altos que aquellos que la habían sido tratado por un tiempo más reducido. Todo lo contrario sucede con el grupo con atenolol ya que aquellos que se les ha administrado por más tiempo presentaban puntuaciones del MMSE más bajas.

Durante los seis meses de estudio, los sujetos con captopril mejoraron la puntuación total en el MMSE, de esta manera disminuyó el porcentaje de individuos con deterioro cognitivo en este grupo, por otro lado se incrementó el número de sujetos con déficit cognitivo en los que consumían atenolol.

XI. RECOMENDACIONES

MINSA

- Proveer de capacitaciones a los trabajadores de salud sobre los signos y síntomas iniciales de la progresión a demencia causada por la hipertensión arterial, para poder diagnosticar y detectar tempranamente a los pacientes con un deterioro cognitivo.

- Utilizar métodos diagnósticos más específicos como lo es el Mini Mental State Examination como examen de rutina en las consultas de los pacientes crónicos de los diferentes centros y puestos de salud para realizar un diagnóstico y un abordaje más especializado.

- Incorporar alguno de los fármacos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina de vida media prolongada que tienen efecto a nivel central, tal como lisinopril, fosinopril, monopril, perindopril ytrandolapril, a la lista básica de medicamentos.

- Promover la prescripción del captopril como terapia antihipertensiva de mantenimiento, a dosis adecuada, en los centros de atención primaria en salud.

XII. BIBLIOGRAFIA:

Antioquia, Colombia (2012). Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias.

Athilingam, P. Munro Cindy (2012). "Cognitive Protection by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Heart Failure". International Journal of Nursing Science, 2(3): 14-22

Casado, I. Ramírez, J. (2008) "Hipertensión arterial y función cognitiva" Medicina Clínica (Barcelona).130(14):542-52

Fogari, R. Mugellini A. (2003) "Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients". Journal of Human Hypertension, 17, 781–785

Folstein, MF. Folstein SE. McHugh PR. (1975) "Mini-mental state-A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". Journal of Psychiatry. Nov; 12(3):189-98

Gao, Y. (2013) "Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia". British Medical Journal, University College Cork, Cork, Ireland, UK, p. 1-8.

Harrison (2007) "Tratado de medicina Interna" 16va edición. MA. USA.

Herrera, M. (2011) "Factores de riesgo para el desarrollo de síndrome demencial en el Centro de Salud Sócrates Flores". Managua Nicaragua.

Johnson, M (2012) "Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus". Journal of Alzheimer's & Dementia; cap 8, p. 437–444

Kilander, L. Nyman H. (2008) "Hypertension Is Related to Cognitive Impairment A 20-Year Follow-up of 999 Men". Journal of American Heart Association; cap 31: p. 780-786.

Nicaragua, Ministerio de Salud. (2010) "Protocolo de atención de problemas médicos más frecuentes en adultos".

Nicaragua, "Encuesta Nicaragüense de Demografía y Salud". ENDESA 2011/2012 Informe anual.

Nien- Chen L. Austin L. (2010) "Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis". Center for the Assessment of Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Assessment, Management and Policy Program, Department of Health Policy and Management, Boston University School of Public Health, Boston, MA, USA BMJ; p 340-465

México, Instituto de Seguro Social (2009) Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguro Social.

Semplicini, A. Inverso G. (2011) "Blood pressure control has distinct effects on executive function, attention, memory and markers of cerebrovascular damage Relevance for evaluating the effect of antihypertensive treatment on cognitive domains analysis". Journal of Human Hypertension; cap 25, p. 80–87.

Sink, KM. (2009) "Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health University of North Carolina". USA, cap 2, p. 169

Solomon S, Hotchkiss E, Saravay SM, Bayer C, Ramsey P, Blum RS. (1983) "Impairment of memory function by antihypertensive medication". General Psychiatry. October; cap 40, p 1109-12.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. (2003) JAMA; 289: 2560-72

Werring DJ. (2004) "Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI". University of Leeds P. 145

Wolozin, B. (2010) "Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis". British Medical Journal, University of Boston. p. 340

Vander Hoorn S. (2006) "Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: Estimates of blood pressure levels". Journal of Hypertension; cap. 24: p. 413-22.

Velázquez (2008) Farmacología clínica 18va edición. Editorial Panamericana. España.

ANEXOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA – UNAN MANAGUA.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

Este formato tiene como fin servir como ficha de recolección de información en esta investigación, a través de la información que deberá ser debidamente recolectada del expediente clínico, siendo esta ficha previamente validada

Marque con una X según corresponda.

I. Datos generales:

1. *Edad:*

50-54 años____

55-59 años____

60-64 años____

65-69 años____

70-74 años____

75 a 79 años____

2. *Sexo*

Femenino____

Masculino____

3. *Procedencia:*

Rural____

Urbano____

4. *Ocupación:*

Trabajo Formal____

Trabajo informal____

Desempleado____

Jubilado____

5. *Estado civil:*

Soltero____

Casado____

Acompañado____

Viudo____

6. *Escolaridad:*

Alfabetizado____

Primaria____

Secundaria____

Universitario____

II. Niveles de tensión arterial

7. Clasificación de la hipertensión:

Pre hipertenso_____

HTA 1_____

HTA 2_____

8. Presencia de crisis hipertensiva

Si_____

No_____

9. Presión arterial media:

<70_____

70-80_____

81-90_____

91-100_____

101-110_____

>110_____

10. Historia de accidente cerebrovascular:

Si_____

No_____

11. Antecedente patológico personal

Diabetes Mellitus_____

Epilepsia_____

ACV_____

Ninguna_____

Otras_____

III. Método diagnóstico y clasificación

12. Tiempo de exposición al fármaco :

6_____

7-9_____

10 o mas_____

13. Tipo de fármaco

Captopril_____

Atenolol_____

Mini mental Status Examination MMSE

Yo,....., de.... años, acepto a realizar esta encuesta y estoy consciente que la información que se obtendrá será utilizada para fines académicos únicamente y se respetará mi privacidad.

I. **Orientación** (0-10 puntos)

- Dígame el día (1).....fecha (1).....mes (1)..... estación (1).....año (1).....
- Dígame en qué lugar estamos (1).....piso (1).....ciudad (1)..... región (1).....país (1).....

II. **Registro** (0-3 puntos)

- “Le voy a nombrar 3 palabras. Quiero que me las repita después de mí. Trate de memorizarlas, pues se las voy a preguntar en un minuto más”

ÁRBOL – MESA – PERRO

Número de repeticiones..... (máximo seis veces en total)

III. **Atención y cálculo** (0-5 puntos)

- Contaremos hacia atrás restando 7, partiremos de 100
93 – 86 – 79 – 72 – 65

IV. **Memoria** (0-3 puntos)

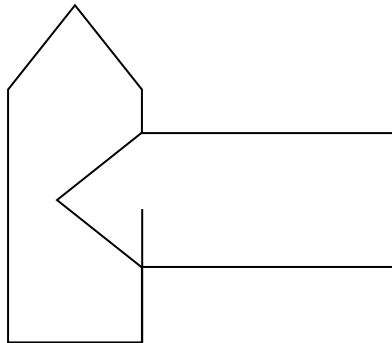
- ¿Recuerda las tres palabras de antes? Por favor repítalas.

V. **Lenguaje** (0-9 puntos)

- Mostrar un LÁPIZ (1)..... y un RELOJ (1)..... (la persona debe nombrarlas)
- Repita ésta frase: EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS (1).....
- Orden: "TOME ESTE PAPEL CON SU MANO DERECHA (1), DÓBLELO POR LA MITAD CON AMBAS MANOS (1) Y DÉJELO EN EL SUELO (1).....
- Lea la siguiente frase y haga lo que se le pide: (1)

CIERRE LOS OJOS

- Escriba una frase a continuación: (1)
- Copie este dibujo (1)



VI. **Puntuación total:**

27 a más: Normal_____

25-26: Normal Repetir examen posteriormente_____

19-24: Sospecha demencia_____

10-18: Demencia moderada_____

9 o menos: Demencia severa_____

Tabla #1- Características sociodemográficas de la población hipertensa de 50 a 79 años que acude al Hospital primario Amistad México Nicaragua de Noviembre 2013-Mayo 2014								
Variable	Captopril		Atenolol		Total		Valor de p	IC 95%
	F	%	F	%	F	%		
Edad								
50-54	10	26%	11	25%	21	25%	0.4427	0.22-2.83
55-59	4	10%	7	16%	11	13%	0.9208	0.029-5.12
60-64	9	23%	7	16%	16	19%	0.6573	0.048-2.84
65-69	9	23%	5	11%	14	17%	0.1898	0.0053-1.29
70-74	1	3%	7	16%	8	10%	1	
75-79	6	15%	7	16%	13	16%	1	
Total	39	100%	44	100%	83	100%		
Sexo								
Masculino	10	22%	14	30%	24	26%	0.079	0.01096-1.126
Femenino	35	78%	32	70%	67	74%	0.008	0.06756-0.6336
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Procedencia								
Urbana	31	69%	34	74%	65	71%	0.0017	0.0307-0.4733
Rural	14	31%	12	26%	26	29%	0.25	0.05591-1.46
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Ocupación								
Desempleado	30	67%	16	35%	46	51%	0.17	0.08479-1.218
Jubilado	5	11%	9	20%	14	15%	0.086	
Trabajo formal	8	18%	13	28%	21	23%	0.007	
Trabajo informal	2	4%	8	17%	10	11%	1	0.07364-37.72
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Estado Civil								
Acompañado	3	7%	4	9%	7	8%	0.143	
Casado	20	44%	17	37%	37	41%	0.0796	0.052-0.9489
Soltero	22	49%	25	54%	47	52%	0.085	0.072-1.56
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Escolaridad								
Alfabetizado	8	18%	4	9%	12	13%	0.1333	0.00218-1.04
Primaria	22	49%	32	70%	54	59%	0.01035	0.04763-0.6272
Profesional	5	11%	2	4%	7	8%	1	
Secundaria	10	22%	8	17%	18	20%	0.8235	0.02443-4.547
Total	45	100%	46	100%	91	100%		

Fuente: Entrevista a sujetos de estudio

Tabla #2- Estado Clínico de los pacientes hipertensos de 50 a 79 años que acude al Hospital primario amistad México Nicaragua en Noviembre 2013-Mayo 2014.

Variable	Captopril		Atenolol		Total		Valor de p	IC 95%
	F	%	F	%	F	%		
Clasificación de la Presión Arterial								
HTA 1	13	29%	12	26%	25	27%	0.00039	0.0013-0.271
Normal	20	44%	16	35%	36	40%	0.24	0.0402-1.483
Prehipertension	12	27%	18	39%	30	33%	0.8242	0.3506-7.302
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Presión arterial media								
<70	1	2%	3	7%	4	4%	1	
70-80	16	36%	10	22%	26	29%	0.8915	0.0952-3.607
81-90	11	24%	16	35%	27	30%	0.06	
91-100	13	29%	11	24%	24	26%	0.034	0.0143-0.682
101-110	4	9%	6	13%	10	11%	0.2381	0.00294-0.71
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Presencia de crisis hipertensiva								
Si	12	27%	23	50%	35	38%	0.03	0.03-0.71
No	33	73%	23	50%	56	62%	0.177	0.079-1.2
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Antecedentes patológicos personales								
Diabetes mellitus	17	38%	15	33%	32	35%	0.1696	0.0594-1.22
Ninguna	20	44%	20	43%	40	44%	0.018	0.0368-0.677
ACV	2	4%	4	9%	6	7%	0.067	
Otro	6	13%	7	15%	13	14%	0.192	
Total	45	100%	46	100%	91	100%		

Fuente: Entrevista a sujetos de estudio

Tabla #3- Exposición a los fármacos y su relación con el deterioro cognitivo de los pacientes hipertensos de 50 a 79 años que acuden al Hospital primario Amistad México Nicaragua Noviembre 2013-Mayo 2014.

Variable	Captopril		Atenolol		Total		Valor de p	IC 95%
	F	%	F	%	F	%		
Tiempo de exposición al fármaco								
6 meses	21	47%	2	4%	23	25%	0.79	0.01198-4.623
7-9 meses	2	4%	7	15%	9	10%	1	
10 o mas	22	49%	37	80%	59	65%	0.0038	0.03381-0.5327
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Deterioro cognitivo al inicio del seguimiento								
Si	7	16%	23	50%	30	33%	0.0005188	0.06832-0.4967
No	38	84%	23	50%	61	67%		
Total	45	100%	46	100%	91	100%		
Deterioro cognitivo al final del seguimiento								
Si	4	9%	26	57%	30	33%	0.000001787	0.02305-0.2444
No	41	91%	20	43%	61	67%		
Total	45	100%	46	100%	91	100%		

Fuente: Entrevista a sujetos de estudio