



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

EVALUACION TOXICA DE LA FENIL 1, 4-DIHIROPYRIDINA,
EN RATONES BLANCOS ADULTOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

SIERRA MENCHACA JOSE ANTONIO

ASESORES:

MVZ BENITO LOPEZ BAÑOS

MVZ MIGUEL ANGEL CORNEJO CORTES

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1985

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

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

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FEB-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'Ns: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:
„Evaluación Tóxica de la fenil 1,4-dihidropiridina en
_____ ratones blancos adultos”

que presenta al pasante: José Antonio Sierra Menchaca
con número de cuenta: 8312486-2 para obtener el TITULO de:
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a _____ de _____ de 199__

PRESIDENTE M.V.Z. José Alberto Chávez Enriquez
VOCAL MVZ. Benito López Baños
SECRETARIO MVZ. Gabriel Ruiz Cervantes
PRIMER SUPLENTE MVZ. Carlos Gerardo García Tovar
SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Victor Quintero Ramirez

D E D I C A T O R I A S

- Porque existe una sola raza, la humanidad
- Porque existe una sola religión, el amor
- Porque existe un sólo lenguaje, el de el corazón
- Porque existe un sólo DIOS y estas en todas partes

A TI SEÑOR POR PERMITIRME EXISTIR AQUÍ Y AHORA.

- A LA VIRGEN DE GUADALUPE
Por la fé y la esperanza

- A mis padres, por enseñarme a valorar todo lo que se tiene y a luchar por lo que se anhela, pero - sobre todo, por jamás hacerme sentir abandonado.

- A mis hermanos Saúl, Sergio, Alma, Servando y Salvador por los gratos momentos.
A Rosa Elvia, Juan Carlos y Sara, por el cariño, el apoyo y la voluntad incondicionales.

- A quien con justicia ganada se lo merece.
Por compartir conmigo la gran virtud de su ser.

A ADRIANA LUCILA.

- A Rodolfo

Ricardo

Rita

Rosa

Lupe

y Samuel

Por el gusto de ser primos.

A mis queridas tías Toña y Beatriz

por su enorme cariño sincero

A mis estimados

Teodoro

José Luis

y Rocío

Por darle más al significado de la palabra

A M I S T A D.

AGRADECIMIENTOS

- A la Escuela Primaria Libertadores de América
- A la Secundaria Horacio Zúñiga
- A mis queridísimo CCH Vallejo, y
A mi inolvidable FES-CUAUTITLAN

Gracias por ser mi casa cada una en su momento.

- A todos los profesores que me dieron una
formación académica.

- Al M.V.Z. Benito López Baños y al
M.V.Z. Miguel Angel Cornejo por -
permitirme la oportunidad de titu
larme.

- Al M.V.Z. Germán Garrido Farfán
Por sus valiosas aportaciones a este trabajo.

- A mis sinodales por el momento inolvidable.

- A la persona que con cariño impulso el
inicio y culminación de este trabajo.
Muchas gracias Adriana Lucila.

I N D I C E

	Página
Resumen.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	12
Material y Método.....	13
Resultados.....	18
Discusión.....	37
Conclusiones.....	40
Recomendaciones.....	41
Bibliografía.....	42

RESUMEN

El objetivo general del trabajo fué el determinar las bases que permitan, en un futuro próximo, la utilización de la fenil 1,4-dihidropiridina en medicina veterinaria, a través de la evaluación tóxica de la misma. Los objetivos particulares fueron; 1.-El determinar la dosis letal 50% de la fenil 1,4-dihidropiridina en ratones blancos *Mus musculus* cepa albina y 2.-Determinar su posible efecto en hígado, riñón, bazo y corazón, en ratones blancos *Mus musculus* cepa albina, a través de la observación de cortes histológicos.

Para el experimento se utilizaron 100 ratones blancos *Mus musculus* cepa albina, divididos primeramente en dos bloques, el primero de veintidós días de edad constando de 50 individuos y el segundo de treinta y cinco días de edad también de 50 individuos. Posteriormente cada bloque se dividió en cinco grupos de 10 ratones cada uno, diferenciándose entre grupos por la cantidad de fenil 1,4 -dihidropiridina que se inoculó vía intraperitoneal. En cada grupo quedó un ratón como testigo al que solamente se le inoculó 0.2ml de aceite de cártamo. La dosis por animal por grupo fué la siguiente: Grupo 1=5mg., Grupo 2=2.5mg., Grupo 3=1.25mg., Grupo 4=0.625mg. y Grupo 5=0.312mg. La dosis patrón se determinó al elevar 10 veces la dosis letal 50% de la nimodipina en ratones, vía endovenosa (51). Quedando de 300mg. por kilogramo de peso vivo para los ratones del primer bloque y de 100mg. por kilogramo de peso vivo para los del segundo bloque. No fué posible determinar la DL50 de la fenil 1,4-dihidropiridina ya que ningún ratón se murió después de la aplicación de la sustancia y del período de observación, que constó de 30 días. Por lo que fueron sacrificados aleatoriamente al azar 2 ratones de cada grupo y 2 ratones testigo de un total de 5, de cada bloque. Se colectaron muestras de hígado, riñón, bazo y corazón para su observación histopatológica y poder determinar su posible grado de lesión. Con las observaciones se llevó a cabo la prueba no paramétrica de Friedman con la cual no se determinaron diferencias significativas entre los ratones experimentales y los ratones testigo. Por lo que se recomienda el realizar otros trabajos experimentales para obtener mayores datos que permitan la posible utilización de la fenil 1,4-dihidropiridina en la medicina veterinaria.

1.- INTRODUCCION

La investigación científica, el arma de la cual se ha valido el hombre para progresar en todas las ramas del conocimiento, ha permitido a muchas naciones vivir con mayor equidad cultural, económica, social y ecológica; dando como resultado un futuro prometedor, en el que la evolución de las disciplinas tecnocientíficas y muy especialmente la medicina, tanto del hombre como de los animales, será un factor determinante [1,3].

Los países en vías de desarrollo, como México, luchan por establecer un equilibrio entre sus problemas internos y externos, y para enfrentarse a la problemática futura fincan sus esperanzas en la educación de sus habitantes y en particular de la juventud [1,24]. Sin embargo, no es secreto para nadie, que en los últimos años y en especial la década de los ochenta, la crisis cobró elevados dividendos a la educación superior, con importantes rezagos en la formación de recursos humanos y en el mantenimiento y renovación de la infraestructura física. Por ello las instituciones educativas, privadas y públicas, ahora más que nunca deben mejorar en todos sus niveles y ramas. Los miembros de la institución educativa con mayor tradición y jerarquía a nivel nacional, la Universidad Nacional Autónoma de México, deberán aportar su trabajo, conocimiento y experiencia, a la sociedad y a su Universidad [1,57].

El Médico Veterinario tiene un vasto campo de acción profesional y es partícipe directo en el desarrollo pecuario de

México, es por ello que deberá buscar alternativas que mejoren, en alguna forma, lo hasta ahora alcanzado. La farmacología en general y la farmacología veterinaria en especial, constituyen uno de los más fértiles y promisorios campos de la investigación moderna, que guarda sin duda sorpresas a las nuevas generaciones de investigadores. Dentro de los múltiples avances que la farmacología ha logrado debe considerarse el desarrollo de nuevas sustancias que ayuden al control de la salud humana y animal; Las dihidropiridinas forman parte de estas sustancias que tienen grandes posibilidades de tener un valioso aporte a este fin [56].

1.1 -LAS DIHIDROPIRIDINAS

Las dihidropiridinas son sustancias generadas en laboratorio, es decir, sintéticas; creadas a partir de la 1,4-Dihidropiridina a través de varios métodos como la metilación, metoxilación y halogenaciones, entre otros [45].

Estos derivados de la 1,4-Dihidropiridina son antagonistas del calcio, es decir, bloquean el paso del ión calcio por los canales de la célula, convirtiéndose en una importante clase de moduladores del calcio [4,,20,22,52].

Algunos de los derivados conocidos son la nifedipina, el verapamil, la felodipina, la nicardipina y la nimodipina; con diferencias mínimas en su configuración química y actividad farmacológica, además de su selectividad sobre tejidos, la cual depende de los receptores que se encuentren en dicho tejido

[5,6,14,39,46,56,61].

Fisiológicamente la acción de las dihidropiridinas es la inhibición del flujo directo de iones calcio extracelular [iones que son voltaje-dependientes, inductores de despolarización de membranas], considerándose como un contenedor en la acción recepto-operatoria en los canales de calcio de las membranas del miocardio, músculo liso de vasos sanguíneos y células neuronales [4,14,29,38,56].

1.2-EFECTOS DE LOS DERIVADOS DE LA 1,4-DIHIIDROPIRIDINA

Para poder entender los efectos de los derivados de la 1,4-Dihidropiridina debe explicarse como se da y como actúa sobre las fibras musculares. Como ya se dijo anteriormente los derivados son antagonistas del ión calcio y evitan que el ión calcio pase por los canales de la célula al interior. El calcio intracelular se encuentra acumulado en el retículo sarcoplásmico no granuloso, para ser utilizado en el momento del estímulo contráctil, pero si hay poco calcio acumulado baja la fuerza de dicha contracción, provocando relajamiento de la célula muscular [50,59].

La inhibición de la entrada excesiva de calcio al interior de la célula, provocada por los derivados de la 1,4-Dihidropiridina, da por resultado un desacoplamiento electromecánico lo que produce inhibición de la contracción y permite la relajación de la célula [50,59]. Algunas investigaciones demuestran que dichos derivados tienen mayor afinidad por el músculo liso que por el músculo estriado.

1.3-UTILIDAD DE LOS DERIVADOS DE LA 1,4-DIHIROPIDINA

Los derivados de la 1,4-Dihidropiridina con los que se ha experimentado, han dado resultado en el tratamiento de ciertos padecimientos como la migraña [4,30,54], la hemorragia subaracnoidea [4,30], la isquemia cerebral [34], la epilepsia crónica [53], en desórdenes de la memoria y demencia [4,30], además de evitar la hipertensión arterial y sistémica, previenen el infarto al miocardio y la angina de pecho [25,44]. También existen derivados que tienen efecto antitromboembólico [19,22], antineoplásico [36], antimetastásico [47] y actividad sobre algunas hormonas; prolactina, somatotrófica, y tirotrófica [8,9,20,21,30].

En algunos animales han demostrado tener propiedades angioplásticas [39,47] y antimutagénicas [31].

Estas sustancias, hasta ahora, no han provocado farmacodependencia, mutagénesis ni toxicidad [46], por el contrario, han permitido en cierta medida, controlar los padecimientos antes mencionados [4,19,30,35,48,52,54,59].

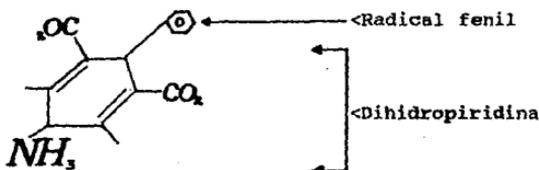
Los estudios realizados en estos derivados indican que pueden ser administrados por vía oral [son resistentes a la digestión de la tripsina] además de la endovenosa, intraperitoneal e intraduodenal [2,6,14,25,39,40,45,49]. Para su aplicación se sabe que son poco solubles en agua, pero en solución acuosa de salicilato de sodio se disuelven bien [14].

En estudios sobre la biotransformación y la farmacodinamia de

algunos derivados de la 1,4-dihidropiridina se encontró que tienen absorción gástrica, llega a la sangre y de allí se dirige al hígado donde son biotransformados por una deshidrogenación, en la membrana biliar sufren una difracción molecular [44], después se dirige a los sitios de acción, que pueden ser células musculares lisas o estriadas, células de la glándula hipófisis y células nerviosas, principalmente; posteriormente son eliminadas a través del riñón, en orina, y en la bilis [40,46].

1.4-FENIL 1,4-DIHIIDROPIRIDINA

Esta sustancia es un derivado de la 1,4-Dihidropiridina y pertenece a la misma clase de moduladores de calcio mencionados anteriormente; su fórmula es la siguiente:



Información de experimentos anteriores, con los derivados de las dihidropiridinas, indican que la combinación de estos derivados con otros fármacos presentan mayores posibilidades de utilidad como en la toxoplasmosis cerebral (13), la malaria (12) y como herbicidas (17,18,22,46). La fenil 1,4-Dihidropiridina ha sido sometida, junto con algunos otros derivados de las dihidropiridinas, a varios experimentos, con resultados positivos; encontrándose efectos antihipertensivos[26,58] y

analgésicos[27]. Por tal motivo en el presente trabajo se buscan las bases para una posible utilización, en medicina veterinaria, de la Fenil 1,4-dihidropiridina.

1.5-EXPERIMENTACION DE NUEVOS FARMACOS

Cuando se investigan drogas nuevas para uso médico, existe un modo sistemático para llegar a la comprobación de su utilidad e inocuidad. Este sistema se constituye de tres partes: A)Acción farmacológica, B)Farmacocinética y C)Toxicidad (15,28,41,56).

A) Acción farmacológica: esta investigación comprende un estudio farmacológico completo de la acción de la sustancia sobre todos los sistemas orgánicos en animales de distintas especies, no solamente sanos sino también afectados del transtorno que la droga ha de corregir y que deberá provocarse experimentalmente.

B) Farmacocinética: el estudio de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de la droga es esencial, pues aporta los datos para permitir una adecuada administración de la misma dando además una idea sobre la duración de su acción en el organismo. Los métodos pertinentes pueden ser químicos, físicos y biológicos.

C) Toxicidad: se trata de una investigación de extraordinaria importancia, referente a los fenómenos nocivos o adversos que la droga pueda producir, siendo esencial que dicho estudio se realice en diversas especies; en todos los casos debe verificarse la toxicidad aguda, subaguda y crónica, además de estudios

especiales (teratogenicidad y carcinogenicidad) (15,28,41,56).

Los estudios de toxicidad aguda, se efectúan para determinar la cantidad de droga que pueda ser peligrosa o directamente mortal cuando se administra en una o varias veces en 24 horas o menos; se utilizan en general ratas, ratones o cobayos, y la droga se le suministra por vía oral, intravenosa o intraperitoneal, anotando cuidadosamente las manifestaciones que presentan los animales. Deberán efectuarse exámenes patológicos de los órganos de los animales muertos. Para determinar la toxicidad aguda suele recurrirse a la determinación de la DL50 (Dosis letal de la sustancia capaz de causar la muerte al 50% de los animales sometidos a experimentación). La muerte de los animales puede ocurrir de forma más o menos súbita o más o menos retardada, dependiendo de las vías de administración y la resistencia o tolerancia de las especies en experimentación (15,28,41,56).

En México las normas referentes a los medicamentos veterinarios se contienen en el capítulo IV de la Ley Federal de Sanidad Pitopecuaria, cuyos artículos se encarga de aplicar el Departamento de Control de Productos Biológicos, Farmacéuticos y Alimenticios, de la Dirección General de Sanidad Animal de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (56).

La Ley de Sanidad Pitopecuaria de los Estados Unidos Mexicanos que rige en la actualidad fue publicada en el Diario Oficial el trece de diciembre de 1974. En dicha ley se contempla lo

referente al control de productos biológicos, químicos, farmacéuticos y alimenticios, y de equipo para uso en animales (título tercero, capítulo IV, así como un transitorio) (56).

Esta ley tiene por objeto la protección y conservación de los vegetales y animales contra la acción perjudicial de plagas y enfermedades, y en este caso en particular el control sanitario y de calidad de los productos biológicos, químicos, farmacéuticos y alimenticios y de equipos y servicios técnicos para uso o aplicación en los animales (capítulo V del título primero) (56).

FALLA DE ORIGEN

2.-OBJETIVOS

2.1-Determinar la toxicidad de la fenil 1,4-dihidropiridina en ratones blancos Mus musculus cepa albina, por medio de su dosis letal 50% (DL50).

2.2-Determinar el posible efecto de la fenil 1,4-dihidropiridina en hígado, riñón, bazo y corazón, en ratones blancos Mus musculus cepa albina, mediante la observación de cortes histológicos.

3.-MATERIAL Y METODO

3.1-MATERIAL.

3.1.1-BIOLOGICO: a)50 ratones blancos Mus musculus cepa albina de veintiún días de edad, en proporción 50% hembras y 50% machos.

b)50 ratones blancos Mus musculus cepa albina de treinta y cinco días de edad, en proporción 50% hembras y 50% machos.

c)Alimento para ratones marca purina (cantidad necesaria para treinta días).

3.1.2-QUIMICO: a)Fenil 1,4-dihidropiridina (cantidad necesaria para el experimento).

b)Aceite de cártamo como diluyente para la fenil 1,4-dihidropiridina.

c)Formol al 10%.

d)Material necesario para la técnica de inclusión en parafina y para las tinciones de hematoxilina-eosina, en el laboratorio de histología.

3.1.3-FISICO:a)Seis jaulas especiales para ratones y sus aditamentos

b)Estuche de disección y frascos de cristal para la toma de muestras de los órganos que se colectarán (hígado, riñon, bazo y corazón).

- c) Portaobjetos y cubreobjetos para 96 laminillas.
- d) 20 jeringas insulínicas.
- e) 15 tubos de ensayo, dos rejillas y un mechero.
- f) Microscopio fotónico y Microtómo.

3.2-METODO

El aceite de cártamo puro se utilizó como diluyente de la fenil 1,4-dihidropiridina, ya que con este se obtuvieron los mejores resultados de solubilización, en comparación con el aceite de girasol, aceite de olivo, aceite de girasol con cártamo y la glicerina.

La cantidad patrón, a inocularse en una sola aplicación se valoró en 330 miligramos por kilogramo de peso vivo, vía intraperitoneal (2), obteniéndose al elevar diez veces la dosis letal 50% de la nimodipina en ratones, vía endovenosa [51]. Esta dosis se aplicó a los ratones de veintiun días de edad, ya que a los ratones de treinta y cinco días de edad se les aplicó una dosis de 100 miligramos por kilogramo de peso vivo. El peso promedio de los ratones de 21 días de edad fue de 15 gramos y de 50 gramos para los ratones de 35 días de edad.

Los animales inicialmente se separaron por edades, quedando dos bloques de 50 ratones; los de 21 días de edad y los de 35

días de edad. Posteriormente cada bloque se separó en cinco grupos, cada grupo con 10 animales. Los grupos se diferenciaron en cuanto a la cantidad de Fenil 1,4-dihidropiridina a inocular. En cada grupo se dejó un animal como testigo, al que sólo se le aplicó 0.2ml. de aceite de cártamo, quedando los grupos de la siguiente forma:

Grupo	Dosis en mg.por animal	Animales inoculados	Ts.	Tl.
1	5	9	1	10
2	2.5	9	1	10
3	1.25	9	1	10
4	0.625	9	1	10
5	0.312	9	1	10

-Ts=Ratones testigo.

-Tl=Ratones totales.

La cantidad en mililitros que se aplicó a cada ratón fue de 0.2 mililitros [24]. Por lo tanto para que en 0.2 mililitros existiera la cantidad de Fenil 1,4-dihidropiridina necesaria en cada grupo se procedió a realizar cuatro diluciones dobles de la forma que a continuación se explica:

INICIO

- A.-Diluyente 4ml.más 100mg. de fenil 1,4-dihidropiridina, quedando
5mg. por 0.2ml.
- B.-Diluyente 2ml más 2ml de A, quedando 2.5mg. por 0.2ml
- C.-Diluyente 2ml más 2ml. de B, quedando 1.25mg. por 0.2ml
- D.-Diluyente 2ml más 2ml. de C, quedando 0.625mg. por 0.2ml

E.-Diluyente 2ml más 2ml. de D, quedando 0.3125mg, por 0.2ml.

Las diluciones se utilizaron de la siguiente forma:

DILUCION	Para el grupo
A	1
B	2
C	3
D	4
E	5

Antes de la aplicación de la sustancia se dejó un lapso de 3 días para la adaptación de los animales, en los que se les proporcionó agua y alimento al libre acceso. Después de este lapso se procedió a aplicar a cada ratón su dosis correspondiente, con jeringas insulínicas y por vía intraperitoneal[2]. Posteriormente siguió un periodo de observación, el cual constó de treinta días, en este lapso se proporcionó a los ratones agua y alimento a libre acceso. Al no existir ninguna muerte al término de los 30 días se sacrificó, por desnucamiento y aleatoriamente, 2 ratones de cada grupo. De los ratones control de cada grupo se seleccionaron 2 al azar, es decir, de los cinco control se sacrificaron dos.

A cada ratón se le extrajo el hígado, el bazo, el corazón y los riñones; dichos órganos se introdujeron en frascos con formol al 10% para su fijación, los frascos se etiquetaron debidamente para su identificación y se llevaron al laboratorio de histopatología para su análisis. En dicho laboratorio se prepararon los cortes a través de la técnica de inclusión en parafina, el grosor de dichos cortes fue de 5 micrómetros y fueron tomadas de la parte

central e inicial de los órganos. La coloración utilizada fue la de hematoxilina-eosina y la observación se realizó en un microscopio fotónico común en 10x, 40X y 100X de aumento. Dichas observaciones se clasificaron en: 0-Sin Cambios Patológicos Aparentes (SCPA), 1-lesión leve, 2-lesión moderada, 3-lesión severa y 4-Autólisis; según su lesión aparente.

Con los datos obtenidos de las observaciones histopatológicas respecto a la posible toxicidad de la Fenil 1,4-Dihidropiridina, se procedió a realizar un análisis estadístico , el cual permitió una valoración de dichas observaciones. Para este fin se realizó la prueba no paramétrica de Friedman a cada bloque de ratones, con la ayuda del paquete estadístico NWA Stat Pack (7, 42).

4.-RESULTADOS.

Los resultados de este trabajo se presentan en quince cuadros y nueve figuras.

-El cuadro N.1 presenta una clasificación general de los cortes histológicos , obtenidos de las muestras de los dos bloques de ratones, que se analizaron para la evaluación tóxica de la fenil 1,4-dihidropiridina. Determinandose de cada corte primero su número de identificación, segundo la edad del ratón del que se obtuvo la muestra, tercero el órgano, cuarto la dosis que se inoculó al ratón y quinto el grado de lesión aparente, observado en el análisis histopatológico.

-El segundo cuadro indica el grado de lesión aparente que presentan los cortes histológicos de los órganos de los ratones , sometidos a las cinco diferentes dosis de la fenil 1,4-dihidropiridina, incluyendo los cortes realizados a los ratones testigo. Todos pertenecientes al bloque de 21 días de edad. Además contiene el resultado de la prueba no paramétrica de Friedman a la que se sometieron los datos en este cuadro.

-El tercer cuadro contiene el grado de lesión aparente que presentan los cortes histológicos de los órganos de los ratones sometidos a las diferentes dosis de la fenil 1,4-dihidropiridina incluyendo los cortes realizados a los ratones testigo. Todos pertenecientes al bloque de 35 días de edad. Además contiene el

resultado de la prueba no paramétrica de Friedman a la que se sometieron los datos de este cuadro.

-Del cuadro N.4 al N.15 se presentan las lesiones histopatológicas agrupadas por edad y por dosis de exposición, además se especifica el órgano, la modificación histopatológica su distribución, duración y extensión de cada lesión.

FALLA DE ORIGEN

Cuadro 1. Clasificación general de los cortes histológicos que se analizaron para la evaluación tóxica de la fenil 1,4-dihidropiridina en ratones.

LAMINILLA	EDAD	ORGANO	DOSIS	LESION
1	1	1	1	4
2	1	1	1	0
20	1	1	2	2
19	1	1	2	1
11	1	1	3	2
12	1	1	3	1
33	1	1	4	1
34	1	1	4	2
25	1	1	5	1
26	1	1	5	2
42	1	1	6	2
41	1	1	6	1
6	1	2	1	1
5	1	2	1	1
22	1	2	2	1
21	1	2	2	1
13	1	2	3	1
14	1	2	3	1
35	1	2	4	2
36	1	2	4	2
28	1	2	5	1
27	1	2	5	1
44	1	2	6	1
43	1	2	6	1
8	1	3	1	0
7	1	3	1	0
24	1	3	2	0
23	1	3	2	0
16	1	3	3	0
15	1	3	3	0
39	1	3	4	2
40	1	3	4	2
31	1	3	5	0
32	1	3	5	0
48	1	3	6	1
47	1	3	6	1
3	1	4	1	0
4	1	4	1	2
17	1	4	2	2
18	1	4	2	1
9	1	4	3	0
10	1	4	3	2
38	1	4	4	1
37	1	4	4	1
29	1	4	5	2
30	1	4	5	1
46	1	4	6	1
45	1	4	6	1

Continuación del cuadro 1.

49	2	1	3	2
50	2	1	3	2
51	2	4	3	1
52	2	4	3	4
53	2	2	3	0
54	2	2	3	1
55	2	3	3	0
56	2	3	3	0
57	2	1	4	1
58	2	1	4	2
59	2	3	4	0
60	2	3	4	0
61	2	2	4	0
62	2	2	4	0
63	2	4	4	2
64	2	4	4	2
65	2	1	1	1
66	2	1	1	2
67	2	2	1	1
68	2	2	1	1
69	2	3	1	0
70	2	3	1	0
71	2	4	1	0
72	2	4	1	1
73	2	1	2	2
74	2	1	2	2
75	2	2	2	0
76	2	2	2	2
77	2	3	2	0
78	2	3	2	0
79	2	4	2	1
80	2	4	2	1
81	2	1	5	1
82	2	1	5	1
83	2	4	5	1
84	2	4	5	1
85	2	3	5	0
86	2	3	5	1
87	2	2	5	0
88	2	2	5	0
89	2	1	6	1
90	2	1	6	1
91	2	3	6	0
92	2	3	6	0
93	2	2	6	2
94	2	2	6	0
95	2	4	6	4
96	2	4	6	4

EDAD: 1=21 DIAS, 2=35 DIAS

ORGANO: 1=HIGADO, 2=BAZO, 3=CORAZON, 4=RIÑON

DOSIS: 1= 5.0 MG., 2= 2.5, 3= 1.25, 4=0.625, 5=0.312 Y 6=0.0

LESION: 0= SIN CAMBIO PATOLOGICO APARENTE (SCPA), 1= LEVE,
2= MODERADO, 3=SEVERA Y 4=AUTOLISIS(NECROSIS).

Cuadro 2. Grado de lesión aparente que mostraron los animales, después de aplicar la fenil 1,4-dihidropiridina en comparación con los animales testigo, todos del primer bloque (21 días de edad)

ORGANO	D O S I S P O R A N I M A L					
	Experimentales					Testigos
	5mg	2.5mg	1.25mg	0.625mg	0.312mg	0.0mg.
HIGADO	4	2	2	1	2	1
	0	1	1	2	1	2
BAZO	1	1	1	2	1	1
	1	1	1	2	1	1
CORAZON	0	0	0	2	0	1
	0	0	0	2	0	1
RIÑON	2	2	2	1	2	1
	0	1	0	1	1	1

Clasificación del grado de lesión aparente:

- 0=Sin cambio patológico aparente.
- 1=Lesión leve.
- 2=Lesión moderada.
- 3=Lesión severa.
- 4=Autólisis(Necrosis).

Prueba de ANDEVA con 2 caminos de clasificación(Friedman):

$$X^2 = 4.142868 < X^2(5; 0.1) = 9.23636.$$

Se acepta $H_0: Me1=Me2=Me3=Me4=Me5=Me6$

Cuadro N.3.-Grado de lesión aparente que mostraron los animales, después de aplicar la fenil 1,4-Dihidropiridina en comparación con los animales testigo, todos del segundo bloque(35 días de edad).

ORGANO	D O S I S P O R A N I M A L					
	Experimentales					Testigos
	5mg	2.5mg	1.25mg	0.625mg	0.312mg	0.0mg.
HIGADO	1	2	2	1	1	1
	2	2	2	2	1	1
BAZO	1	0	0	0	0	2
	1	2	2	0	0	0
CORAZON	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	1	0
RIÑON	1	1	1	2	1	4
	0	1	4	2	1	4

Clasificación del grado de lesión aparente:

- 0=Sin cambio patológico aparente.
- 1=Lesión leve.
- 2=Lesión moderada.
- 3=Lesión severa.
- 4=Autólisis(Necrosis).

Prueba de ANDEVA con dos caminos de clasificación(Friedman):

$$X^2 = 1.732147 < X^2(5,0.1) = 9.23636$$

Se acepta $H_0: Me_1=Me_2=Me_3=Me_4=Me_5=Me_6$

Cuadro N.4-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 21 días de edad, inoculados con la dosis de 5mg. de fenil 1,4 dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
1	hígado	S.C.P.A.	-	-	-
2	hígado	S.C.P.A.	-	-	-
3	riñón	S.C.P.A.	-	-	-
4	riñón	Glomerulonefritis m.p.	Zonal	Crónica	Moderada
5	bazo	Células gigantes	Difusas	Crónica	Leve
6	bazo	Células gigantes	Difusas	Crónica	Leve
7	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
8	corazón	S.C.P.A.	-	-	-

Cuadro N.5-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 21 días de edad, inoculados con la dosis de 2.5mg. de fenil 1,4-dihidropiridina.

N. Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
17 riñón	Degeneración hidro.	Multifocal	Subaguda	Moderada
18 riñón	Degeneración hidro.	Multifocal	Subaguda	Moderada
19 hígado	Degeneración acumul.	Multifocal	Crónica	Leve
20 hígado	Degeneración acumul.	Multifocal	Crónica	Moderada
21 bazo	Congestión	General	Subaguda	Leve
22 bazo	Presencia de macrof.	General	Crónica	Leve
23 corazón	S.C.P.A.	-	-	-
24 corazón	S.C.P.A.	-	-	-

Cuadro N.6-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 21 días de edad, inculados con la dosis de 1.25mg. de fenil 1,4-dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
9	riñón	S.C.P.A.	-	-	-
10	riñón	Nefrosis glom-tub.	Difusa	Crónica	Moderada
11	hígado	Degeneración hidrop.	Difusa	Subaguda	Moderada
12	hígado	Degeneración hidrop.	Difusa	Subaguda	Leve
13	bazo	Congestión	Difusa	Subaguda	Leve
14	bazo	Congestión y hemo.	Zonal	Subaguda	Leve
15	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
16	corazón	S.C.P.A.	-	-	-

Cuadro N.7-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 21 días de edad, inoculados con la dosis de 0.625mg. de fenil 1,4-dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
33	hígado	Degeneración acumul.	Multifocal	Subaguda	Leve
34	hígado	Degeneración acumul.	General.	Cronica	Moderada
35	bazo	Congestión	General.	Subaguda	Moderada
36	bazo	Congestión	General.	Subaguda	Moderada
37	riñón	Degeneración hidro.	Focal	Crónica	Leve
38	riñón	Degeneración hidro.	Focal	Crónica	Leve
39	corazón	Congestión	Focal	Aguda	Moderada
40	corazón	Congestión	Focal	Aguda	Moderada

Cuadro N.8-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 21 días de edad, inoculados con la dosis de 0.312mg. de fenil 1,4 dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
25	hígado	Degeneración acumul.	Multifocal	Subaguda	Leve
26	hígado	Necrosis hemorragica	General	Crónica	Moderada
27	bazo	Congestión	Multifocal	Subaguda	Leve
28	bazo	Congestión	Multifocal	Subaguda	Leve
29	riñón	Degeneración hidro.	Multifocal	Subaguda	Moderada
30	riñón	Degeneración hidro.	Multifocal	Subaguda	Leve
31	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
32	corazón	S.C.P.A.	-	-	-

Cuadro N.9-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 21 días de edad, a los que no se les inoculo fenil 1,4-dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
41	hígado	Degeneración hidro.	Focal	Subaguda	Leve
42	hígado	Degeneración hidro.	Focal	Subaguda	Moderada
43	bazo	Macrófagos pres.	Focal	Crónico	Leve
44	bazo	Hipoplasia funcional	Multif.	Crónico	Leve
45	riñón	Degeneración hidro.	Multif.	Crónica	Leve
46	riñón	Degeneración hidro.	Multif.	Crónica	Moderada
47	corazón	Congestión	General	Subaguda	Leve
48	corazón	Congestión	General	Subaguda	Leve

Cuadro N.10.-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 35 días de edad, inoculados con la dosis de 5mg. de fenil 1,4-dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
65	hígado	Degeneración vacuolar	Multif.	Subaguda	Leve
66	hígado	Degeneración vacuolar	Multif.	Subaguda	Moderada
67	bazo	Congestión macrofs.	Multif.	Subaguda	Leve
68	bazo	Congestión macrofs.	Multif.	Subaguda	Leve
69	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
70	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
71	riñón	S.C.P.A.	-	-	-
72	riñón	Degeneración hidro.	Multif.	Subaguda	Leve

Cuadro N.11.-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 35 días de edad, inoculados con la dosis de 2.5mg. de fenil 1,4-dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
73	hígado	Degeneración vacuolar	Multifocal	Subaguda	Moderada
74	hígado	Degeneración vacuolar	Multifocal	Subaguda	Moderada
75	bazo	S.C.P.A.	-	-	-
76	bazo ⁿ	Presencia de macrofs.	Multifocal	Subaguda	Moderada
77	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
78	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
79	riñón	Degeneración hidro.	localizada	Subagudo	Leve
80	riñón	Degeneración hidro.	localizada	Subaguda	Leve

Cuadro N.12.-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 35 días de edad, inoculados con la dosis de 1.25mg. de fenil 1,4-dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
49	hígado	Degeneración vacuolar	Multif.	Subaguda	Moderada
50	hígado	Degeneración vacuolar	Multif.	Subaguda	Mod-Sev.
51	riñón	Congestión hemo.	Multif.	Aguda	Moderada
52	riñón	Autólisis	-	-	-
53	bazo	S.C.P.A	-	-	-
54	bazo	Presencia de macrofs.	Multif.	Subaguda	Leve
55	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
56	corazón	S.C.P.A.	-	-	-

Cuadro N.13.-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 35 días de edad, inoculados con la dosis de 0.625mg. de fenil 1,4-dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
57	hígado	Degeneración vacuolar	General	Subaguda	Leve
58	hígado	Degeneración vacuolar	General	Subaguda	Moderada
59	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
60	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
61	bazo	S.C.P.A.	-	-	-
62	bazo	S.C.P.A.	-	-	-
63	riñón	Congestión-hemorragia	Multif.	Subaguda	Moderada
64	riñón	Congestión-hemorragia	Multif.	Subaguda	Moderada

Cuadro N.14.-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 35 días de edad, inoculados con la dosis de 0.312mg. de fenil 1,4-dihidropiridina.

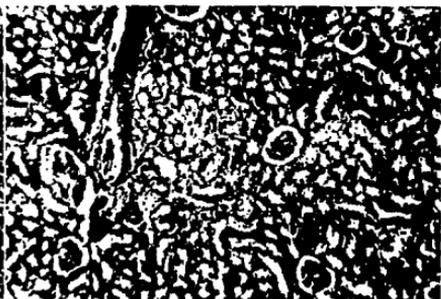
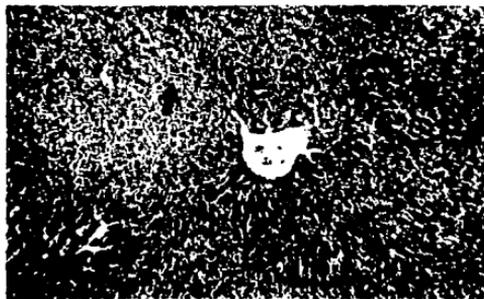
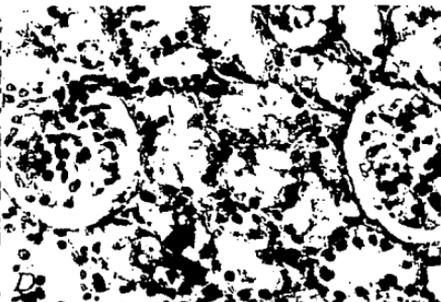
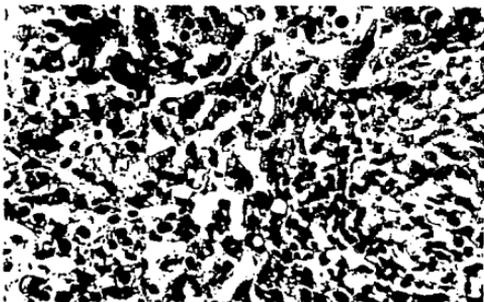
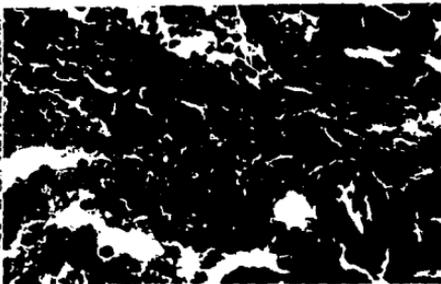
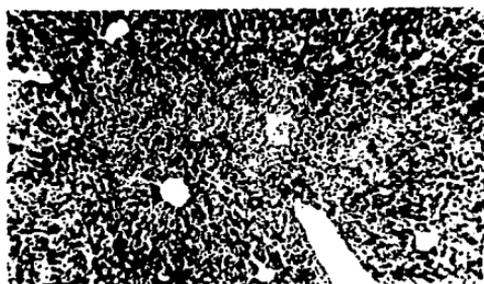
N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
81	hígado	Degeneración vacuolar	Focal	Subaguda	Leve
82	hígado	Degeneración vacuolar	Focal	Subaguda	Leve
83	riñón	Degeneración hidro.	Focal	Aguda	Leve
84	riñón	Degeneración hidro.	Focal	Aguda	Leve
85	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
86	corazón	Congestión	Multif.	Subaguda	Leve
87	bazo	S.C.P.A.	-	-	-
88	bazo	S.C.P.A.	-	-	-

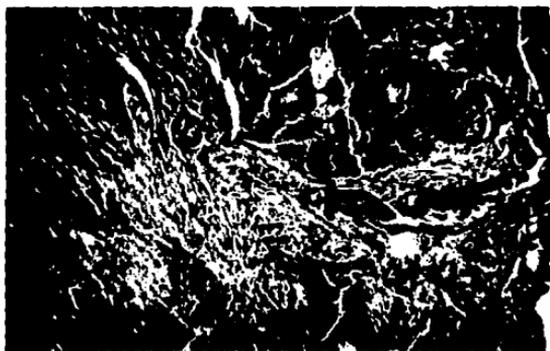
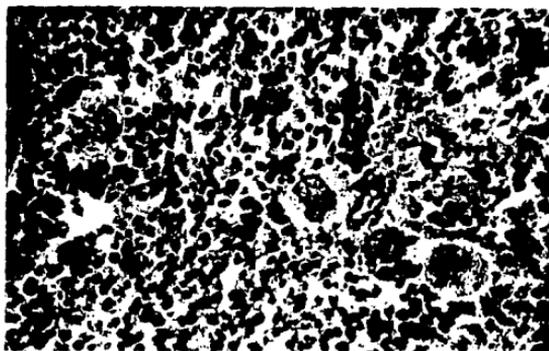
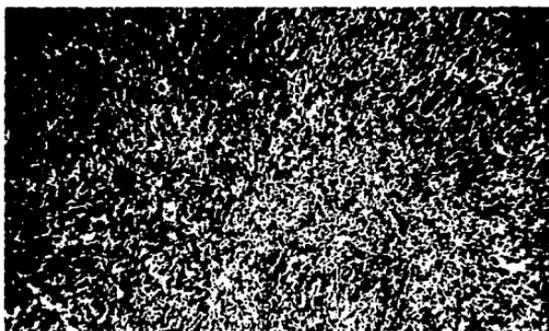
Cuadro N.15.-Clasificación de las lesiones microscópicas de los ratones, de 35 días de edad, a los que no se les inculó la fenil 1,4-dihidropiridina.

N.	Organo	Modif.histopatológica	Dist.	Duración	Ext.
89	hígado	Degeneración vacuolar	Focal	Subaguda	Leve
90	hígado	Degeneración vacuolar	Multif.	Subaguda	Leve
91	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
92	corazón	S.C.P.A.	-	-	-
93	bazo	Presencia de macrofs.	Multif.	Subaguda	Moderada
94	bazo	S.C.P.A.	-	-	-
95	riñón	Autólisis	-	-	-
96	riñón	Autólisis	-	-	-

FIGURAS REPRESENTATIVAS DE LAS LESIONES

	<u>LAMINILLA</u>	<u>ORGANO</u>	<u>TINCION</u>	<u>OBJETIVO</u>	<u>LESION</u>
A	49	hígado	H.E.	10x	Deg. vacuolar
B	45	riñón	H.E.	40x	Deg.hidrópica
C	49	hígado	H.E.	40x	Deg.vacuolar
D	10	riñón	H.E.	40x	Nefrosis
E	25	hígado	H.E.	10x	Deg.vacuolar
F	10	riñón	H.E.	10x	Nefrosis
G	21	bazo	H.E.	10x	Congestión
H	21	bazo	H.E.	40x	Macrofs.Espums.
I	39	corazón	H.E.	10x	Congestión





5.0-DISCUSSION

Las dihidropiridinas han sido utilizadas como agentes terapéuticos para controlar varios padecimientos como la migraña y la epilepsia crónica, además de prevenir el infarto al miocardio y la angina de pecho entre otros (4, 25, 30, 44, 53, 54).

En los resultados obtenidos en este trabajo las lesiones encontradas en los grupos de animales experimentales son las siguientes:

Hígado: degeneración hidrópica y degeneración glucogénica.

Riñón: degeneración hidrópica, nefrosis, glomerulonefritis y congestión.

Bazo: congestión y presencia de macrófagos.

Corazón: congestión.

Lo cual no concuerda con lo mencionado por Schlüter (51). Además en los grupos de animales testigo se encontraron las siguientes lesiones:

Hígado: degeneración hidrópica y degeneración glucogénica.

Riñón: degeneración hidrópica.

Bazo: presencia de macrófagos.

Corazón: congestión.

La aparición de lesiones similares en los animales de los grupos experimentales y el grupo testigo hace suponer que son causadas por la presencia de una sustancia común en los dos grupos. Los análisis estadísticos no demuestran diferencias significativas

entre medias $P > .1$ de los grupos experimentales y testigo. Esta sustancia podría ser el aceite de cártamo, que se utilizó como diluyente del producto, aunque no se encontró literatura que refiera al aceite de cártamo como tóxico o atóxico, al ser aplicado por cualquier vía. Por lo que no se puede asegurar que el aceite de cártamo sea la causa de todas las lesiones presentes en los animales experimentales ya que, en los animales testigo del segundo bloque (35 días de edad) sólo tres órganos de un total de ocho presentaron lesión aparente (ver cuadro 15). Por lo que deberán considerarse otras variables para explicar la presencia de las lesiones en ambos grupos. Ya que las dietas anormales, las drogas, los venenos o enfermedades provocan anomalías en los procesos y sistemas del metabolismo celular de cualquier individuo (57, 63). La no existencia de un grupo de animales de control general, al que no se le inoculara ninguna sustancia nos lleva a considerar como causas: 1) Parasitosis, ya que en la laminilla n.58 se encontró un parásito en un vaso sanguíneo del hígado, 2) El agua consumida estaba clorada, 3) Posible contaminación del alimento o 4) Posible contaminación de la cama de las jaulas.

Por otro lado, la solución acuosa de salicilato de sodio, que la literatura refiere como el diluyente adecuado para los derivados de las dihidropiridinas, podrá considerarse en experimentos posteriores, buscando referencias para conocer las condiciones como pH y concentración que permiten que actúe con buenos

resultados como diluyente. Aunque probablemente para la fenil 1,4-dihidropiridina puede no ser un diluyente adecuado, ya que en este experimento no se obtuvieron buenos resultados con esta solución acuosa de salicilato de sodio.

6.0-CONCLUSIONES

I.-No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre las medias del grupo testigo y los grupos experimentales con la prueba de Friedman.

II.-Se encontraron lesiones histopatológicas comunes en los grupos experimentales y en los grupos testigo. Por lo que no pueden ser asociadas a la fenil 1,4-dihidropiridina.

III.-No se pudo determinar el DL50 (dosis Letal 50%) con la dosis máxima utilizada (330mg. por kilogramo de peso vivo vía intraperitoneal).

7.0-RECOMENDACIONES

I.- No debe descartarse que la fenil 1,4-dihidropiridina tenga efectos tóxicos, por lo que se sugiere probarse otras vías de administración y otros diluentes diferentes a los utilizados en este trabajo.

II.-El efecto tóxico de la fenil 1,4-dihidropiridina podría estudiarse con animales que estuvieran sometidos a un mayor tiempo a la exposición de la sustancia.

8.0- BIBLIOGRAFIA

- 1.-Aguilar, A. Dialéctica de la economía mexicana. 27a.ed., Nuestro tiempo, Resúmen, México 1987.
- 2.-Ahr, H.J., Kar, L.W., Scherling, D. and Siefert, H.M.: Biotransformation of nitredipine in rat, dog and mouse. *Arzneimittel forschung*, 41:1009-1021 [1991].
- 3.-Alexander, A.: Técnica quirúrgica en animales y temas de terapéutica quirúrgica, 5a., Interamericana, 3-4pp., México, 1988.
- 4.-Anon.: Nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Med. Lett Drugs Ther*, 31:47-48 [1989].
- 5.-Araie, E., Miwa, K., Miyagi and Sasayama, S.: Effects of diltiazem and verapamil on binding kinetics in dog cardiac membranes. *E.J. of Pharma.*, 214:127-132 (1989).
- 6.-Baarrnhelm, C., Eriksson, U.G., Lindah, L.J. and Regardh, C.G.: Stereoselective metabolism of felodipine in liver microsomes from rat, dog and human. *Drug. Metab. Dispo.*, 19:889-894 (1991).
- 7.-Bancroft, H.: Introducción a la bioestadística. 8a., Universitaria de Buenos Aires, 233-40pp., Argentina, 1974.
- 8.-Biagi, B.A., Day, R.N. and Enyear J.J.: Opposing actions of bay k8644 enantiomers on calcium current, prolactin secretion and synthesis in pituitary cells. *M. Endocri. Bal.*, 4:727-735 (1990).
- 9.-Biagi, B.A., Day, R.N., Enyear, J.J., Maurer, R.A. and Sheu, S.S.: Blockade of low and high threshold Ca^{2+} channels by diphenyl butylpyridine antipsychotics linked to inhibition of prolactin gene expression. *J. of Biol. Chemis.*, 27:16373-

16379(1990).

10.-Bidard, J., Gandolfo, G., Gottesmann, C. and Lazdunski, M.:Ca²⁺ channels blockers prevent seizures induced by a class of K⁺channel inhibitors. J. Euro. of Pharma., 160:173-177(1989).

11.-Bihoreau, C., Drouva, S.V., Laplante, E and Rasolonjanahary, R. :Dihydropyridine sensitive calcium channel activity related to prolactin growth hormone and luteinizing hormone release from anterior pituitary cells in culture interactions with somatostatin, dopamine and estrogens. Endocri. Phil. , 123:2762(1988).

12.-Bladen, C. and Dunn, M.J. :Low affinity binding sites for 1,4-dihydropyridines in skeletal muscle transverse tubule membranes revealed by changes in the fluorescence of felodipine. Biochemistry, 31:4039-4045(1990).

13.-Bodor, N., Brewster, M.E., Deyrupo, M. and Seyda, K. :Synthesis, characterization and in vitro evaluation of various sulfonamide chemical delivery systems. I. J. of Pharmaceutics, 68:215-229(1991).

14.-Boje, M. :Pharmaceutical investigations of nifedipine. Tesis de doctorado. Universidad Estatal de Nueva York. Buffalo, E.U., 1988.

15.-Buck, B. :Toxicologia Veterinaria, Acribia, 7p., España, 1980.

16.-Burgess, A. J. :Immunological characterization of voltage-sensitive calcium channels. Tesis de doctorado. University of Leicester, United Kingdom, 1988.

- 17.-Chauup, J.P., Goure, W.F., Leschinsky, K.L. and Wratten, S.J. :Synthesis and herbicidal activity of n-substituted 2,6-bis (polyfluoromethyl) dihydropyridine-3,5-dicarboxilates. J. of Agric. and F. Chemistry, 39:981-986(1991).
- 18.-Chauup, J.P., Lee, L.F. and Miller, M.L. :Synthesis of new class of pyridine herbicides. ACS Symposium series, 443:195-213(1991).
- 19.-Cheng, S. :Synthesis of the new derivatives of dihydropyridine calcium channel blockers; studies on azo substituted sulfoximines. Tesis de doctorado. Wayne State University., E.U., 1985.
- 20.-Chin, H., Kim, H. and Smith, M.A. :Expression of dihydropyridine-sensitive brain calcium channels in the rat central nervous system. Arzneimittel fors chung, 41:1009-1021(1991).
- 21.-Dannies, P.S., Law, G.J. and Pachter, J.A. :TRH and bay K8644 synergistically stimulate prolactin release but not Ca^{2+} uptake. A.J. of Physiology, 225:663-640(1988).
- 22.-Dolson, M.G., Leel, F. and Miller, M.L. :Synthesis a new class of pyridine herbicides. Pesticide science, 31:55-58(1991).
- 23.-Dubor, G. and Germane, S.K. :Antiepileptic effects of ios-1.1212, a new calcium channel blocker. B. Exp. Biol. Medit., 10:362-365(1991).
- 24.-Fajardo, M.A. y Ortega, J. :Manual de animales de Laboratorio, UNAM FES-C., 6-14pp., México 1987.

- 25.-Freedman, D.D. and Waters, D.D. :Second generation dihydropyridine calcium antagonists: greater vascular selectivity and some unique applications. *Drugs*, 34:578-598(1987).
- 26.-Galindo, R.S.A., Pedraza, D.A.L., Martínez, A.L., Angeles, A.E. y Martínez R. :Valoración del efecto hipotensor de seis nuevas dihidropiridinas en el modelo de presión arterial en rata anestesiada, *Investigación multidisciplinaria* , UNAM FES-Cuautitlán, 91-93pp., México, 1994.
- 27.- García,P., Flores,P.E., González,K., Pacheco,O., Velazquez,G., Manconi,I., Angeles,A.E., Posada,G. y Martínez R.: Evaluación del efecto analgésico y antiinflamatorio de 1,-4 Dihidropiridinas, a partir de la síntesis de Hantzsch, *Investigación multidisciplinaria, UNAM FES-Cuautitlán*, 104-105pp., México ,1994.
- 28.-Garner, R. :*Toxicología Veterinaria*, 3a., Acribia, 40p, España, 1976.
- 29.-Gelmers, H.J. :Calcium channel blockers: effects on cerebral blood flow and potential uses for acute stroke. *Am.J. Cardiol.*, 55:144-188(1985).
- 30.-Gelmers, H.J. :Nimodipine, a new calcium antagonist, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache*, 23:106-109(1983).
- 31.-Gloubeva, V., Kastron, V., Kimrnis, A., Skrastinsh, I.P. and Vitolina, R.O. :Effect of 1,4-Dihydropyridine bromine derivatives on the cardiovascular system. *K. Farmat. Z.*, 25:27-27(1989).

- 32.-Goncharova,R.I. and Kuzhir,T.D.:Acomparative study of the antimutagenic effects of antioxidants on chemical mutagenesis in drosophila melanogaster. Mutation research fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis, 214:257-265(1989).
- 33.-Guerrieri, G., Gatteschi, M. and Pollavini,C. :Treatment with conventional and extended-release felodipine in mild to moderate hypertension. E.J. Clin. Pharmacol., 37:555-557(1989).
- 34.-Haigler, C. and Roberts, A. :Tracheary element differentiation in suspension cultured cells of zinnia requires uptake of extracellular Ca²⁺. Planta, 180:502-509(1990).
- 35.-Hakim, A.M., Evans, A.C. and Berger, L. :The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction. Studied by PET. J. Cereb. Blood Flow Metab., 9:523-534(1989).
- 36.-Honn, K.V., Onada, J.M., Pampalona, K. et. al. :Inhibition by dihydropyridine class calcium channel blockers of tumor cell-platelet-endothelial cell interactions in vitro and metastasis in vivo. Biochem. Pharmacol., 34:235-241-(1985).
- 37.-Illich, I. :Energía y equidad. 2a. , Posadas,Resúmen, México, 1978.
- 38.-Katz, A.M., and Leach, N.M. :Differential effects of 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers;therapeutic implications. J. Clin. Pharmacol., 27:825-834(1987).
- 39.-Langley, M.S. and Sarkin, E.M. :Nimodipina;reseña de las propiedades farmacológicas,farmacodinámicas y aplicación potencial en enfermedades cerebrovasculares. Drugs, 376:669-699(1989).

- 40.-Leung, A. :Characterization of the receptor for the 1,4-dihydropyridine calcium channel modulators in skeletal muscle. Tesis de doctorado. University of Iowa. E.U., 1989.
- 41.-Litter, M. :Farmacología experimental y clínica, 6a., Ateneo, 3-24pp., Argentina, 1980.
- 42.-López, B.B. y Chavez, G.M. :Manual de uso del paquete estadístico NWA, Resumen, México, 1994.
- 43.-Lubic, P. :The effects of calcium channel blockers on cell culture models of myocardial hypertrophy (rat heart neonatal cells). Tesis de doctorado. University of California. E.U., 1991.
- 44.-Mason, R. :An examination of the molecular events involved in 1,4-dihydropyridine calcium channel drug interaction with biological membrane bilayers. Tesis de doctorado. University of Connecticut. E.U., 1989.
- 45.-Matowe, C.A. :Screening and pharmacological evaluation of the novel 1,4-dihydropyridine calcium channel modulators. Tesis de doctorado. University of Alberta. Canada, 1989.
- 46.-Nwanyinna, E.D. :Reactions of substituted pyridium salts with cyanide. Tesis de doctorado. Virginia Commonwealth University. E.U., 1989.
- 47.-Onada, J.M., Sloane, B.F., Taylor, J.D. et. al. :Calcium channel blockres:inhibitors of the tumor cell-platelet-endothelial cell interactions. Dev. Oncol., 22:244-258(1984).
- 48.-Pickard, J.D., Murray, G.D., Illingworth, R. et. al. :Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after

- subarachnoid-hemorrhage, British aneurysm nimodipine trial. Br. Med. J., 298:636-642(1989).
- 49.-Rankumar, V. :Drug induced regulation of 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonist binding sites in the brain and heart. Tesis de doctorado. University of Maryland at Baltimore. E.U., 1987.
- 50.-Rosenstein, E. :Prontuario de especialidades médicas, Pim. 400p., México, 1994.
- 51.-Schluter, G. :Toxicological investigations with nimodipine, summary of relevant studies. Arzneimittel-Forsch, 36:1733-1735(1986).
- 52.-Scriabine, A., Schuurman, T. and Traber, J. :Pharmacological basis for the use of nimodipine in central nervous system disorders. Fas. J., 3:1799-1806(1989).
- 53.-Sheftell, F.D., Rapoport, A.M., Weeks, R.E., et. al. :Nimodipine; in the prevention of the mixed headache disorders; a preliminary report in: Betz, E., Deck, K., Hoffmeister, F. eds. :Nimodipine; pharmacological and clinical properties. Schattauer Verlag. Stuttgart, 1985.
- 54.-Stewart, D.G., Gelston, A. and Hakim, A. :Effect of prophylactic administration of nimodipine in patients with migraine. Headache, 28:260-262(1988).
- 55.-Steornello, M., Valvo, E.V. and Scapellato, L.: Hemodynamic, renal and humoral effects of the calcium entry blocker nifedipine and converting enzyme inhibitor captopril in hypertensive type 2 diabetic patients with nephropathy. J.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Cardio. Pharmacol., 14:851-855(1989).
- 56.-Sumano, H.y Ocampo, L :Farmacología veterinaria, McGrawHill, 3-4, 23-29pp, México, 1987.
- 57.-T.Mertz, E. :Bioquímica, Publicaciones Culturales S.A. 37-56 y 184-189pp, México, 1983.
- 58.-Tórtora, J. :Editorial; de la evaluación a la superación académica. Comunidad FES-C UNAM, 9:2(1994).
- 59.- Valdespino, C.E., Martínez, A.L., Angeles, A.L., Martínez, R.: Determinación del efecto de seis derivados 1,4-dihidropiridínicos sobre el músculo liso vascular . Investigación multidisciplinaria, UNAM PES-Cuautitlán, 114-116pp., México, 1994.
- 60.-Wei, X. :Studies of the voltage sensitive calcium channels in smooth muscle, neuronal and cardiac tissues using 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonist and activators. Tesis de doctorado. State University of the New York at Buffalo. E.U., 1988.
- 61.-Worzba, M. :Part 1 synthesis and cuantitative structure activity study of 4-phenil-1,4-dihydropyridines. Tesis de doctorado. State University of New York at Buffalo. E.U., 1988.
- 62.-West, H. :Nimotop(nimodipine), información preescrita. Miles Inc. 1989.
- 63.-White, A. :Principios de bioquímica, 2a. ed., McGrawHill, 326-327 y 1397-1398pp, México, 1983.

FALLA DE ORIGEN