



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"ESTUDIO MORFOLOGICO DE LOS EFECTOS DEL
CAPTOPRIL EN EL MUSCULO CARDIACO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A N :
KARLA YURITZI MARTINEZ VELAZQUEZ
SANTA YASMIN RODRIGUEZ UTRILLA

ASESOR: DRA. LUISA MARTINEZ AGUILAR
COASESOR: MVZ. JORGE TORRES MARTINEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005

m. 344951



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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



DEPARTAMENTO DE

EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

"Estudio morfológico de los efectos del captopril en el
músculo cardiaco".

que presenta la pasante: Karla Yuritzi Martínez Velázquez
con número de cuenta: 9635207-0 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Diciembre de 2004

PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aquilar	<i>L.M.A.</i>
VOCAL	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	<i>E.R.P.G.</i>
SECRETARIO	QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda	<i>E.R.M.</i>
PRIMER SUPLENTE	MC. Francisco López Mejía	<i>F.L.M.</i>
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Martha Patricia Campos Peón	<i>M.P.C.P.</i>

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



ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

F. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

"Estudio morfológico de los efectos del captopril
en el músculo cardiaco".

que presenta la pasante: Santa Yasmín Rodríguez Utrilla
con número de cuenta: 9525928-2 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Diciembre de 2004

PRESIDENTE Dra. Luisa Martínez Aquilar

VOCAL MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

SECRETARIO QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda

PRIMER SUPLENTE MC. Francisco López Mejía

SEGUNDO SUPLENTE QFB. Martha Patricia Campos Peón

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo brindado por PAPIIT IN207705-UNAM

Agradecemos al Dr. Germán Garrido Fariñas y al Laboratorio de Histología, de la Facultad de Veterinaria en Campo 4 de la FES-Cuautitlán, por su colaboración y asesoría en el presente trabajo.

Agradecemos a los miembros del jurado por su tiempo, consejos y orientación para la mejoría de este trabajo.

Agradecemos a Don Guillermo (Don Memo), por su amabilidad, paciencia e infinitas atenciones.

DEDICATORIAS

*Hay hombres que luchan por realizan sus sueños un día y son buenos,
Hay otros que luchan un año y son mejores
Hay quienes luchan muchos años y son excelentes;
Pero hay los que persiguen, luchan y realizan sus sueños toda la vida,
esos son los imprescindibles.*

Karla Yuritzi Martínez Velázquez.

Las estrellas que iluminan y guían mi vida:

Mamá y Papá, por llenar mi vida de amor, ternura y confianza dándome siempre la libertad de tomar mis propias decisiones para alcanzar mis metas y perseguir mis sueños. Por que con su ejemplo, me hacen cada día esforzarme por ser una mejor persona. Los amo.

Con todo mi Amor y Respeto, gracias por creer en mi.

Fuertes pilares que sostienen mis sueños:

Por la bendición de tenerlos siempre junto a mí llenando mi mundo de mucho amor sin importar el tiempo y la distancia, obsequiándome su muy particular forma de ser:

Mónica, por tu bondad y cariño, llenando mi vida de cuidados muy especiales.

Mauro, por tu ejemplo en exceso de honestidad y total dedicación, para alcanzar lo que uno se propone.

Fabiola, por además de alentar mis travesuras, por la música, la diversión y la distracción.

Miguel, por ponerle la gracia a mis sueños, brindándome tu magnifico sentido del humor.

Santos, por tu paciencia y ternura que me transmiten tranquilidad.

Gracias por su amor, apoyo y confianza.

Cecy, por tu madurez y sencillez que me inspiran a hacer todo lo posible para ser un buen ejemplo.

Betito, por llenar mi vida de tu inocencia con tus largas y simpáticas conversaciones y por el Rey León.

Erick, por alegrar mis días con tu presencia y llenarlos de color con tus sonrisas.

Los amo.

Roberto, por ser pieza fundamental de mi vida y de mi familia, por tu apoyo incondicional y tu confianza en todos los aspectos siempre que lo he necesitado.

Mis tías Evangelina y Olivia, por todo su cariño; en la vida jamás tendré mejores ejemplos de lo que es el amor, dedicación y confianza en la profesión que uno mismo elige.

LA UNAM: La Máxima Casa de Estudios, mi segundo hogar

Por darme la oportunidad de ser un "Puma" (algo más que sólo un Universitario), brindándome la dicha de conocer a personas importantes que han dejado huella en mi vida, y formándome como un profesionalista de la maravillosa Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; permitiéndome ser parte de ella tanto aquí como en la Escuela Nacional Preparatoria N. 7 "Ezequiel A. Chávez".

Dra. Luisa Martínez Aguilar, gracias por permitirme colaborar y ser parte del Laboratorio de Farmacología Cardiovascular, por ser mi asesora en este trabajo y porque además de transmitirme sus conocimientos, me brindo su cariño, amistad y confianza. Siempre se podrá contar con alguien que nos brinde su ayuda, pero son limitadas las situaciones en que esa ayuda viene de una persona tan valiosa y ejemplar.

Gracias por guiarme en este camino.

Mtro. Jorge Torres Martínez, gracias por apoyarme y asesorarme en este trabajo compartiendo conmigo sus conocimientos; brindándome su paciencia, tiempo y comprensión.

Mtra. Ma. Eugenia Posada Galarza, por ser una persona ejemplar con quien siempre podré contar, por siempre mostrarse interesada en mi bienestar personal y académico. Por su confianza y cariño.

A todos mis profesores en general, por compartir conmigo sus conocimientos y dedicarme de su tiempo para motivarme ha ser un mejor estudiante y alcanzar esta meta.

MIS AMIGOS: Todos Grandes Personalidades

Por que me acompañaron siempre compartiendo mis cationes de alegría y aligerando mis aniones de tristeza, llenando mi vida de dicha y momentos felices marcando su huella de una manera muy especial.

Esmeralda, Liliana, Leticia y Nancy, porque comenzamos a soñar juntas; gracias por su amistad y el tiempo dedicado a mi persona. Las quiero mucho.

Santa Yasmín, porque te quiero como a una hermana; gracias por ser mi amiga y brindarme tu confianza para compartir conmigo este sueño. Espero siempre continuar juntas compartiendo nuestros triunfos y fracasos, ya que a tu lado todo parece más gracioso y divertido. TQM.

José Salvador, por todo el tiempo que dedicaste para acompañarme alegrando mi existencia, por tu amistad y confianza muchas gracias; tu presencia fue algo fundamental de este sueño. TQM.

Carlos Jorge, Alfonso, Jesús Z. y Julio Cerino; por permitirme depositar mi confianza en ustedes y con ello todo cuanto a mi desquiciada cabeza se le ocurre; gracias por estar siempre en el momento indicado, con su cariño, comprensión y las palabras correctas. Por acompañarme durante todo este tiempo con su amistad sincera e incondicional. Por ser personas admirables, los quiero mucho.

Alma, por el inicio de una amistad que espero conservar por toda la eternidad. Gracias por escucharme y hacerme notar en tan poco tiempo que siempre podré contar contigo. TQM.

En general gracias a todos mis amigos y compañeros, por todos aquellos momentos donde me robe su presencia para compartirla con mi vida, para impregnarla de instantes muy divertidos, especiales y agradables; por su apoyo, compañía y sinceridad mil gracias. Los quiero mucho.

“Entre más esfuerzos hagas y mayores contrariedades enfrentes, más delicioso encontrarás el sabor del triunfo”.

Santa Yasmín Rodríguez Utrilla.

A Dios por ser el mejor amigo.

A mi madre por que sé que cuento contigo para todo, por quererme y llenarme de cariño y atención; por entenderme y dejarme experimentar mis propios triunfos y fracasos. TE AMO.

A mi padre por su apoyo, cariño y comprensión; por ayudarme a lograrlo gracias. TE AMO.

A mis hermanos Tania y Pablo por los buenos y malos momentos, por ser mis grandes cómplices y amigos; pero sobre todo por su amor. LOS QUIERO MUCHO.

Al ser más especial que llego a mi vida, mi hijo, gracias por que con tus risas y llantos renuevas mis sentimientos más profundos y por enseñarme que los logros por pequeños que sean son importantes. TE AMO.

A mis abuelos por que con sus vivencias, experiencia y sabiduría me enseñaron a salir adelante. LOS QUIERO.

A mis tíos por los consejos que me ayudaron a ser mejor persona y por la convivencia familiar. LOS QUIERO.

A mis primos por ser mis compañeros de aventuras y sueños y por compartir buenos momentos. LOS QUIERO.

A Raúl por tu amor. TE AMO.

A mis amigos Adriana, Brisa, Claudia, Karla, Jesús y Javier por que me aceptan como soy y me ayudan a ser mejor; por levantarme el animo y estar ahí cuando todo el mundo se ha ido, por su comprensión y por quererme pase lo que pase. LOS QUIERO.

A todas aquellas personas que de alguna forma me ayudaron a cumplir esta meta.

A mis compañeros de la generación 26 que me ayudaron en este trayecto de mi vida y por enseñarme a convivir pese a la diferencia de personalidades.

A mis profesores por compartir sus conocimientos y vivencias, por su poder de comprensión y por prepararme para ser una excelente profesionista.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	I
ÍNDICE DE GRÁFICAS	I
ÍNDICE DE FIGURAS	I
ÍNDICE DE ESQUEMAS	II
ABREVIATURAS	III
RESUMEN	V
1.0 INTRODUCCIÓN.....	1
2.0 MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 El corazón.....	6
2.2 Ciclo cardíaco.....	8
2.3 Hemodinamia.....	10
2.3.1 Presiones en el Sistema Cardiovascular.....	10
2.4 Participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la función cardíaca	
2.4.1 Angiotensinas (Renina, Enzima Convertidora de Angiotensina y Angiotensinasas).....	11
2.4.2 Sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona.....	12

2.4.3 Angiotensina II.....	13
2.4.4 Receptores de Angiotensina	15
2.4.5 Aldosterona	17
2.5 Morfología normal del músculo cardiaco.....	18
2.5.1 Endocardio	18
2.5.2 Miocardio	19
2.5.3 Epicardio	20
2.5.4 Células Cardiacas: Miocitos.....	21
2.5.5 Discos Intercalares	21
2.5.6 Estructuras del tejido conectivo en corazón	22
2.5.7 Células en el tejido conectivo.....	23
2.6 Alteración morfológica de la estructura del miocito cardiaco: Hipertrofia	
2.6.1 Lesión y reparación del músculo cardiaco.....	24
2.6.2 Tipos de hipertrofia y sus consecuencias.....	25
2.6.3 Mecanismo de la hipertrofia cardiaca.....	27
2.6.4 Remodelación ventricular.....	28
2.6.5 Participación de Angiotensina II.....	30
2.7 Farmacología del Captopril.....	33
2.7.1 Conceptos generales.....	33

2.7.2 Farmacocinética.....	34
2.7.3 Mecanismo de acción.....	34
2.8 Técnica Histológica de Tinción.....	36
2.8.1 Tinción de Hematoxilina – Eosina.....	37
2.8.2 Fundamentos químicos de coloración.....	39
3.0 JUSTIFICACIÓN.....	41
4.0 OBJETIVO GENERAL.....	42
4.1 Objetivos Particulares.....	42
5.0 HIPÓTESIS.....	44
6.0 MATERIAL.....	45
7.0 MÉTODOS	
7.1 Distribución de lotes.....	46
7.2 Determinación de la actividad hemodinámica.....	47
7.2.1 Dosificación y administración de Captopril.....	47
7.2.2 Estudio hemodinámico.....	47
7.3 Obtención de los ventrículos para el análisis histológico.....	49
7.3.1 Obtención de los ventrículos del corazón.....	49
7.3.2 Proceso histológico.....	50
8.0 RESULTADOS.....	40

8.1 Estudio hemodinámico.....	52
8.2 Índice de peso ventricular.....	53
8.3 Estudio histológico.....	54
9.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	60
9.1 Parámetros hemodinámicos.....	63
9.2 Índice de peso ventricular.....	64
9.3 Remodelado ventricular.....	65
9.4 Captopril.....	70
10.0 CONCLUSIÓN.....	72
11.0 REFERENCIAS.....	74

ANEXO "A". Diagrama de la Metodología.

ANEXO "B". Tinción de Hematoxilina–Eosina.

ANEXO "C". Estadística descriptiva de los datos de la parte experimental.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1	Acciones de la angiotensina II en diferentes tejidos (resaltada parte de interés).	14
Tabla 2-2	Características tintoriales de distintas estructuras con HE.	38
Tabla 8-1.	Resultados de los parámetros hemodinámicos.	52
Tabla 8-2.	Observaciones en microscopia óptica.	56
Tabla 9-1	Efectos vasculares de la angiotensina II.	62

ÍNDICE DE GRAFICAS

Grafica 8-1	Índice de peso ventricular.	53
Grafica 8-2	Medición longitudinal de la pared del ventrículo izquierdo.	54
Grafica 8-3	Medición transversal de la pared del ventrículo izquierdo.	54
Grafica 8-4	Medición del ancho de las células cardíacas en el ventrículo izquierdo.	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2-1	Muestra externa de las cavidades del corazón.	7
Figura 2-2	Vista interna del corazón.	7
Figura 2-3	Movimientos mecánicos del ciclo cardíaco.	9

Figura 2-4	Subtipos de receptores de angiotensina II y sus efectos.	15
Figura 2-5	Respuesta celular al receptor AT ₁ de angiotensina II.	16
Figura 2-6	Muestra de las partes que conforman el músculo cardiaco.	20
Figura 2-7	Mecanismo de la angiotensina II para la estimulación de la síntesis de fibroblastos.	31
Figura 2-8	Estructura química del Captopril.	33
Figura 9-1	Organización de la matriz colágena extracelular del miocardio.	66
Figura 9-2	Papel de la angiotensina II y de su receptor específico (AT ₁) en la producción de fibrosis.	68

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 2-1	Evolución de los modelos fisiopatológicos de la falla cardiaca.	4
Esquema 2-2	El sistema renina-angiotensina-aldosterona.	13
Esquema 2-3	Estímulos de la hipertrofia ventricular izquierda.	28
Esquema 2-4	Mecanismo de acción del Captopril. (Inhibición de la ECA, para evitar la génesis de angiotensina II).	35
Esquema 2-5	Interpretación de los pasos a seguir para la preparación de una muestra histológica.	36

ABREVIATURAS

ACD	Arteria Coronaria Derecha
Ang	Angiotensina
AMPc	Adenosin Monofosfato cíclico
ARN	Ácido Ribonucleico
AT ₁	Receptor Tipo 1 de Angiotensina II
AT ₂	Receptor Tipo 2 de Angiotensina II
ATP	Adenosin Trifosfato
AV	Auriculoventricular
CE	Células Endoteliales
CMLV	Células Musculares Lisas Vasculares
CoA	Coenzima A
CPT 1	Carnitínpalmito Transferasa 1
CPT 2	Carnitínpalmito Transferasa 2
C(PLCb)	Isoforma B de la fosfolipasa
DAG	Diacilglicerol
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ET ₁	Endotelina
EtOH	Etanol
F1	Rata Normotensa
Gi	Proteína G de inhibición
Gs	Proteína G de estimulación

Hg	Mercurio
HE	Hematoxilina – Eosina
HTA	Hipertensión Arterial
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda
iECA	Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina
IC	Insuficiencia Cardíaca
IPVI	Índice de Peso Ventricular Izquierdo
IP₃	Inositol – Trifosfato
Ki	Constante de Inhibición
ADAI	Arteria Descendente Anterior Izquierda
LDH	Enzima Láctico deshidrogenasa
LCX	Arteria circunfleja izquierda
MAPK	Proteincinasa Activador de Mitógeno
NO	Oxido Nitroso
PAM	Presión Arterial Media
PD	Presión Diastólica
PK	Proteincinasa
PKC	Proteincinasa C
PS	Presión Sistólica
PV	Presión Ventricular
SA	Sianoaricular
SHR	Rata Hipertensa Espontánea (por manipulación genética)
SRAA	Sistema Renina–Angiotensina–Aldosterona

RESUMEN

Debido a que la activación de diferentes sistemas neurohumorales determinan el mantenimiento y progresión de la Insuficiencia Cardiaca, los avances en nuevas terapias farmacológicas para el tratamiento de ésta, cada vez son mayores. Uno de los grandes sistemas neurohumorales que participa en esta acción es principalmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El empleo de fármacos como los inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina II (iECA) en el tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca han demostrado tener una notable eficacia en el control de la hipertensión arterial y sobre la atenuación de las alteraciones propias de la hipertrofia ventricular izquierda.

El propósito de este trabajo fue determinar el efecto del Captopril sobre la morfología del músculo cardiaco mediante la utilización de la técnica histoquímica hematoxilina-eosina, para estimar los posibles cambios estructurales y celulares que produce este fármaco. Para cumplir este propósito utilizamos rata hipertensa espontánea (SHR) y rata F1 (control de la SHR), a las que se les administró durante 4 semanas Captopril a una dosis de 3mg/kg en el agua de beber. Después de éste tiempo, se realizó el estudio hemodinámico para determinar las variables cardiacas como: Presión Arterial Media, Presión Sistólica del ventrículo izquierdo y Presión Diastólica del ventrículo izquierdo para valorar si las ratas presentaban Insuficiencia Cardiaca.

Posteriormente se determinó el índice de peso ventricular mediante el cociente del peso de ventrículos en miligramos /peso corporal en gramos, para determinar si hubo crecimiento del corazón. Finalmente se realizó el estudio histológico de los ventrículos de los diferentes lotes sin y con tratamiento mediante la técnica de tinción de hematoxilina-eosina y se observó por microscopia óptica los cambios estructurales y celulares del miocardio.

Los resultados muestran que los diferentes lotes de ratas tanto F1 como SHR, no presentan Insuficiencia Cardíaca debido a que no manifiestan una Presión Diastólica del ventrículo izquierdo elevada a más de 15 mm Hg junto con una disminución de la Presión Sistólica del ventrículo izquierdo y Presión Arterial Media e hipertrofia cardíaca.

Con respecto a la hipertrofia cardíaca generada por las ratas SHR se presentó el efecto cardioprotector del Captopril atenuando los cambios estructurales del miocardio; tales como la proliferación de tejido conectivo, hiperplasia de células polimorfonucleares, macrófagos, células endoteliales y fibroblastocitos, desconexión de células cardíacas a nivel del disco intercalar, ondulación y desnaturalización de fibras y presencia de líquido edematoso. En el caso de las ratas F1, pudimos determinar que una inadecuada inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina II tiene como consecuencia alteraciones morfológicas propias de la hipertrofia cardíaca.

1.0 INTRODUCCIÓN

La falla cardiaca ya no puede ser considerada un simple trastorno contráctil o una enfermedad aislada del corazón. La activación de los diferentes sistemas neurohormonales determinan el mantenimiento y progresión de esta enfermedad.

Cuando el corazón es dañado, mecanismos compensadores son activados para estabilizar la función miocárdica. Estos mecanismos a través de un aumento en frecuencia cardiaca, contractilidad, expansión de volúmenes e hipertrofia, estabilizan la función del miocardio por un corto tiempo. Sin embargo, el uso crónico de esos mecanismos compensadores es el apoyo para que la falla cardiaca se establezca en forma definitiva. ⁸

La hipertrofia puede ser definida como el aumento individual del tamaño (masa) de la célula (miocito) que trae como consecuencia un incremento en el tamaño y el peso del órgano. Es un mecanismo adaptativo que utiliza el corazón para ajustar su masa a la carga hemodinámica.^{5, 8} Otros cambios estructurales característicos de la HVI incluyen: fibrosis intersticial, fibrosis perivascular y aumento del espesor íntima-media de arteriolas. Esto determina una diversidad de posibilidades morfológicas en el corazón y los vasos, en los que la hipertrofia y el remodelado se pueden producir separadamente o de forma concomitante. ³³

Debido al mecanismo fisiopatológico de la falla cardiaca, en el que adquiere gran importancia la activación de sistemas neurohumorales, principalmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona como favorecedores de la génesis y progresión de esta enfermedad, es posible en la actualidad antagonizar farmacológicamente dicha activación y disminuir su morbi-mortalidad. De este modo, el empleo de fármacos como los inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina II (iECA) en el tratamiento de la falla cardiaca han demostrado tener una notable eficacia en el tratamiento de la enfermedad, al conseguir reducir las concentraciones circulantes de las hormonas activadoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona. ^{6, 7, 15}

2.0 MARCO TEÓRICO

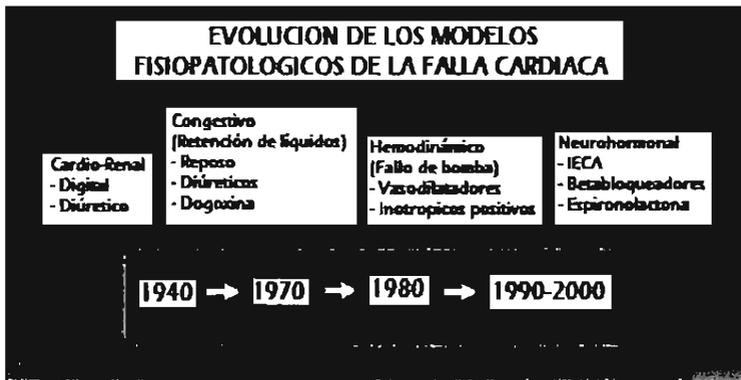
Al detectarse alguna alteración que afecte la función del sistema cardiovascular, éste actúa manteniendo la presión arterial y el riego sanguíneo de los órganos vitales, y es capaz de responder a una sobrecarga hemodinámica excesiva o a un trastorno de la contractilidad miocárdica poniendo en marcha una serie de mecanismos:

- El mecanismo de Frank–Starling, en el que la mayor precarga de la dilatación ayuda a mantener el rendimiento cardiaco potenciando la contractilidad.
- La hipertrofia miocárdica con o sin dilatación de las cámaras, que permiten que aumente la masa de tejido contráctil.
- La activación de los sistemas neurohumorales, especialmente: 1) la liberación de norepinefrina, un neurotransmisor, por los nervios cardíacos adrenérgicos (que aumenta la frecuencia y contractilidad cardíacas), 2) la activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona, y 3) la liberación del péptido auricular natriurético.

El concepto fisiopatológico actual de la falla cardiaca ha sufrido una notable evolución en los últimos años.⁸

Los principales conceptos fisiopatológicos de esta enfermedad manejados en el pasado siglo XX han sido los siguientes:

- En la década de los años 60s la IC se supuso exclusivamente un problema congestivo con excesiva retención de líquidos.
- En los años 70s y 80s se consideró una cuestión hemodinámica con predominio del fallo de bomba.
- En los años 90s se catalogó la IC como un síndrome neurohumoral en el que ejercían su acción la activación de los sistema renina-angiotensina-aldosterona y simpático, entre otros.



Evolución de los modelos fisiopatológicos de Falta Cardíaca
Modificado de: Pepper et al, Arch Intern Med 1999.

Esquema 2-1. Evolución de los modelos fisiopatológicos de la falla cardíaca

Por otro lado, se ha demostrado que la alteración del sistema renina angiotensina constituye una causa de hipertensión arterial. Esto ha generado el interés de inhibir el sistema a varios niveles que van desde la síntesis de renina hasta la unión de la angiotensina II con su receptor.³³

Los iECAS a diferencia de otros vasodilatadores, no estimulan, sino que suprimen, la activación neurohumoral y no modifican la frecuencia y la contractilidad cardíacas, por lo que disminuyen las demandas miocárdicas de O₂.⁶

Sé cree que el tratamiento con iECA ejerce efectos beneficiosos sobre la estructura en la pared cardíaca, ya que reduce su grosor e invierte la HVI.

2.1 EL CORAZÓN

El corazón es un órgano impar y medio, situado dentro de la caja torácica entre los dos pulmones, por delante del esófago y apoyado sobre el diafragma. Su peso puede variar según la estatura y el peso corporal; por término medio, es de unos 250 a 300 g en las mujeres, y de 300 a 350 g en el varón. El espesor de la pared libre del ventrículo derecho mide de 0.3 a 0.5 cm y el del ventrículo izquierdo de 1.3 a 1.5 cm. Muchas cardiopatías se acompañan de aumento del tamaño y el peso del corazón; como en el caso de la Hipertrofia que es el aumento de peso o del espesor de la pared ventricular.¹³

Tiene una función de bomba, primordial para la circulación de la sangre y, por tanto, para la vida. Esta función está regulada por el sistema nervioso autónomo mediante el sistema de conducción eléctrica del corazón, por lo que no podemos regular la frecuencia de bombeo de manera voluntaria.^{4, 13} Es un órgano hueco, dividido en cuatro cavidades separadas entre sí, dos a dos, mediante válvulas fibrosas que permite el paso de la sangre en un solo sentido. Son cuatro, dos aurículas y dos ventrículos. Cada aurícula se comunica con el ventrículo de su mismo lado, pero ni ellas ni los ventrículos se comunican entre sí en el adulto. La cavidad de mayor interés en nuestro estudio es el ventrículo izquierdo, ya que es la cavidad con la pared muscular más potente, pues debe expulsar la sangre arterial de la aurícula izquierda a través de la válvula aórtica hacia la circulación general.¹³

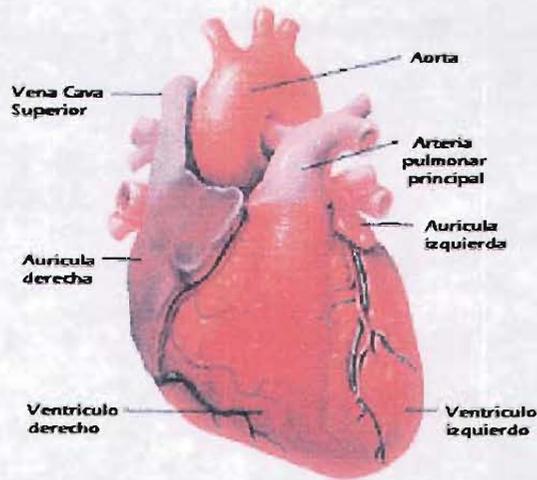


Figura 2-1. Muestra externa de las cavidades del corazón
Miniatlases de Cardiología. Luis Raúl Lepori. Hambreá Cohen

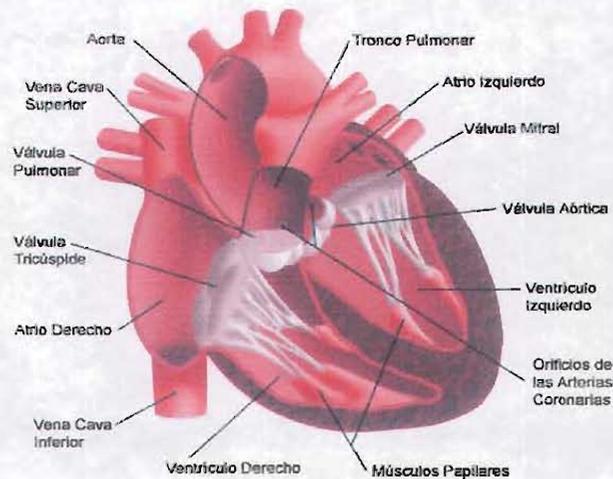


Figura 2-2 Vista Interna del Corazón
Miniatlases de Cardiología. Luis Raúl Lepori. Hambreá Cohen

2.2 CICLO CARDIACO

Las partes del corazón normalmente se contraen en una secuencia ordenada: a la contracción de las aurículas (sístole auricular) le sigue la contracción de los ventrículos (sístole ventricular) y durante la diástole las cuatro cámaras se relajan. El latido cardiaco se origina en un sistema de conducción cardiaco especializado y se extiende a través de este sistema a todas las partes del miocardio.¹³ Las estructuras que conforman el sistema de conducción son el nodo sinoauricular, las vías auriculares internodales, el nodo auriculoventricular, el haz de His y sus ramas y el sistema de Purkinje.

Sístole: es la contracción de los ventrículos para expulsar la sangre procedente de las aurículas hacia las arterias pulmonares y la aorta.

Sístole auricular: la contracción de las aurículas impulsa cierta cantidad de sangre adicional hacia los ventrículos, pero alrededor de 70% del llenado ventricular ocurre pasivamente durante la diástole. La contracción del músculo auricular que rodean los orificios de la vena cava superior e inferior, así como las venas pulmonares, estrechan sus orificios; con lo que la inercia de la sangre que se desplaza hacia el corazón tiende a mantener dicha sangre en él.

Sístole ventricular: al inicio de la sístole ventricular, se cierran las válvulas mitral y tricúspide (AV). El músculo ventricular en un principio se acorta relativamente poco; sin embargo, la presión intraventricular aumenta en gran medida cuando el miocardio impulsa la sangre en el ventrículo. Este periodo de contracción

ventricular dura alrededor de 0.05 seg. hasta que las presiones en los ventrículos izquierdo y derecho exceden las presiones de la aorta (80 mmHg) y la arteria pulmonar (10 mmHg), y además se abren las válvulas aórtica y pulmonar. Cuando las válvulas se abren, inicia la fase de expulsión ventricular. La eyección es rápida al principio y disminuye al progresar la sístole.

Diástole: Es el periodo de contracción de las aurículas, simultáneo a la relajación de los ventrículos, que permite el paso de la sangre hasta estos últimos. Este ciclo se repite sin cesar.

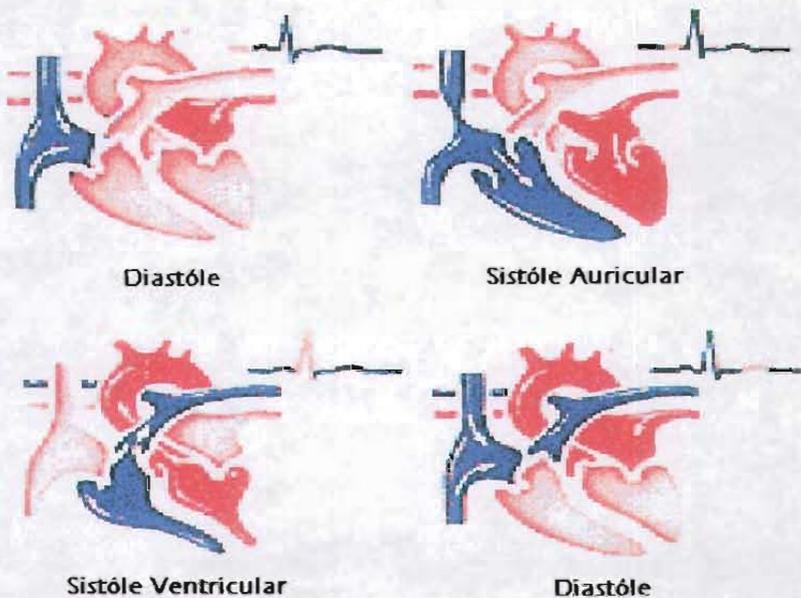


Figura 2-3. Movimientos mecánicos del ciclo cardíaco
 Minitlas de Cardiología. Luis Raúl Lepori. Hambrea Cohen

2.3 HEMODINAMIA

El termino “Hemodinamia” se refiere a los principios que gobiernan el flujo sanguíneo en el sistema cardiovascular.⁴ Estos principios básicos de la física son iguales a los aplicados al movimiento de líquidos en general. Los conceptos de flujo, presión, resistencia y capacitancia se aplican al flujo sanguíneo hacia y desde el corazón y dentro de los vasos sanguíneos.

2.3.1 PRESIONES EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La presión arterial no es igual a través de todo el sistema cardiovascular. La diferencia de presión entre corazón y vasos sanguíneos es la fuerza impulsora del flujo de sangre.

Presión sistólica, es la presión arterial más alta medida durante un ciclo cardiaco. Es la presión en las arterias después que la sangre es expulsada del ventrículo izquierdo durante la sístole.

Presión diastólica, es la presión arterial más baja medida durante un ciclo cardiaco y correspondiente a la presión en las arterias durante la relajación ventricular cuando el ventrículo izquierdo no expulsa sangre.

Presión arterial media, es la presión promedio en un ciclo cardiaco completo y se calcula de la siguiente manera:

$$\text{PAM} = \text{presión diastólica} + 2/3 \text{ presión sistólica}$$

2.4 PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EN LA FUNCIÓN CARDIACA

2.4.1 ANGIOTENSINAS

El sistema renina-angiotensina está implicado en la homeostasia cardiovascular y el balance hidroelectrolítico. El precursor de las angiotensinas es una α_2 -globulina plasmática sintetizada y segregada principalmente por el hígado y denominada angiotensinógeno.¹⁷ Sobre éste actúan de modo secuencial varias enzimas:

- a) *Renina*. La renina humana (glucoproteína de 340 aminoácidos) es una aspartilproteasa cuyo principal sustrato es el angiotensinógeno, sobre el cual actúa dando origen al decapeptido angiotensina I, virtualmente inactivo.

- b) *Enzima Convertidora de Angiotensina II (ECA)*. Es una metaloproteasa de tipo dipeptidilcarboxipeptidasa que da origen al octapéptido angiotensina II, de gran actividad biológica. Existe en dos formas, una somática que se encuentra en todo el cuerpo y una germinal que se encuentra únicamente en la etapa posmeiótica y en los espermatozoides. La ECA de la especie humana es una macroproteína de 1,278 aminoácidos, con dos sitios activos por molécula y una región para unión de Zn^{2+} . Su localización en forma somática preferente es el endotelio vascular, pero también existe en el plasma y en otros tejidos. La mayor proporción (90-99%) de la ECA se encuentra en los tejidos y solamente del 1-10% se encuentra en la circulación. Es una enzima con poca especificidad de sustrato, ya que

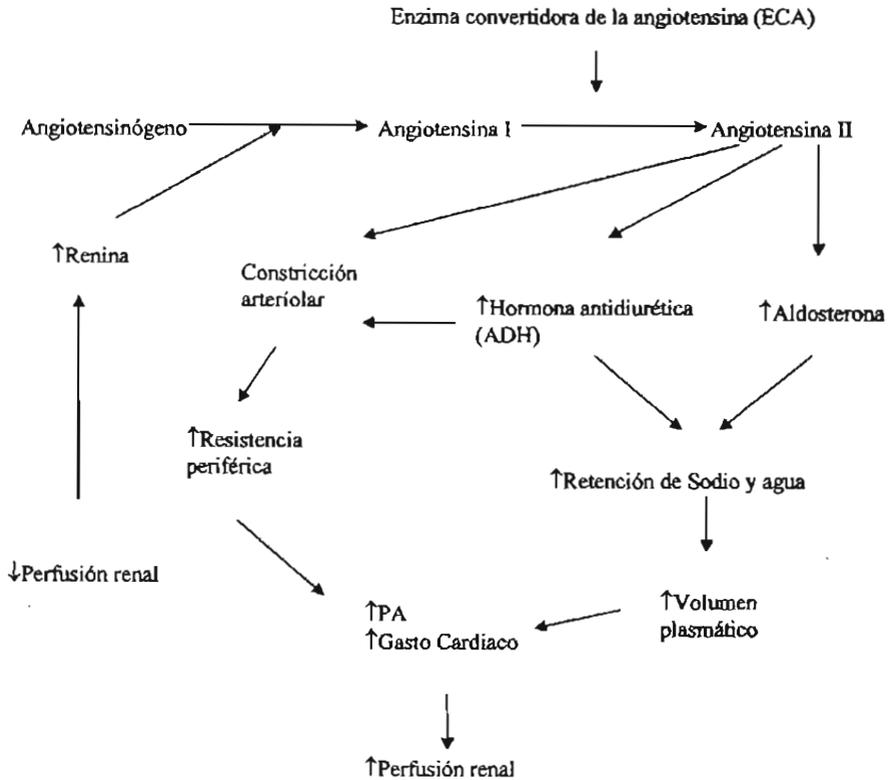
también es activa sobre otros péptidos: bradicinina, sustancia P y encefalinas.

- c) *Angiotensinasas*. Se localizan en el plasma y en los tejidos. La ASP-aminopéptidasa (angiotensinasa A) da lugar a la formación de angiotensina III, heptapéptido activo (de igual potencia que la angiotensina II como activador de la liberación de aldosterona, pero con escasa actividad hipertensora y estimuladora de médula suprarrenal).¹⁷

2.4.2 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Actualmente sabemos que el sistema renina angiotensina aldosterona juega el papel principal en la génesis de la hipertrofia ventricular y de otras alteraciones en el tejido miocárdico que están relacionadas a los niveles elevados de angiotensina II circulante. El angiotensinógeno forma angiotensina I en presencia de renina y da lugar a angiotensina II en presencia de la Enzima Convertidora de la Angiotensina II (ECA).¹⁵

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona conduce, pues, al aumento de la presión arterial, el volumen plasmático y la perfusión renal. La angiotensina II se convierte finalmente en angiotensina III, mucho menos activa, a través de la acción de una aminopéptidasa. Ambas formas son degradadas por las angiotensinasas de todo el organismo formando fragmentos inactivos.^{14,18}

Esquema 2-2. El sistema renina-angiotensina-aldosterona. ¹⁵

2.4.3 ANGIOTENSINA II

La angiotensina II es un vasoconstrictor potente y ejerce efectos directos sobre el tono arteriolar periférico, aumentando la resistencia periférica y la presión arterial; aumenta la frecuencia cardíaca a la potencia de las contracciones del miocardio, desencadena una secreción de catecolaminas en la medula suprarrenal, de

aldosterona en la corteza suprarrenal y de hormona antidiurética (ADH) en la hipófisis posterior.^{22, 37}

Tabla 2-1. Acciones de la angiotensina II en diferentes tejidos (resaltada la parte de interés).³³

Corazón	<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento de células musculares lisas vasculares y células miocárdicas, y está implicada en la hipertrofia e hiperplasia vascular y cardíaca. • Tono vascular coronario.
Vasos sanguíneos	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstricción. • Hipertrofia vascular.
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> • Irrigación sanguínea renal: control de las arteriolas aferentes y eferentes. • Velocidad y presión de filtración glomerular. • Reabsorción de sodio. • Secreción de renina.
Cerebro	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción de ADH; sed, apetencia por la sal. • Secreción de ACTH, vasopresina y catecolaminas.
Glándulas suprarrenales	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción de catecolaminas (medula). • Secreción de aldosterona.

2.4.4 RECEPTORES DE ANGIOTENSINA Y LA RESPUESTA QUE DESENCADENAN

Existen dos subtipos de receptores para angiotensina II denominados AT₁ y AT₂. El receptor AT₁ tiene 359 aminoácidos y pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G. Al parecer, la mayoría de los efectos farmacológicos de la angiotensina II están mediados por la activación de este tipo de receptor. El receptor AT₂ consta de 363 aminoácidos (con sólo el 32% de homología con el subtipo AT₁), presenta una descripción funcional poco conocida.^{3, 8}

Subtipos de receptores de angiotensina II y sus efectos

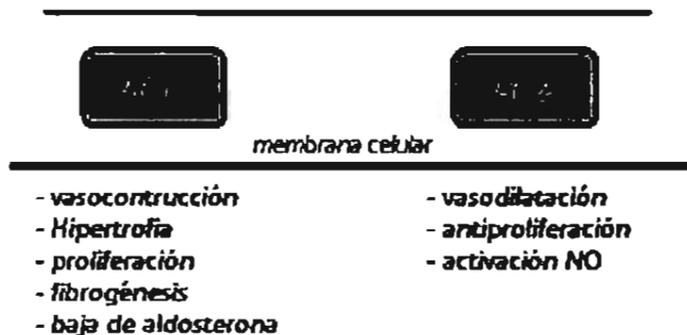


Figura 2-4. Subtipos de receptores de angiotensina II y sus efectos

La activación de los receptores AT₁ también pueden estimular además de las respuestas inmediatas, respuestas a largo plazo, por ejemplo, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso vascular y miocardio; efecto mediado por las cinasas de proteínas asociadas a microtúbulos.

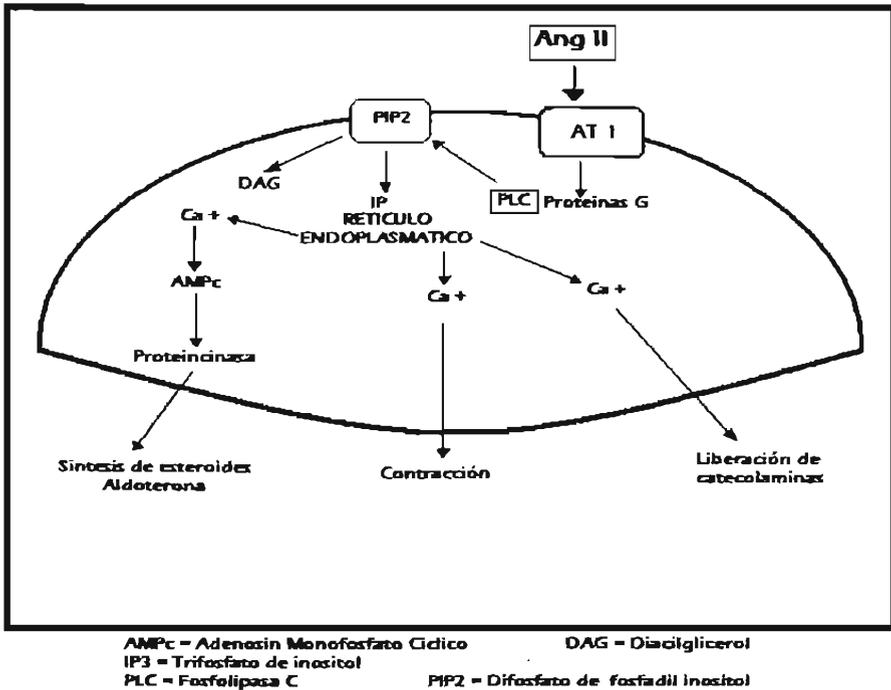


Figura 2-5 Respuesta celular al receptor AT₁ de angiotensina II ⁹

El receptor AT₁, a través de la proteína G_q, activa la isoforma β de la fosfolipasa C (PLCβ) disparando así la secuencia inositol-trifosfato, calcio intracelular, unión calcio-calmodulina y activación de ATPasa y cinasas que median la respuesta celular. Asimismo, la activación de la PLC y fosfolipasa D da lugar a la formación de diacilglicerol y activación de proteína quinasa C. En ciertos casos (células cromafines, ganglio simpático o miocardio), la angiotensina II produce despolarización y entrada de Ca²⁺ a través de canales de Ca²⁺ dependientes del voltaje.⁹

2.4.5 ALDOSTERONA

La liberación de aldosterona ocurre a partir de la corteza suprarrenal. La angiotensina II estimula la zona glomerular de la corteza suprarrenal para incrementar la síntesis de aldosterona y la secreción de la misma; asimismo, origina efectos tróficos y facilitadores que aumentan otros estímulos.¹⁷

Dentro de los efectos de la aldosterona tenemos: 1) produce pérdida de magnesio, al aumentar la excreción urinaria del mismo; 2) potencia las catecolaminas; 3) puede inducir arritmias ventriculares; 4) favorece la fibrosis miocárdica; y 5) provoca atenuación de los barorreflejos. Además causa retención de Na⁺ y eleva la presión arterial, siendo por eso que la inhibición de la aldosterona ejerce importante efecto diurético e hipotensor.^{18, 22}

2.5 MORFOLOGÍA NORMAL DEL MÚSCULO CARDIACO

El músculo cardiaco se compone de tres capas fundamentales perfectamente diferenciadas: Endocardio, Miocardio y Epicardio.

2.5.1 ENDOCARDIO

El endocardio recubre como una membrana brillante la superficie interna de las aurículas y los ventrículos; se compone de una capa de células endoteliales poligonales aplanadas. Por debajo del endotelio se encuentra una capa de tejido conectivo denso, que contiene muchas fibras elásticas y haces de células musculares lisas.

En la mayor parte del corazón hay una capa subendotelial compuesta por tejido conectivo, pero falta en los músculos papilares y las cuerdas tendinosas. Esta capa fija el verdadero endocardio al miocardio, dado que se continúa en el tejido conectivo entre las fibras musculares cardíacas. La capa subendotelial contiene vasos sanguíneos, nervios y ramificaciones del sistema de transmisión de impulsos.¹⁰

2.5.2 MIOCARDIO

Es la pared muscular del corazón. Está formado principalmente por un conjunto de células musculares estriadas (miocitos cardíacos) ramificadas, que contienen a su vez cinco componentes principales: 1) la membrana celular (sarcolema) y los túbulos T, para la conducción de los impulsos; 2) el retículo sarcoplásmico, un reservorio de calcio necesario para la contracción; 3) los elementos contráctiles; 4) las mitocondrias; y 5) el núcleo.¹⁰

La unidad contráctil intracelular del músculo cardíaco es el sarcómero, un conjunto ordenado de filamentos gruesos formados principalmente por miosina, de filamentos delgados que contienen actina, así como las proteínas reguladoras troponina y tropomiosina. La contracción del músculo cardíaco se produce gracias a la fuerza que se acumula al deslizarse los filamentos de actina, intercalados con los de miosina, hacia el centro de cada sarcómero. Los sarcómeros miden de 1.6 a 2.2 μm de longitud, según su estado de contracción. Sin embargo, si la dilatación es progresiva, llega un momento en que la eficacia de la yuxtaposición de los filamentos de actina y miosina disminuye, y entonces desciende bruscamente la fuerza contráctil, como ocurre en la falla cardíaca.⁵

2.5.3 EPICARDIO

El epicardio es la capa visceral del pericardio y recubre la superficie externa del corazón bajo la forma de una membrana serosa delgada, que junto con la lámina parietal constituye la bolsa pericárdica en que se encuentra el corazón. El epicardio está compuesto por una única capa de células mesoteliales y una única capa delgada submesotelial de tejido conectivo laxo, que contiene vasos sanguíneos y nervios. En el tejido conectivo submesotelial a menudo se observan cantidades importantes de tejido adiposo.

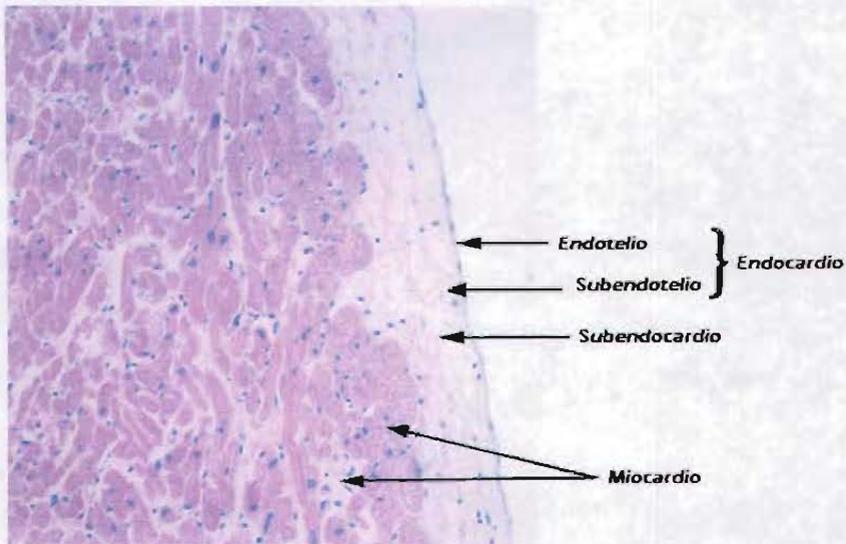


Figura 2-6 Muestra de las partes que conforman el músculo cardíaco
Miniatlas de Cardiología. Luis Raúl Lepori. Hambrea Cohen

2.5.4 CÉLULAS CARDIACAS: MIOCITOS

El músculo cardiaco es el músculo estriado de la pared del corazón y de la base de las venas de gran calibre que se vacían en el corazón.

Características celulares:

- Forma celular: columnar alargada ramificada.
- Número de núcleos: mononucleada o binucleada.
- Forma nuclear: ovoide.
- Tipo de cromatina: eucromatina (cara abierta).
- Posición del núcleo: central o excéntrico.
- Características especiales: estrías en el citoplasma.

2.5.5 DISCO INTERCALAR

Las células cardiacas se conectan entre sí a través de un tipo de unión propia del músculo cardiaco llamada disco intercalar; mediante uniones intercelulares especializadas que permiten su acoplamiento mecánico e iónico.³¹ Las uniones laxas, favorecen la contracción sincrónica de los miocitos al proporcionarles acoplamiento eléctrico con un paso de iones apenas restringido a través de las membranas de las células adyacentes. Las uniones laxas están formadas por conglomerados de conductos de membranas citoplasmáticas que ponen en comunicación directa a los compartimientos citoplasmáticos de las células vecinas.

Si se producen alteraciones en la distribución espacial de las uniones laxas y en sus correspondientes proteínas, puede aparecer fácilmente una disfunción electromecánica.

2.5.6 ESTRUCTURAS DEL TEJIDO CONECTIVO EN EL CORAZÓN

Válvulas cardiacas. Las válvulas semilunares de las aberturas hacia la aorta y la arteria pulmonar y las válvulas cuspídeas de las dos aberturas auriculoventriculares están compuestas por repliegues del endocardio que contiene una placa central de tejido conectivo denso.

Anillos fibrosos. Los orificios están rodeados por un anillo de tejido conectivo fibroso denso en el que se insertan las cúspides.

Trígonos fibrosos. Estas pequeñas zonas de tejido conectivo denso pueden presentar características de cartílago fibroso, comunican los anillos fibrosos y junto con ellos separan el miocardio de las aurículas y los ventrículos. La masa fibrosa es perforada por los haces auriculoventriculares del sistema de transmisión de impulsos.

Pars membranosas de los tabiques introventriculares. También está compuesta por tejido conectivo denso.

Cuerdas tendinosas. Comunican como filamentos tendinosos la punta de cada músculo papilar con el borde o la superficie ventricular de las cúspides de las válvulas mitral y tricúspide. Las cuerdas están recubiertas por endocardio y contienen densos haces de fibras de colágeno.³²

2.5.7 CÉLULAS EN EL TEJIDO CONECTIVO

En el tejido conectivo existen diversos tipos de células. Algunas de ellas son exclusivas del tejido conectivo, mientras que otras son células sanguíneas, que también pueden aparecer como componentes normales del tejido conectivo.

Todos los distintos tipos celulares del tejido conectivo se pueden dividir en dos categorías: las células fijas, fibroblastos, células reticulares, células mesenquimáticas y adipositos, y las células migrantes, monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos, células plasmáticas, granulocitos eosinófilos y neutrófilos y mastocitos.³¹

2.6 ALTERACIÓN MORFOLÓGICA DE LA ESTRUCTURA DEL MIOCITO CARDIACO: HIPERTROFIA

2.6.1 LESIÓN Y REPARACIÓN DEL MÚSCULO CARDIACO

Las células cardiacas destruidas no son reemplazadas por otras similares. Una lesión del tejido muscular cardíaco que causa la muerte celular se repara mediante la formación de tejido conectivo fibroso, con la consecuente pérdida de función cardíaca en ese sitio.

Cuando el corazón es dañado, mecanismos compensadores son activados para estabilizar la función miocárdica. Estos mecanismos a través de un aumento en frecuencia cardíaca, contractilidad, expansión de volúmenes e hipertrofia, estabilizan la función del miocardio por un corto tiempo. Sin embargo, el uso crónico de esos mecanismos compensadores son el apoyo para que la falla cardíaca se establezca en forma definitiva.¹⁸

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un fuerte factor independiente de riesgo cardiovascular y es la anomalía cardíaca más frecuente en hipertensión arterial (HTA). El miocito responde estructural y funcionalmente a todo el espectro de cargas impuestas.^{1,2}

La hipertrofia puede ser definida como el aumento individual del tamaño (masa) del miocito que trae como consecuencia un incremento en el tamaño y el peso del

órgano. Debido a que estos estímulos aumentan la síntesis y el contenido de proteínas de cada célula. Es un mecanismo adaptativo que utiliza el corazón para ajustar su masa a la carga hemodinámica.^{5,18} El miocito modifica su tamaño (aumento de masa, sin incrementar su número) y su forma de acuerdo con el estímulo que recibe. Así la sobrecarga de volumen determina un mayor crecimiento en longitud del miocito mientras que la sobrecarga de presión genera una mayor modificación en su ancho. Por otra parte, los cambios hemodinámicos pueden corresponder a aumentos de la poscarga (hipertrofia por sobrecarga de presión), a un aumento de la precarga (hipertrofia por sobrecarga de volumen) o a la combinación de ambos.³²

2.6.2 TIPOS DE HIPERTROFIA Y SUS CONSECUENCIAS

Es de importancia diferenciar dos tipos de hipertrofia: la fisiológica y la patológica. La primera es un proceso de adaptación caracterizado por el aumento de la masa miocárdica a expensas del tamaño del miocito y, tiene la posibilidad de restitución "ad integrum", una vez que cesó el estímulo que le dio origen. Un ejemplo de esto es el ejercicio. La segunda es consecuencia de un estímulo sostenido, no se produce la adaptación proporcional de todos los constituyentes celulares y los mismos se modifican en forma heterogénea.³³

Existen alteraciones tanto en los miocitos como en los diferentes componentes de la matriz extracelular e intracelular:

- Se modifican principalmente la relación entre miocitos y fibroblastos del miocardio. Se activan células intersticiales y otras no miocíticas como las células musculares lisas vasculares (CMLV), fibroblastos y células endoteliales (CE).
- El desarrollo de la circulación coronaria no acompaña proporcionalmente al crecimiento de los miocitos (como ocurre en la HVI fisiológica) lo cual lleva, en situaciones de aumento de demanda metabólica, a una isquemia endocárdica relativa.
- Cambios en la geometría cardíaca que pueden constituir un mecanismo adaptativo beneficioso (como en el entrenamiento físico) o bien patológicos como en la HVI secundaria a hipertensión arterial o estenosis aórtica; encaminándose a una disfunción ventricular progresiva que culmina en la falla cardíaca.⁶
- Acortamiento de la fibra miocárdica que es parte secundaria al cambio de la isoforma de la miosina (fenotipo de la cadena pesada de miosina), que ha pasado a ser de tipo lenta.²⁰
- Aumento de la síntesis proteica con reexpresión de isoformas fetales de proteínas contráctiles como la cadena pesada de la miosina y de ciertos péptidos como el natriurético auricular.⁸

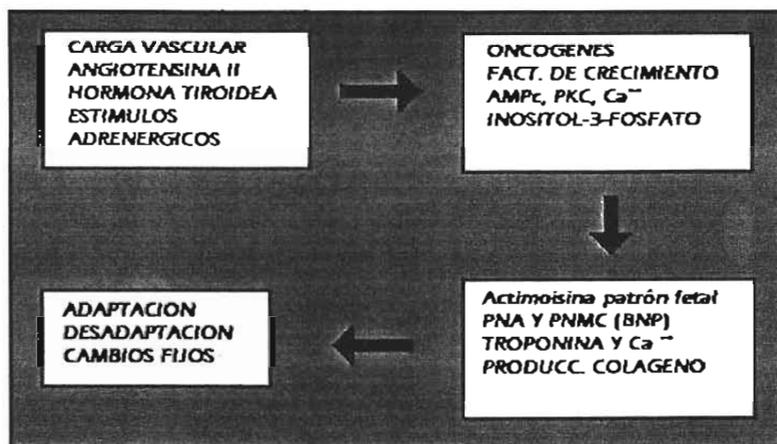
- El estiramiento y otras formas de deformación miocárdica generan señales intracelulares tales como el aumento del sodio, del calcio citosólico libre, del AMPc, del inositol-trifosfato (IP₃) y del diacilglicerol (DAG) y modificaciones del pH. ²⁹ El estiramiento mecánico induce HVI a través de la angiotensina y la endotelina-1, y además por activación del intercambiador Na⁺/H⁺.
- Deslizamiento de las fibras, reorganización de los miocitos y finalmente dilatación ventricular.

2.6.3 MECANISMO DE LA HIPERTROFIA CARDIACA

La hipertrofia ventricular izquierda podría requerir una relación con determinado receptor específico que intervendría para generar las señales intracelulares necesarias para transformar aumento de trabajo en crecimiento celular.

Intervienen estímulos y reacciones intermedias con participación de proto-oncogenes y factores de crecimiento, de segundos mensajeros y efectores, que van a provocar modificaciones en el miocardio y en las proteínas contráctiles, llegando a cambios estructurales expresivos de adaptación o que son punto de partida de desadaptación.

La disfunción diastólica en la HVI se debe a fibrosis intersticial, aumento de la rigidez de cámara, y a anomalías estructurales de los miocitos. ^{2,30}

Esquema 2-3 Estímulos de la Hipertrofia ventricular izquierda⁹

El aumento del estrés de la pared activa el sistema renina angiotensina, con consiguiente incremento de la angiotensina II, quien es la responsable de la mayor rigidez cardiaca.

La hipertrofia del músculo liso ventricular producida por la angiotensina II puede estar mediada por la producción intracelular de radicales libres quienes activan cascadas de señales y tienen efectos mitogénicos.¹⁶

2.6.4 REMODELACIÓN VENTRICULAR

La remodelación ventricular es una alteración en el contorno o volumen de la cavidad ventricular no atribuible a cambios agudos de la presión arterial. Se define como la expresión genómica, y por las modificaciones moleculares, celulares e intersticiales que se manifiestan por cambios morfológicos en el tamaño, forma y

función del órgano después de haber sufrido un estímulo. El miocito es la principal célula involucrada en el proceso de remodelación. Otros componentes participantes son el intersticio, los fibroblastos, el colágeno y la vasculatura coronaria.

La progresiva deformación implica un aumento a través del tiempo del volumen ventricular. Al aumentar la cavidad se incrementa el volumen diastólico permitiendo mantener el volumen sistólico, pero a expensas de mayor estrés de pared. Este último es un factor estimulante de la presencia de HVI como mecanismo de adaptación.^{23, 36} Las alteraciones de la matriz extracelular consisten en cambios de su volumen, composición y organización. Existen dos patrones morfológicos distintos de fibrosis basados en el alineamiento entre sí de fibras de colágeno finas y gruesas con el músculo cardíaco. Las alteraciones más conocidas es la fibrosis perivascular alrededor de los vasos intramiocárdicos. Una segunda forma es la fibrosis de reemplazo, que consiste en el depósito excesivo de colágeno fibrilar entre los haces musculares.

En la remodelación con deformación se produce agrandamiento ventricular, con cavidad dilatada y pared adelgazada, a consecuencia de diversos mecanismos tales como la pérdida de miocitos, crecimiento de miocitos no injuriados y fibrosis. Es entonces un proceso que incluye cambios en la forma, volumen y masa ventricular, que a la larga repercute negativamente sobre la función ventricular. El aumento del tamaño del corazón puede explicarse como una respuesta homeostática dirigida a conservar el volumen sistólico.¹⁶

En el cambio geométrico de la remodelación o sea la deformación intervienen: 1) necrosis celular, cicatrización y depósito de colágeno; 2) disrupción de la matriz colágena, activación de colagenasas y deslizamiento de miocitos; 3) hipertrofia miocítica y elongación celular; y 4) apoptosis.²³

Debe tenerse muy en cuenta la participación del colágeno en el proceso.² El crecimiento hipertrófico incluye el agrandamiento miocítico, pero también al crecimiento del sector no miocítico aunque éste no está vinculado a las cargas ventriculares. Los fibroblastos son responsables de la acumulación de colágeno. Este tipo de hipertrofia contribuye a una rigidez anormal del miocardio que interviene en la disfunción sistólica y diastólica existentes.

2.6.5 PARTICIPACIÓN DE LA ANGIOTENSINA II

Es muy probable que la angiotensina II sea la que regule indirectamente la función de los fibroblastos cardiacos a través de factores de crecimiento específicos, tales como el TGF- β y la ET-1, el TGF- β requeriría para la acción citada de factores de apoyo, tales como proteínas receptoras o activadoras. La ET-1, sintetizada por miocitos y fibroblastos estimula la producción de colágeno I y III en la CMLV coronarias.¹ La angiotensina II y la aldosterona intervienen en la regulación de la remodelación del colágeno de la matriz, estimulando la síntesis de proteínas.³⁴

El colágeno sirve para mantener alineadas a las fibras cardíacas y facilitar la transmisión de la fuerza muscular a las cámaras, y participa activamente en la relajación con el aporte de energía almacenada en sus fibras espiraladas en la contracción.

La hipertrofia del miocito y su función están moduladas no solamente por las condiciones de carga sino también por procesos neurohumorales locales o sistémicos. Aquí es donde la angiotensina II interviene. El crecimiento de los fibroblastos no está regulado primariamente por la carga cardíaca sino en especial por el SRAA.³⁷

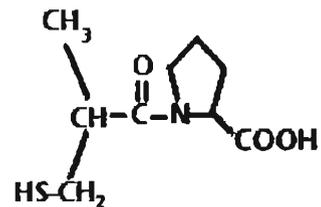
2.7 FARMACOLOGÍA DEL CAPTOPRIL

Se ha demostrado que la alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona constituye una causa de la hipertensión arterial. Esto ha generado el interés de inhibir el sistema a varios niveles que van desde la síntesis de renina hasta la unión de la angiotensina II con su receptor. Los llamados inhibidores de la ECA, han demostrado ser efectivos y bastante bien tolerado en el tratamiento de la falla cardíaca, en algunas formas de hipertensión arterial primaria y para reducir o impedir la hipertrofia ventricular y la hiperplasia vascular.^{26,29}

2.7.1 CONCEPTOS GENERALES

Es un potente inhibidor de la ECA, el primero que se comercializó, es el único inhibidor de la ECA que contiene una mitad sulfhidrilo.

El Captopril disminuye de inmediato la presión arterial en individuos normales depletando Na^+ y en hipertensos con aumento de actividad de renina plasmática. Sin embargo, su administración continua hace descender la presión arterial en individuos normales normosódicos y en la mayoría de los hipertensos, sin que el descenso guarde relación con los niveles de actividad de renina plasmática.¹¹



CAPTOPRIL
(2S)-3-mercapto-2-metil
-1-oxopropil - L prolina

Figura 2-8 Estructura química del Captopril

El perfil hemodinámico del Captopril, con disminución de la poscarga y del retorno venoso, determina también que sea particularmente útil en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca.

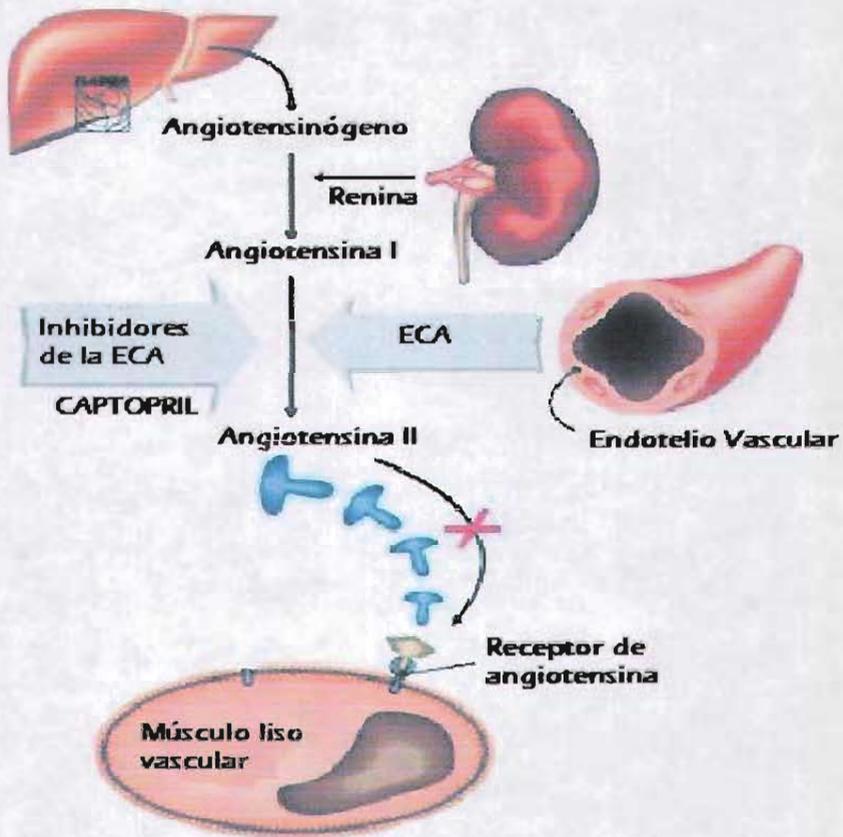
2.7.2 FARMACOCINÉTICA

Por vía oral, se absorbe con rapidez y tiene biodisponibilidad alrededor del 75%. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el transcurso de una hora, y el fármaco se elimina con rapidez (la vida media es de aproximadamente dos horas). La mayor parte del fármaco se elimina en orina, 40-50% como Captopril, y el resto como dímeros disulfuros de este último y disulfuro de Captopril-cisteína. La dosis de Captopril varía de 6.25 a 150 mg, dos a tres veces al día; 6.25 mg tres veces al día y 25 mg dos veces al día son apropiados al inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca e hipertensión, respectivamente. Los alimentos disminuyen de 25 a 30% la biodisponibilidad oral del Captopril, este último se administra una hora antes de las comidas.^{11, 17}

2.7.3 MECANISMO DE ACCIÓN

El Captopril, se une al grupo activo de la ECA a través de su grupo sulfhidrilo, lo que bloquea competitivamente la enzima de conversión, y reduce los niveles plasmáticos y tisulares de angiotensina II y aldosterona. Como consecuencia

produce una acción vasodilatadora arteriovenosa y disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina y vasopresina.¹¹

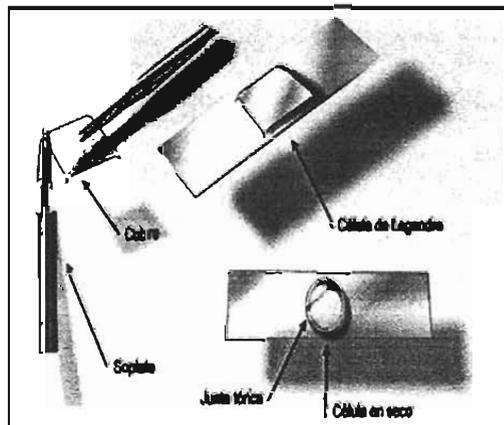
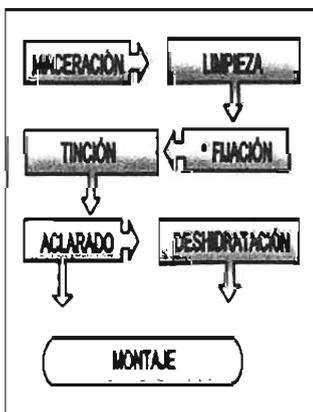


Esquema 2-4 Mecanismo de acción del Captopril. (Inhibición de la ECA, para evitar la génesis de angiotensina II)

Miniatlas de Cardiología. Luis Raúl Lepori. Hambreá Cohen

2.8 TECNICA HISTOLOGICA DE TINCIÓN

Los métodos histológicos empleados son muy diversos. Los procedimientos químicos específicos proporcionan información detallada sobre la función de las células y de los componentes extracelulares de los tejidos. El elemento fundamental de los métodos histológicos es la utilización de acciones físicas y químicas sobre preparados histológicos, para determinar la localización de sustancias químicas en las células y los tejidos. Antes de la reacción histoquímica en si es necesario efectuar una serie de pasos para la preparación adecuada, que conserven la sustancia química estudiada y las estructuras celulares y tisulares.²⁴ La reacción histoquímica debe inducir la formación de un producto insoluble visible. En consecuencia debe ser coloreado o poder transformarse en fluorescente.



Esquema 2-5 Interpretación de los pasos a seguir para la preparación de una muestra histológica.

2.8.1 TINCIÓN DE HEMATOXILINA – EOSINA (HE)

La técnica de HE se emplea en Histología porque permite apreciar características estructurales; no proporciona información sobre las características químicas. Se colorea la muestra con hematoxilina acuosa, dado que el colorante de contraste, la eosina, es más soluble en alcohol que en agua, se deshidrata nuevamente la muestra por pasaje por una serie de soluciones alcohólicas de graduación creciente, hasta llegar al 100%, y se colorea con eosina en alcohol. Después se pasa por xilol, se coloca en un medio de montaje no acuoso y se protege con un cubreobjetos; de esta manera, se obtiene un preparado permanente.

Como ya se menciono la hematoxilina no es un colorante básico en sentido estricto. Se utiliza con un mordiente, o sea un intermediario entre el componente textural y la anilina, que hace que la tinción con este último se asemeje a la de un colorante básico. La unión en el complejo tejido–mordiente–hematoxilina no consiste en un simple enlace electrostático y cuando la hematoxilina se coloca en agua no se disocia del tejido. A causa de esto, la hematoxilina se presta para los procedimientos tintoriales en los que es seguida por soluciones acuosas de colorantes ácidos. Los colorantes básicos verdaderos, a diferencia de la hematoxilina, por lo general no se usan en secuencias en las que el colorante básico le sigue un ácido, por que la anilina básica tiende a disociarse del tejido durante los lavados en soluciones acuosas que se realizan entre ambas coloraciones.^{10, 24} A pesar de los meritos de la coloración con HE, el procedimiento no pone en evidencia adecuadamente ciertos componentes

extracelulares de los cortes histológicos, tales como la elastina, fibras reticulares, membranas basales y lípidos. Se emplea la hematoxilina para teñir los núcleos primero y después se aplican los colorantes ácidos con el fin de teñir selectivamente el citoplasma y las fibras extracelulares.

Tabla 2-2. Características tintoriales de distintas estructuras con HE. ¹⁰

Componente	Coloración
Núcleo:	
Heterocromatina	Azul
Eucromatina	Negativa
Nucléolo	Azul
Citoplasma:	
Ergastoplasma	Azul
Citoplasma en general	Rosada
Filamentos citoplasmáticos	Rosada
Material Extracelular	
Fibras colágenadas	Rosada
Fibras elásticas	Rosada, pero en general no se distinguen de las fibras colágenas
Fibras reticulares	Rosada, pero en general no se distinguen de las fibras colágenas
Sustancia fundamental	Azul, pero solo si es abundante como en la matriz cartilaginosa
Matriz ósea	Rosada
Membrana basal	Rosada

2.8.2 FUNDAMENTOS QUÍMICOS DE LA COLORACIÓN

La hematoxilina y la eosina son los colorantes usados con mayor frecuencia en histología. Un colorante ácido, como la eosina, lleva una carga neta negativa en su porción coloreada y su fórmula general es $\text{Na}^+\text{anilina}$. Un colorante básico lleva una carga neta positiva en su porción coloreada y su fórmula general es $\text{anilina}^+\text{Cl}^-$. La hematoxilina no es estrictamente un colorante básico, pero tiene propiedades tintoriales muy semejantes. El color de una anilina no se relaciona con su carácter ácido o básico.²⁴

Colorante básico. Los componentes aniónicos incluyen los grupos fosfatos de los ácidos nucleicos, los grupos sulfato de los glucosaminoglucanos y los grupos carboxilo de las proteínas. La capacidad que poseen estos grupos aniónicos de reaccionar con un colorante básico se denomina basofilia. Se dice que los componentes tisulares que se colorean con la hematoxilina exhiben basofilia.

Las reacciones de los grupos aniónicos varían con el pH. En consecuencia:

- A un pH alto (alrededor de 10), los tres grupos están ionizados y disponibles para reaccionar con el colorante básico por medio de uniones electrostáticas.
- A un pH ligeramente ácido o neutro (5-7), se ionizan los grupos sulfatos y fosfatos, que quedan disponibles para reaccionar con el colorante básico por medio de uniones electrostáticas.

- A un pH bajo (menor de 4), sólo los grupos sulfatos permanecen ionizados para reaccionar con las anilinas básicas.

Colorantes ácidos. La reacción de los grupos catiónicos con un colorante ácido se denomina acidofilia. Las reacciones de los componentes celulares y tisulares con colorantes ácidos no son tan específicas ni precisas como las reacciones con colorantes básicos.

Si bien la unión electrostática constituye el principal factor en la unión primaria del colorante con el tejido no es el único y por lo tanto los colorantes ácidos a veces se emplean combinados para colorear en forma selectiva distintos componentes de los tejidos.¹⁰

3.0 JUSTIFICACIÓN

Los inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina II) constituyen uno de los desarrollos farmacéuticos recientes más interesantes. Se ajustan con extraordinaria precisión a los procesos fisiopatológicos de las enfermedades cardiovasculares y son una fuente constante de estímulos para la adquisición de nuevos conocimientos sobre los mecanismos implicados o el propio mecanismo de acción del fármaco.

Aunque la hipertrofia del ventrículo izquierdo está relacionada con una elevación de la presión arterial, los agentes que reducen la presión arterial no intervienen necesariamente en la hipertrofia. Los inhibidores de la ECA parecen ser eficaces en este aspecto.

La regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo es la restauración de la estructura ventricular con recuperación de su función fisiológica, luego del desarrollo de la hipertrofia (mecanismo compensatorio). Algunas alteraciones estructurales y fisiológicas debidas a la hipertrofia del ventrículo izquierdo son permanentes, en tanto que en otras es posible su regresión mediante medidas terapéuticas.

4.0 OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto del Captopril sobre la morfofisiología del músculo cardiaco, usando cateterismo y aplicando la técnica histoquímica HEMATOXILINA - EOSINA, para estimar los posibles cambios funcionales, estructurales y celulares que produce este fármaco.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

4.1.1 Llevar a cabo la determinación de los parámetros hemodinámicos (PA media, PS ventricular y PD ventricular) en rata F1 (rata control de la SHR) y en rata hipertensa espontánea (SHR) sin tratamiento para valorar la función cardiaca de las ratas en ambos grupos.

4.1.2 Obtener los parámetros hemodinámicos (PA media, PS ventricular y PD ventricular) en rata F1 y en rata hipertensa espontánea (SHR) con Captopril para valorar su efecto en la función cardiaca de ambos grupos.

- 4.1.3 Determinar las variables cardíacas, peso corporal, índice de peso de los ventrículos (mg de los ventrículos/g peso corporal) de cada lote (F1 y SHR sin y con captopril), para estimar el efecto del fármaco sobre la hipertrofia cardíaca.
- 4.1.4 Medir el diámetro longitudinal y transversal del ventrículo izquierdo, así como el ancho de la célula cardíaca, con ayuda de un ocular micrométrico, para evaluar el efecto del fármaco en la remodelación ventricular de cada lote (F1 y SHR sin y con Captopril).
- 4.1.5 Evaluar el efecto del Captopril sobre la morfología y la organización de las células que conforman al músculo cardíaco, mediante el uso del microscopio óptico para los lotes F1 y SHR sin y con Captopril.

5.0 HIPÓTESIS

Sí las concentraciones elevadas de angiotensina II se relacionan con la aparición de hipertrofia ventricular izquierda exagerada en la hipertensión arterial, la cual se manifiesta por cambios estructurales y celulares en el músculo cardiaco, entonces se deduce que cuando se inhiba la biogénesis de angiotensina II utilizando Captopril (fármaco inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II) se revertirán los cambios morfológicos del ventrículo izquierdo en respuesta al efecto del fármaco.

6.0 MATERIAL

Material Biológico:

- 9 Ratas F1 macho (control de la SHR).
- 13 Ratas hipertensas espontáneas (SHR, por manipulación genética).

Principio Activo Puro:

- Captopril (RBI puro).

Soluciones y Reactivos:

- Solución Salina Fisiológica.
- Reactivo de Bouin (fijador que contiene ácido pícrico y ácido acético).
- Alcohol al 70, 84, 96% y absoluto.
- Pentobarbital sódico (SEDALPHORTE, 63 mg/ml).
- Tintura de Hematoxilina de Harris.
- Tintura de Eosina alcohólica.
- Xileno.
- Monómero de estireno.

Equipo:

- Equipo hemodinámico Blood Pressure Analyzer Digi-med.
- Balanza granataria Triple Beam Balance.
- Balanza analítica Sartorius.
- Equipo de disección.
- Microscopio óptico tetrafoval (American Optical).
- Ocular micrométrico.
- Inyector de parafina Thermolyne.
- Micrótopo manual.

7.0 MÉTODOS

7.1 DISTRIBUCIÓN DE LOTES

1. Se sexaron, pesaron y marcaron a los animales.
2. Se hizo la distribución correspondiente de los animales en 4 lotes experimentales.

Lote 1	rata F1 sin tratamiento n= 4
Lote 2	Rata hipertensa espontánea sin tratamiento n= 7
Lote 3	rata F1 con tratamiento Captopril 3 mg/Kg vía oral n = 5
Lote 4	rata hipertensa espontánea con tratamiento con Captopril 3mg/Kg vía oral. n = 5

7.2 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD HEMODINÁMICA EN LOS ANIMALES DE LOS 4 LOTES.

7.2.1 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL CAPTOPRIL PARA LOS LOTES CORRESPONDIENTES.

- 1) El lote 1 y el lote 2, no se les administro el fármaco (Captopril); sólo se sometieron a condiciones normales de alimentación y 250 ml de agua con sacarosa al 1%.
- 2) Se administró en base a la posología la dosis de Captopril (3mg/kg) diaria adecuada para cada lote 3 y lote 4(cantidad de fármaco correspondiente a la "n" de cada lote), pesada en una balanza analítica en un frasco ámbar para evitar la descomposición del compuesto.
- 3) Se disolvió el fármaco en 250 ml de agua corriente y adicionarle 0.5 g de azúcar.
- 4) Proporcionárselo a los animales en el bebedero diariamente, durante 4 semanas con alimentación normal.

7.2.2 ESTUDIO HEMODINÁMICO (DESPUÉS DE CUATRO SEMANAS DE TRATAMIENTO).

- 1) Se pesó en una balanza granataria para animales a cada rata, esto para tener un control y una referencia de su peso corporal.

- 2) Dosificar en base a la posología el pentobarbital sódico y administrarlo por vía intraperitoneal para lograr una anestesia profunda.
- 3) Encender y calibrar el Analizador de la BPA Digi-med.
- 4) Una vez anestesiado el animal se procede a colocarlo en la tabla de disección.
- 5) Cortar la piel a la altura del dorso para disecar la tráquea.
- 6) Adicionar solución salina fisiológica para hidratar los tejidos.
- 7) Realizar la homeostasis con las pinzas de mosquito para separar el tejido.
- 8) Descubrir la traquea y localizar la arteria carótida derecha. Separar el nervio vago.
- 9) Canular la arteria carótida mediante un catéter de polietileno y es sujeta con hilo seda de 4/0.
- 10) Posteriormente se obtiene la Presión Arterial basal, por 5 minutos.
- 11) Después de este tiempo se introdujo el catéter hacia el ventrículo izquierdo para obtener la presión sistólica y diastólica ventricular.
- 12) Se obtuvieron los datos estadísticos correspondientes: parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial media, las presiones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo).

7.3 OBTENCIÓN DE LOS VENTRICULOS DE LOS ANIMALES DE LOS 4 LOTES PARA SU ANÁLISIS HISTOLÓGICO.

7.3.1 OBTENCIÓN DE LOS VENTRICULOS DEL CORAZÓN

- 1) Cortar a la altura del tórax para descubrir al corazón.
- 2) Perforación del corazón con solución salina fisiológica. Localizar la arteria aorta y hacer pasar por ella la solución salina y cortar al sistema de la cava, teniendo cuidado de que el corazón aun este latiendo, lo que facilita la eliminación de sangre del órgano.
- 3) Cortar el corazón y disecar los ventrículos.
- 4) Lavar con suficiente solución salina fisiológica para evitar que se deshidrate el tejido y para quitar el exceso de sangre todavía presente.
- 5) Pesar los ventrículos mediante el uso de la balanza analítica.
- 6) Introducir los ventrículos en solución Bouin, fijador que contiene ácido pícrico y ácido acético. Dejar por 48 horas en el refrigerador.
- 7) Transcurrido este tiempo, lavar el corazón con agua corriente y colocarlo en alcohol al 70% para comenzar la deshidratación.
- 8) Obtener los datos estadísticos correspondientes: índice de peso del corazón.

7.3.2 PROCESO HISTOLÓGICO

- 1) Después de que los ventrículos estuvieron en alcohol al 70%, se procesaron para hacer el estudio histológico.
- 2) Se realizan los cortes transversales y longitudinales de la parte media del corazón.
- 3) Introducir los cortes después en alcohol al 84% por dos horas a temperatura ambiente (25°C), con el que se continúa la deshidratación.
- 4) Transcurrido el tiempo se colocarán en alcohol al 96%, haciendo dos pases de dos horas cada uno y también se dejó a temperatura ambiente.
- 5) Para finalizar la deshidratación se colocarán en alcohol al 100% de la misma forma dos pases de 2 horas cada uno a temperatura ambiente.
- 6) Una vez terminada la deshidratación se les adicionará monómero de estireno por 30 minutos a una temperatura de 35–37°C que es un aclarador más rápido que otros y ahorra tiempo.
- 7) Por último las muestras son incluidas en parafina utilizando el Termolyne que adiciona está a una temperatura entre 54–56°C.
- 8) Se deja solidificar la parafina por una hora a temperatura ambiente.
- 9) Se mantienen a una temperatura de 4°C en el refrigerador, para mantener dura la inclusión y facilitar el corte.
- 10) Pasar los portaobjetos en un recipiente que contenga una mezcla de éter etílico /alcohol absoluto /cloroformo (1:1:1) para desengrasarlos.

- 11) Preparar un baño de flotación que contenga agua limpia a una temperatura de 40–50°C.
- 12) Agregarle al baño de flotación grenetina (1g/litro), para la adhesión de los cortes al portaobjetos.
- 13) Se procede a seccionar el bloque de parafina en el micrótomos con un grosor de 4 μ .
- 14) La tira obtenida se anexa al baño de flotación, para facilitar la separación de los cortes y depositarlo en el portaobjetos evitando que se doble la muestra.
- 15) Una vez que el corte se ha extendido y aparentemente no tiene pliegues o burbujas, se saca del baño de flotación.
- 16) Se coloca la laminilla en una platina a 40°C, para eliminar el exceso de agua de la muestra y se etiquetan.
- 17) Posteriormente se coloca la laminilla de 12–24 hrs en la estufa a 40°C.
- 18) Transcurrido el tiempo necesario se procede a la aplicación de la técnica de tinción histológica de Hematoxilina Eosina (ANEXO "A").
- 19) Una vez teñidos los cortes, se procedió a hacer mediciones de los diámetros longitudinal y transversal del miocardio y del ancho de los miocitos en cada lote.
- 20) Posteriormente se llevo a cabo el análisis microscópico para determinar las alteraciones morfológicas.

8.0 RESULTADOS

A continuación mostramos los resultados obtenidos en cada parte evaluada de en este trabajo:

8.1 ESTUDIO HEMODINÀMICO

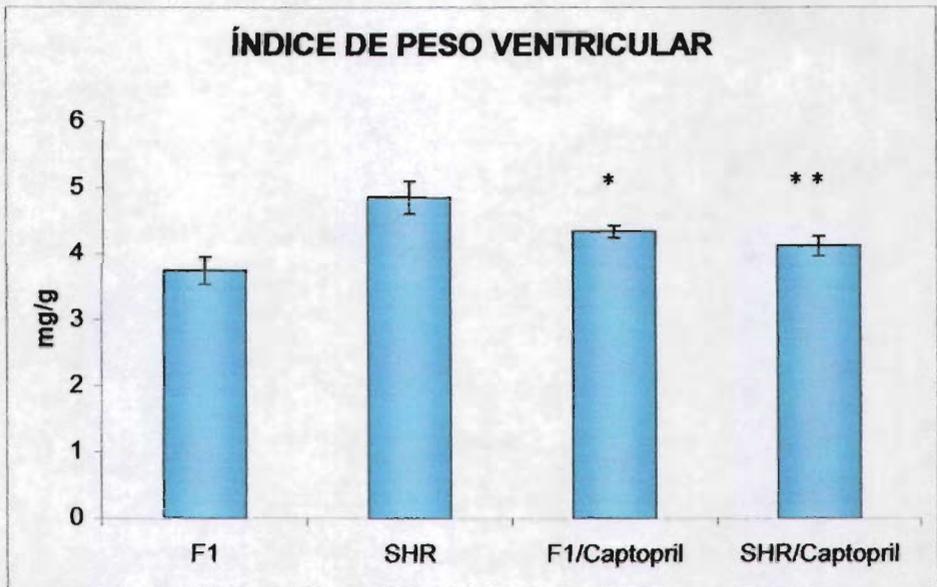
Tabla 8-1. Resultados de los parámetros hemodinámicos

	F1	F1/Captopril	SHR	SHR/Captopril
PA media (mmHg)	85.61 ± 0.8	113.68 ± 7.1	71.5 * ± 9	97.8 ** ± 4
PS ventricular (mmHg)	94.05 ± 1.5	139.28 ± 2.0	76.5 * ± 4.2	102.4 ** ± 4
PD ventricular (mmHg)	2.67 ± 0.88	4.167 ± 0.5	1.65 * ± 0.2	4.92 ** ± 0.7

Efecto hipotensor del Captopril sobre los parámetros hemodinámicos PA media, PS ventricular y PD ventricular, mediante el analizador BPA Digi-med . Los resultados son representados como el promedios \pm E.E. Prueba t de Student, para datos no pareados. *p < 0.05 F1 vs F1/Captopril **p < 0.05 SHR vs SHR/Captopril.

8.2 ÍNDICE DE PESO VENTRICULAR

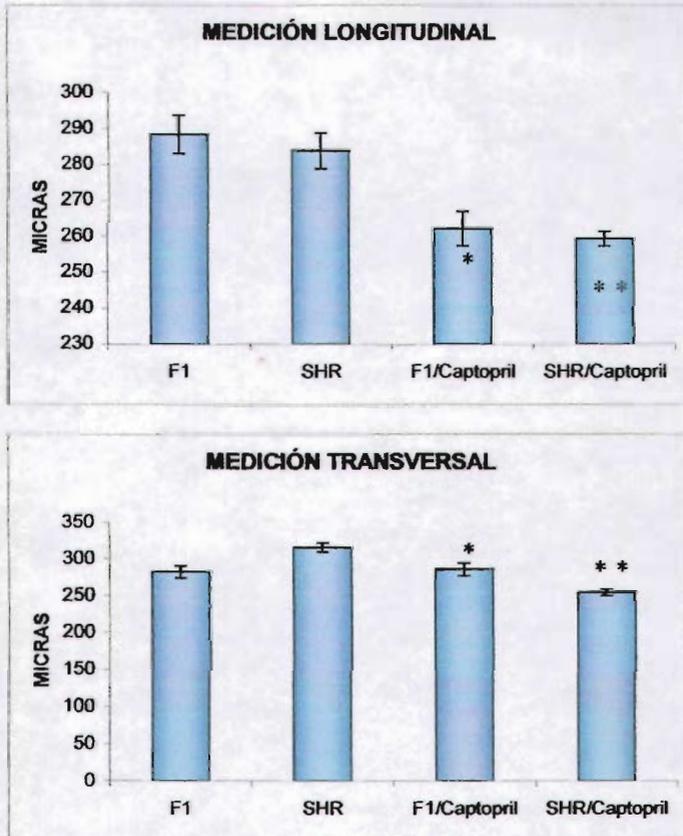
Gráfica 8-1. Índice de peso ventricular.



Respuesta cardioprotectora del Captopril en la atenuación del crecimiento ventricular en ratas SHR (3.0 mg/Kg/4 semanas). Incremento del peso ventricular en ratas F1 con Captopril, por un proceso compensatorio de la inhibición inadecuada de la ECA. Los resultados son representados como el promedios \pm E.E. Prueba t de Student, para datos no pareados. * $p < 0.05$ F1 vs F1/Captopril ** $p < 0.05$ SHR vs SHR/Captopril.

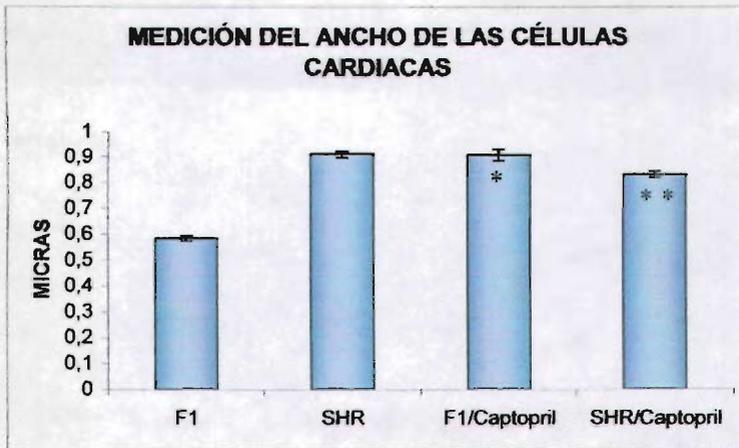
8.3 ESTUDIO HISTOLÓGICO

Graficas 8-2 y 8-3. Medición longitudinal y transversal de la pared del ventrículo izquierdo



Efecto del Captopril en la remodelación ventricular en el diámetro longitudinal y transversal del músculo cardiaco en ratas F1 y SHR (3.0 mg/Kg/4 semanas). Los resultados son representados como el promedios \pm E.E. Prueba t de Student, para datos no pareados. * $p < 0.05$ F1 vs F1/Captopril ** $p < 0.05$ SHR vs SHR/Captopril.

Grafica 8-4. Medición del ancho de las células cardiacas en el ventrículo izquierdo.



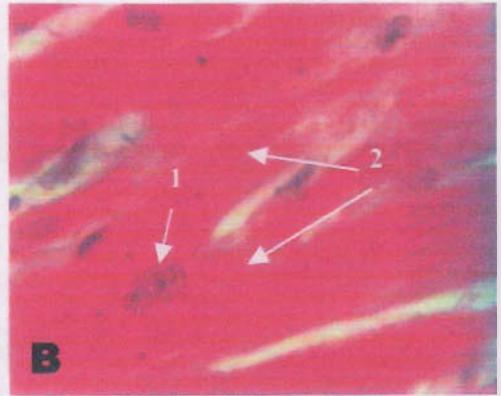
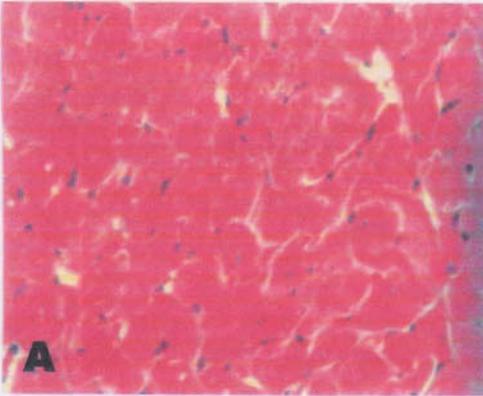
Efecto del Captopril en la remodelación ventricular en el diámetro de la célula cardiaca (miocito) en ratas F1 y SHR (3.0 mg/Kg/4 semanas). Los resultados son representados como el promedios \pm E.E. Prueba t de Student, para datos no pareados. * $p < 0.05$ F1 vs F1/Captopril ** $p < 0.05$ SHR vs SHR/Captopril.

Tabla 8-2. Observaciones en microscopia óptica.

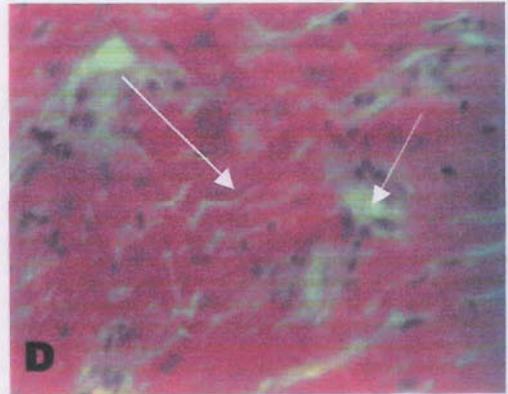
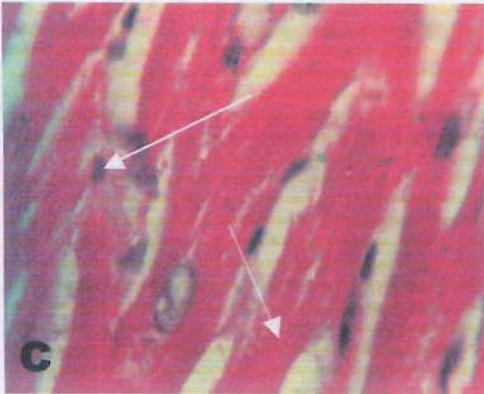
Ondulación de fibras	-	+++	++	+
Desconexión de las células a nivel de disco intercalar	-	++	++	+
Desnaturalización de miofibrillas	-	+++	++	+
Células polimorfonucleares	-	++	+	+
Macrófagos	-	++	++	+
Fibroblastos y fibras de colágena	+	+++	+++	++
Edema	+	+	+	+
Células Endoteliales	+	+++	++	++

Nota: ++++(100%); +++(75%); ++(50%); +(25%); --(negativo).

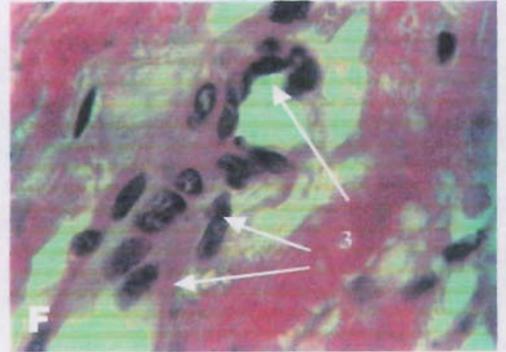
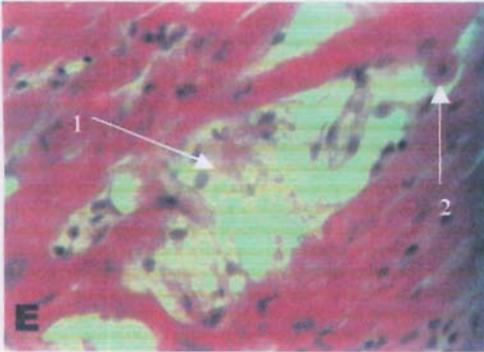
Evaluación de hallazgos morfológicos y celulares como indicadores del establecimiento de la hipertrofia cardiaca.



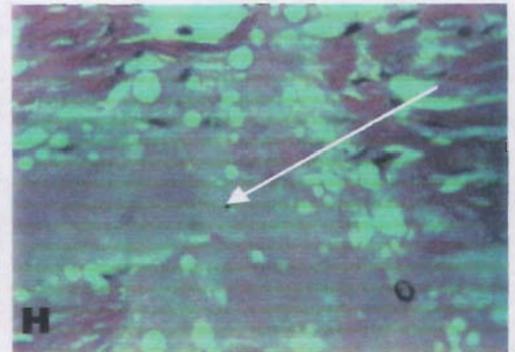
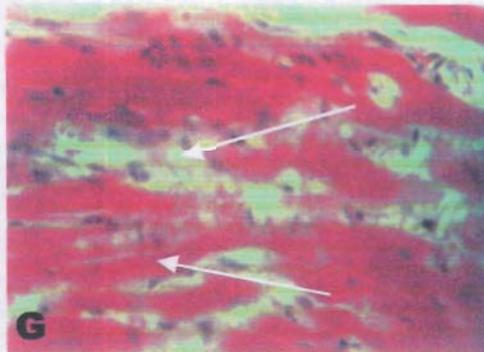
Aspecto microscópico de células miocárdicas normales. Se aprecia (2) las células columnares alargadas, ramificadas y estriadas, (1) con núcleos paracentrales, ovoides de cara abierta y entre ellas se observa el endomicio. A) Corte transversal de los miocitos (100X). B) Corte longitudinal de los miocitos (100X).



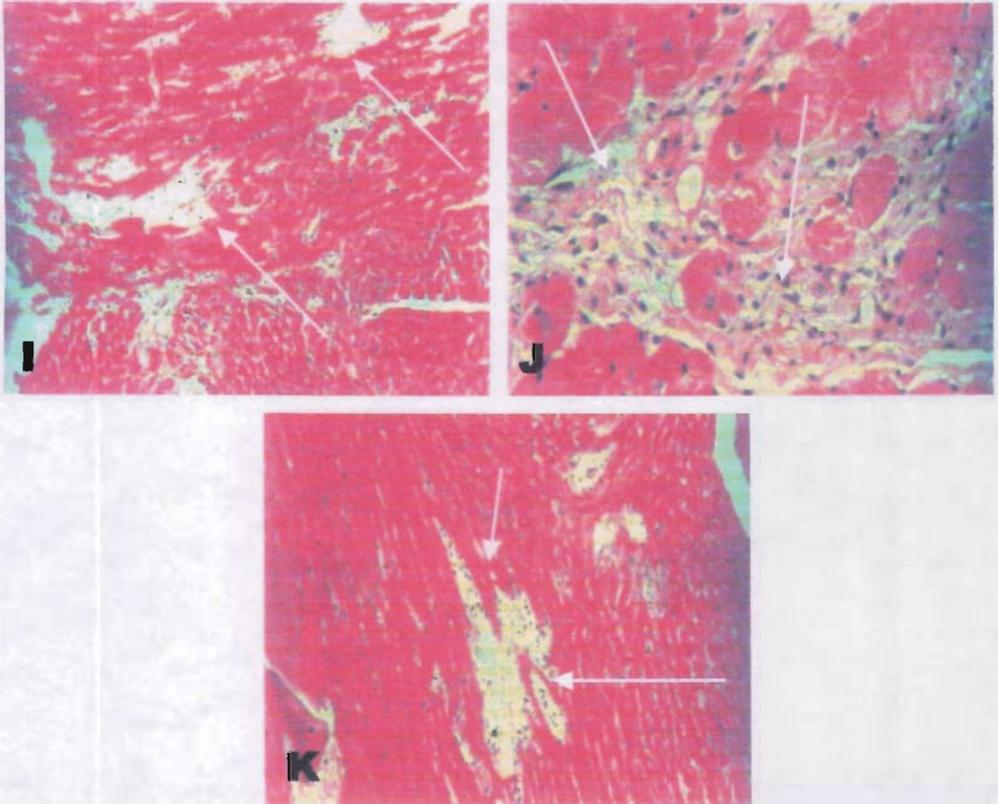
Hallazgos microscópicos a nivel de miocardio en ratas con falla cardiaca. C) Se observa el adelgazamiento y desnaturalización de las fibras musculares (100X). D) Es evidente la ondulación y desconexión de las fibras musculares, se incremento el porcentaje de tejido conectivo (40X).



E) Se aprecia (1) un proceso de fibrosis (sustitución de las fibras musculares por tejido conectivo). Se observa una gran cantidad de Células Endoteliales, fibroblastos, fibras e incremento en la vasculatura. Aparición de macrófagos (2) para fagocitar las células muertas. (40X). F) Corresponde a un mayor aumento de la zona anterior, donde podemos observar un gran numero de (3) fibroblastocitos activos.(100X).



G) Se aprecia total desorganización de los miocardiocitos, por desnaturalización de miofibrillas, donde han reducido significativamente su volumen y se han desconectado entre sí, ocupándose los espacios que estos dejan por una gran cantidad de tejido conectivo (40X). H) Se observa el depósito de líquido en el espacio intersticial (edema) (40X).



En estas fotos se aprecia la franca sustitución del tejido muscular por tejido conectivo (fibrosis); lo que le confiere rigidez a la pared del músculo cardíaco.

I) (10X) J) (40X) K) (10X).

9.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

El miocardio como principal responsable del trabajo del corazón, en el gasto cardiaco puede distinguirse en dos sectores: 1) el formado por los miocitos, 2) el formado por vasos sanguíneos, células endoteliales, células vasculares de musculatura lisa, sustancia amorfa intercelular, fibroblastos, macrófagos, células cebadas, leucocitos, colágeno fibrilar y otras proteínas de la matriz extracelular.¹²

Como tal el miocito dañado, es estructuralmente inadecuado para cumplir su función contráctil contribuyendo así a una disfunción cardiaca, que en respuesta compensatoria provoca la hipertrofia.

La función contráctil del miocito cardiaco puede subdividirse en dos categorías: la primera es la función intrínseca la cual comprende el mecanismo responsable para la contracción y relajamiento del corazón en reposo o estado basal; la segunda es la función modulada por compuestos bioactivos endógenos que incluyen neurotransmisores, citosinas, sustancias autocrinas/paracrinas y hormonas; las cuales comprenden el mecanismo mediante el cual el corazón responde a varios estímulos físicos y fisiológicos condicionando un aumento o disminución en su función.

Las alteraciones estructurales del miocardio derivan en complejas interacciones hemodinámicas y humorales que a su vez representan mecanismos compensadores, como la estimulación del sistema renina angiotensina

aldosterona para mantener el gasto cardiaco normal y la presión arterial, que con el paso del tiempo origina alteraciones primarias como la hipertrofia, la remodelación cardiaca, necrosis celular y apoptosis.

La hipertrofia es una remodelación considerada como la expresión del genoma proteico que ocasiona cambios moleculares, celulares e intersticiales, los cuales se manifiestan mediante cambios en el tamaño, forma, organización celular y función cardiaca.

Un sistema de señalización esencial en la patogénesis de la hipertensión arterial y la producción de hipertrofia ventricular lo constituye la Angiotensina II, como respuesta al estrés hemodinámico, ya que la célula miocárdica se sensibiliza y libera esta hormona, lo que provoca que se una a los receptores AT₁ específicamente, promoviendo así sus efectos cardiovasculares (ver cuadro 1), así como la producción progresiva de fibrosis que contribuye a un incremento en la rigidez del músculo cardiaco y desarrollo de la disfunción sistólica y diastólica.²¹

Tabla 9-1. Efectos vasculares de la Angiotensina II. ¹⁸

Vasoconstricción	<ul style="list-style-type: none"> - Estimulo de receptores AT₁. - Libera ET₁. - Reduce actividad de NO.
Inflamación	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad NADH/NADPH oxidasa. - Activa macrófagos.
Remodelación	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula migración de CMVL e hipertrofia. - Estimula producción de glucoproteínas y de matriz extracelular.
Trombosis	<ul style="list-style-type: none"> - Activa plaquetas con aumento de agregación y adhesión.

Las alteraciones estructurales de la hipertrofia ventricular izquierda ocurren tanto en el compartimiento miocítico como en el intersticial o no-miocítico, como se manifiesta en nuestros resultados obtenidos. ^{30,36}

9.1 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Con respecto a los parámetros hemodinámicos, se observo que la PA media en el caso de las ratas SHR existe una diferencia significativa manifestada por una hipertensión arterial, con respecto a las ratas control F1, lo cual es propio de la naturaleza de los animales.

Para las ratas F1 con Captopril, podemos notar una baja en la PA media, propiamente de la acción del fármaco, pero la cual estadísticamente no es significativa, demostrando así que el fármaco a esta dosis no influye en este parámetro sobre ratas normotensas.

Se hace la comparación de ratas SHR con Captopril con el lote formado por ratas SHR, donde se aprecia una baja significativa de la PA media debida a la acción del fármaco.

Con respecto a la PS ventricular, nos demuestra la presión que se ejerce en el momento en que los ventrículos se contraen para expulsar el flujo sanguíneo y se observa que para los lotes donde se administro Captopril se presenta el efecto en la disminución de la contracción del ventrículo izquierdo por el propio fármaco.

Por lo tanto las ratas F1 como SHR no desarrollaron Insuficiencia Cardiaca debido a que DeFelice y col., 1989,³⁸ indican que para tener Insuficiencia Cardiaca en estos animales se deberá de obtener en el estudio hemodinámico PA media baja, PS ventricular izquierda baja, PD ventricular alta y aumento en el peso del

corazón. Los resultados muestran sólo compensación en la función cardiaca pero aún no se presenta la Insuficiencia Cardiaca en los animales.

9.2 ÍNDICE DE PESO VENTRICULAR

El ventrículo izquierdo normalmente crece con el paso de los años desde la infancia hasta la edad adulta. Pero en el caso de la hipertensión arterial el aumento de la poscarga sanguínea incrementa el trabajo del ventrículo izquierdo que se asocia con el desarrollo de una respuesta de hipertrofia patológica (proceso compensatorio).^{30,32} Es por esto que en nuestro trabajo utilizamos la señal del crecimiento ventricular reportándolo como el “índice de peso ventricular” para analizar el efecto del Captopril sobre la remodelación cardiaca.

Tomando en cuenta que las ratas F1, son nuestro lote control; observamos que el índice de peso ventricular es significativamente mayor en las ratas SHR, dado por influencia de la hipertensión arterial.

En cuanto a las ratas F1 con captopril, podemos sugerir que el fármaco favoreció el incremento significativo del índice de peso ventricular, con respecto al lote control. Este efecto puede ser atribuido a la inhibición inadecuada de la enzima convertidora de angiotensina II. Por otro lado, cabe mencionar que el Captopril produce un aumento en la concentración de K⁺ en sangre, que estimula la liberación de altos niveles de aldosterona y sus efectos perjudiciales como la inducción de hipertrofia y fibrosis miocárdica.³⁵

Con respecto a las ratas SHR con Captopril, podemos observar que el fármaco promueve a una disminución significativa del índice de peso ventricular en comparación con las ratas SHR sin tratamiento, con lo que podemos sugerir que es una indicación de que este fármaco ejerce una acción de revertir la hipertrofia ventricular, debido a la inhibición de la angiotensina II. ^{15,26}

9.3 REMODELADO VENTRICULAR

En la hipertrofia ventricular izquierda participan los 3 compartimientos tisulares: miocito, matriz extracelular y vasculatura. Complejas interacciones entre estos compartimientos modulan la fisiología del miocardio. De esta forma los mediadores producidos localmente como la angiotensina II y la aldosterona pueden actuar en forma autócrina o paracrina para informar a las células vecinas acerca de las condiciones locales y modificar eventos bioquímicos que manifiesten cambios en la estructura y función del corazón, lo que se llama remodelado hipertensivo y que nosotros evaluamos a través de la medición del diámetro longitudinal y transversal del miocardio. ^{10,16}

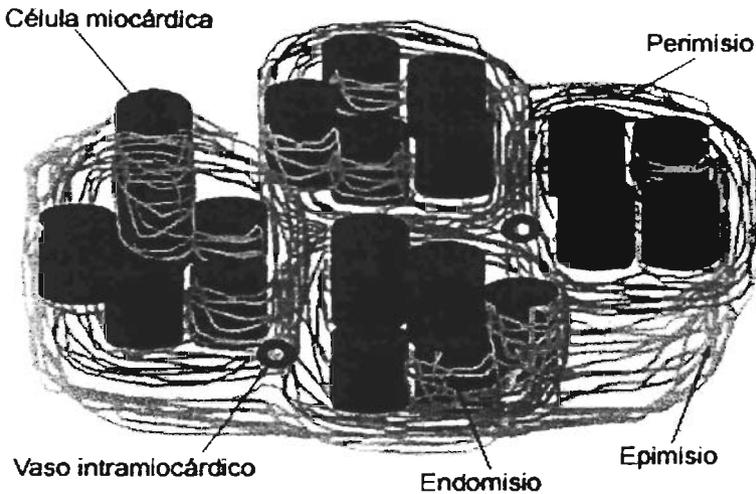


Fig.9-1 Organización de la matriz colágena extracelular del miocardio
 Miniatlas de Cardiología. Luis Raúl Lepori. Hambrea Cohen

Para el caso de las ratas SHR, podemos observar que el remodelado ocurre en forma transversal por el incremento del diámetro del miocardio, lo cual no ocurre en forma longitudinal manteniéndose sin cambios con respecto al lote F1. Esto se debe al reacomodo de los componentes del miocardio para compensar los efectos de la hipertensión arterial, en la sobrecarga cardiaca, en donde los miocitos aumentan considerablemente de diámetro y varían de tamaño, sin que aumente el número de éstos; desencadenado así una fibrosis intersticial, debido al estímulo de la angiotensina II sobre los fibroblastos para incrementar la síntesis de precursores de las moléculas de colágena, además de la disminución de la degradación de la misma.^{6,8}

En el caso de las ratas F1 con Captopril, podemos observar que la remodelación se lleva a cabo con disminución considerable del diámetro longitudinal y no del transversal; esto debido al adelgazamiento y pérdida de miocitos como efecto de las altas concentraciones de aldosterona producidas por la administración de Captopril en un lote normotenso; lo cual desencadena en los miocitos presentes aun activos un incremento de su tamaño para compensar el trabajo cardiaco, como se observa en las graficas correspondientes.^{18,35}

Respecto a las ratas SHR con Captopril, notamos una atenuación de la hipertrofia ventricular izquierda, debido a que los diámetros en ambas mediciones longitudinal y transversal del miocardio, tienden a disminuir en comparación a lo que se tiene en las ratas F1 y las ratas SHR; sin que se acompañe de la restauración de la arquitectura miocárdica ventricular, evidente por incremento en el diámetro de los miocitos, ya que este tipo de daño es irreversible, debido a los efectos de la angiotensina II.¹⁸ Las alteraciones manifestadas en el intersticio es uno de los mayores determinantes de la hipertrofia ventricular izquierda, debido a que la matriz colágena es el mayor soporte de la estructura del miocardio, ya que garantiza su integridad, manteniendo la alineación y forma de los miocitos durante el ciclo cardiaco para mantener sus propiedades mecánicas.^{2,5}

Tanto el SRAA circulante como el local están involucrados en la remodelación del compartimiento no miocítico, provocando la aparición de depósitos de colágeno, disrupción de la matriz colágena, activación de colagenasa, deslizamiento y elongación de miocitos, hipertrofia y apoptosis; mediados principalmente por

angiotensina II; la cual por su acción directa sobre los fibroblastos es un factor causal en el desarrollo de la fibrosis, a través de receptores AT_1 , que median una respuesta mitogénica aumentando la síntesis de proteínas e induce la expresión de genes de matriz extracelular. La angiotensina II en combinación con otros factores de crecimiento influye también en la producción de matriz extracelular por los fibroblastos, sobre todo de colágeno y fibronectina.^{14,18} La fibrosis puede ser reparativa por pérdida de miocitos, pero aún y así reduce la fuerza generada por lo miocitos y va a causar atrofia progresiva de las células cardiacas.

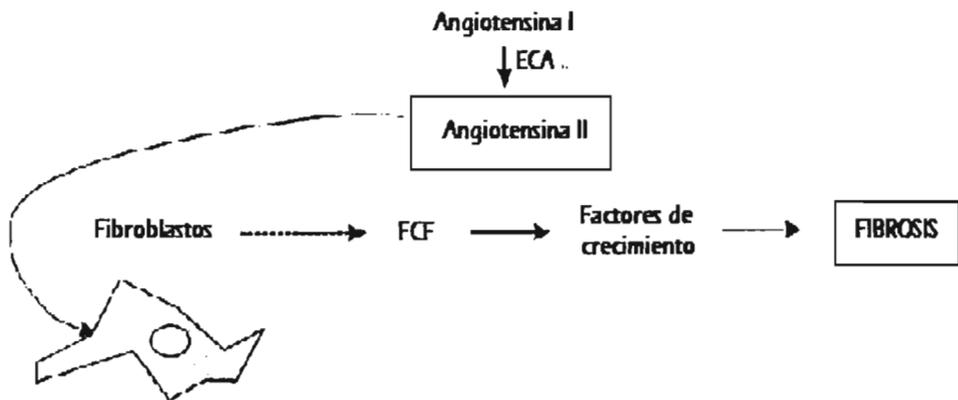


Fig.9-2 Papel de la angiotensina II y de su receptor específico (AT_1) en la producción de fibrosis..

FCF= Factor de crecimiento de fibroblastos.¹⁸

La angiotensina II modula también la expresión de proto-oncogenes que participan en fenómenos de diferenciación y proliferación de diversos tipos celulares tales como Células Endoteliales, Células Vasculares de Musculatura Lisa y macrófagos.^{19, 20,22} Por lo anterior, es que en la evaluación cualitativa se tomó en cuenta el porcentaje presente en cada lote de las siguientes alteraciones como indicadores del daño en el miocardio, ya que influyen de sobre manera en la función del corazón.

1. Ondulación de fibras.
2. Desconexión de las células a nivel disco intercalar.
3. Desnaturalización de miofibrillas.
4. Células polimorfonucleares.
5. Macrófagos.
6. Fibroblastos y fibras de colágena.
7. Edema.
8. Células Endoteliales.

Cabe mencionar que la presencia de células polimorfonucleares, macrófagos, fibroblastos y Células Endoteliales son normales con un valor bajo de porcentaje en su expresión, como era de esperarse en el lote de la rata F1. Comparando con los demás lotes, observamos que para el caso de la ratas SHR, se encuentra un daño más severo que en los lotes restantes, debido a que su función cardiovascular alterada manifestó un porcentaje elevado en los cambios

estructurales que en relación con los demás parámetros analizados en este estudio, se puede decir que son propios de la hipertensión arterial. ^{18,30}

Para las ratas F1 con captopril, se nota el efecto de la inhibición inadecuada de la ECA por el fármaco, debido a que se produce una alta liberación de aldosterona manifestando un incremento significativo de sus cambios estructurales.³⁵

Para las ratas SHR con Captopril, se observa el efecto cardioprotector del fármaco, por la atenuación de la HVI con el control de la mayoría de las anormalidades estructurales; sin embargo aunque se observan mejorías en el control de la masa ventricular y del grosor parietal, no siempre se acompaña de la restauración de la arquitectura miocárdica ventricular. ¹⁸

9.4 CAPTOPRIL

En general, tomando en cuenta nuestros resultados, se determina que cuando el miocardio se hipertrofia los miocitos aumentan considerablemente de tamaño y las células intersticiales que contienen colágena aumentan en menor grado mediante el fenómeno de hiperplasia, esto es mediante el incremento del número de células. ^{21,27}

Por otro lado la colágena contenida en el miocardio ventricular aumenta debido a la sobrecarga de presión, causando inicialmente una fibrosis reactiva con aumento del tejido conectivo intersticial y disfunción de los sistemas enzimáticos, lo que

provoca cambios estructurales graves en el miocito con la consecuente destrucción y reemplazo por fibras de colágena.

Con la administración de Captopril a la dosis de 3mg/kg durante 4 semanas, los resultados obtenidos muestran el descenso de la presión arterial, con atenuación de la hipertrofia ventricular izquierda, pero con persistencia de la fibrosis. De esta manera podemos notar el efecto cardioprotector del Captopril al inhibir la síntesis de angiotensina II; tomando en cuenta que el daño al miocito es irreversible, por tanto la rigidez normal para una buena contracción del músculo cardiaco no se recupera después del daño de la hipertrofia.

10.0 CONCLUSIÓN

- La disfunción cardíaca de las ratas SHR, no llega a establecer Insuficiencia Cardíaca.
- El efecto hipotensor del Captopril fue significativo en la rata SHR, mientras que la contracción del ventrículo izquierdo disminuye con el tratamiento.
- El Captopril atenúa el crecimiento de la masa ventricular en la rata SHR, lo cual fue determinado por la reversión del índice de peso ventricular.
- En las ratas SHR la remodelación ventricular es controlada por el Captopril, debido a que mantiene el grosor de la pared ventricular, pero sin revertir el daño en la arquitectura del miocito.
- El Captopril desencadena alteraciones sobre el músculo cardíaco propias de la hipertrofia en ratas F1 (control de rata SHR).
- El efecto del Captopril en la rata SHR atenuó la rigidez del músculo cardíaco por la inhibición de la proliferación de tejido conectivo.

Por lo que sugerimos:

- Que ante cualquier tratamiento con inhibidores de la ECA u otros, se debe tener conciencia del tipo y uso del fármaco.
- Es necesario continuar este trabajo, pero a tiempos más prolongados y con ratas SHR más viejas con la finalidad de obtener el desarrollo de la Insuficiencia Cardíaca posterior a la hipertensión arterial y así estimar los efectos cardioprotectores del Captopril en esta disfunción cardíaca.
- Sería importante que lo anterior se correlacione con la cuantificación de los niveles plasmáticos de angiotensina II y aldosterona, para determinar la relación de estos péptidos versus Insuficiencia Cardíaca.

11.0 REFERENCIAS

1. Bendall JK, Cave AC, Heymes C, Gall N, Shah AM .Pivotal role gp91^{pho} – containig NADH oxidase in angiotensina II – induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 2002; 105: 293–96.
2. Brilla CG, Maisch B. Regulation of the structural remodelling of the myocadium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15 (suppl D): 45–52.
3. Bastein N, Servant M, Gutkowska J, Meloche S and Lambert C. Dowregulation of cardiac AT₁-receptor expression and angiotensin II concentrations after long-term blockade of renin-angiotensin system in cardiomyopathic hamsters. *J Cardivasc Pharmacol* 1999; 34: 402–410.
4. Costanzo LS. *Fisiología*. McGraw-Hill Interamérica. México. 1999. 110–1176
5. "Dr. Cosme Argerich" Buenos Aires, Argentina. *Hipertrofia ventricular izquierda y su regresión en la hipertensión arterial* Dr. Alberto S. Villamil. Jefe Sección Hipertensión Arterial, División Cardiología Hospital"Dr. Cosme Argerich" y del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Buenos Aires,

Argentina. Dra. Judith Zilberman Médica de la Sección Hipertensión Arterial

División Cardiología, Hospital

<http://pcvc.sminter.com.ar/cvirtual/cvirtesp/cientesp/htesp/htm0910c/cvillami.htm>

6. Dr. Joaquín Sellén Crombet, Dra. Iliana Cabrera Rojo, Dr. Lázaro Díaz Pérez, Dr. Gerardo Gallardo Montes de Oca y Dr. Martín Sueiro Sánchez Regresión de hipertrofia ventricular izquierda con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, Rev Cubana Invest Biomed 15(1).

http://www.infomed.sld.cu/revistas/ibi/vol15_1_96/ibi03196.htm

7. Dr. José L. Ruiz Labrada, Dr. Carlos Rodríguez Ibarra, Dra. Iraida González Martínez, Dr. Julio Antonio Mateo Arce y Dr. Félix M. Rivero López Evaluación del Captopril en la fase precoz del Infarto Miocárdico Agudo, Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias.

http://www.infomed.sld.cu/revistas/mie/vol2_2_03/mie02104.htm

8. Eduardo F. Farías. Hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y función ventricular. Sección de Hipertensión Arterial. Instituto de Cardiología de Corrientes Argentina.

9. Esposito G, Prasad SVN, Rapacciuolo A, Mao L, Koch WJ, Rockman HA
Cardiac overexpression of a Gq inhibitor blocks induction of extracellular
signal-regulates kinase and c-jun NH₂-terminal kinase activity in In Vivo
pressure overload. *Circulation* 2001; 103:1453-1458.
10. Finn Geneser,. *Histología*. 3ª edición. Editorial Medica Panamericana. Madrid
España. 2002. 19-24; 32-35; 299; 377; 391-395
11. Flórez, J. *Farmacología Humana*. 3ª edición. Masson, S.A. Barcelona. 1998.
343-347
12. Gaballa MA, Coldman S. Ventricular remodeling in heart failure. *J Card Fail*
2002 Dec;8(6 Suppl):S476-85.
13. Ganong, W. F. *Fisiología Medica*. 18a edición. El Manual Moderno, México.
2002. 495-500, 595-681
14. Gervais M, Fornes P, Richer C, Nisato D, Giudicelli JF. Effects of angiotensin II
AT₁-receptor blockade on coronary dynamics, function, and structure in
postischemic heart failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:329-337.
15. Giilian Strube, G. S. *Inhibidores de la ECA en la hipertensión*. J.R. Prous
Editores. España. 1993. 4-10; 47-63

16. Ginzton LE, Conant R, Rodríguez DM, Laks MM. Functional significance of hypertrophy of the noninfarcted myocardium after myocardial infarction in humans. *Circulation* 1989; 80: 816– 822.
17. Goodma & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª edición. McGraw–Hill Interamericana. México. 1996.
18. Gutiérrez VI. Mecanismos fisiopatogénicos de la falla cardiaca crónica. *Rev. Hosp. Gral. Dr. M. Gea González*, 2001; Vol. 4: 75–95.
19. Isauro Gutiérrez Vázquez, Arturo Domínguez Maza .Mecanismos fisiopatogénicos de la falla cardiaca crónica; *Rev.Hosp.. Gral Dr. M Gea González*; Vol. 4, No. 3; Septiembre 2001.
20. Isnar R, Komajda M. Physiopathologies et anatomopathologie de l'insuffisance cardiaque. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Cardiologie–Angéiologie*; 11-0356—G-10, 1996
21. Jalili T, Takeishi Y and Walsh A. Signal transduction during cardiac hypertrophy: the role of $G\alpha_q$, PLC β 1, and PKC. *Cardiovasc Res* 1999; 44:5–9.
22. Jhonston CF, Fabris B, Yoshida K. The cardiac renin–angiotensin system in heart failure. *Am Heart J* 126: 756–760, 1993.

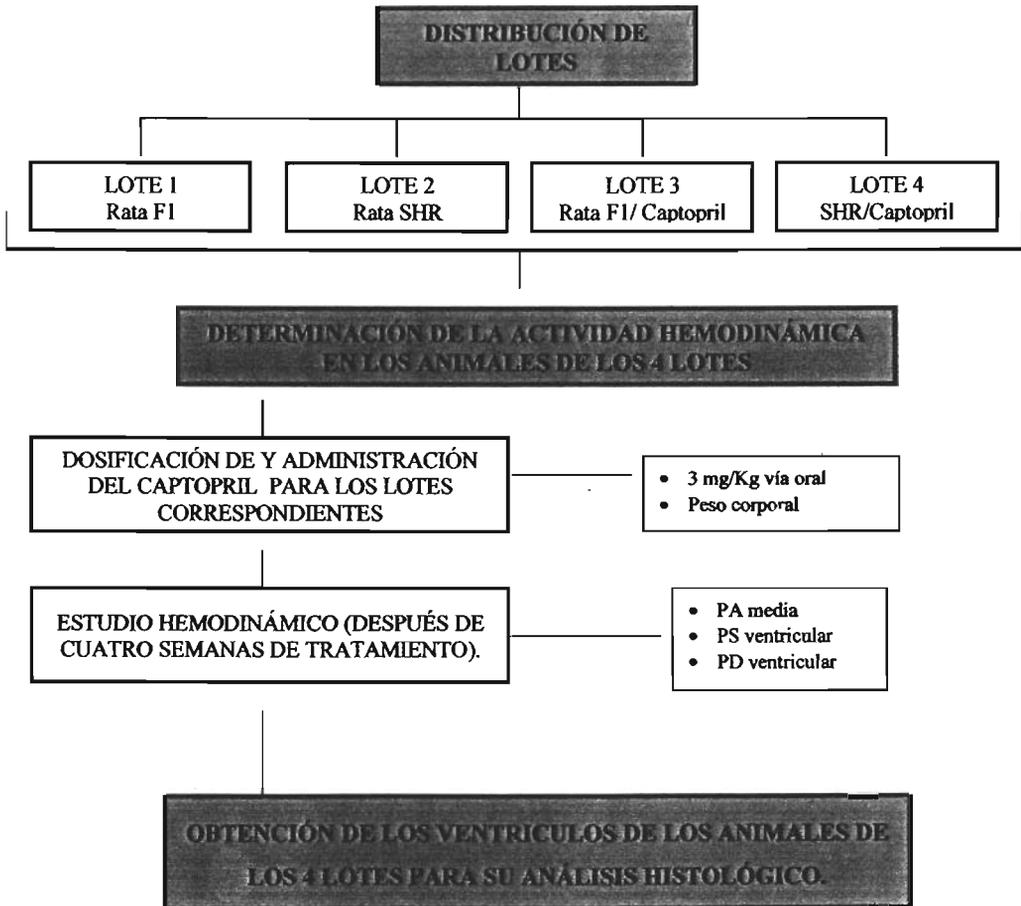
23. Jugdutt BI. Nitrates and left ventricular remodeling. *Am J Cardiol* 1998; 81(1A): 57A – 67A.
24. Junqueira, L.C. *Histología básica*. 5ª edición. MASSON. Barcelona, España. 2001. 1-7; 196-203.
25. Kalant, *Principios de Farmacología Médica*. 6ª Edición. Oxford. México. 2002.
26. Kalkman, Peter van Haren Pramod R. Saxena and Regien G. Schoemaker. Early Captopril prevents myocardial infarction-induced hypertrophy but not angiogenesis; *European Journal of Pharmacology*, volumen 369, Issue 3, 26 March 1999, pages 339=348. Ed A.J.
27. Kaprielian RR, Severs NJ Dystrophin and the cardiomyocyte membrane cytoskeleton in the healthy and failing Heart. *Heart Failure Rev* 2000; 5: 221-238.
28. Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, Kawano H, Kimoto M, Zhan Y, Iwao H. Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure. *Circulation* 2001;103:148-154.

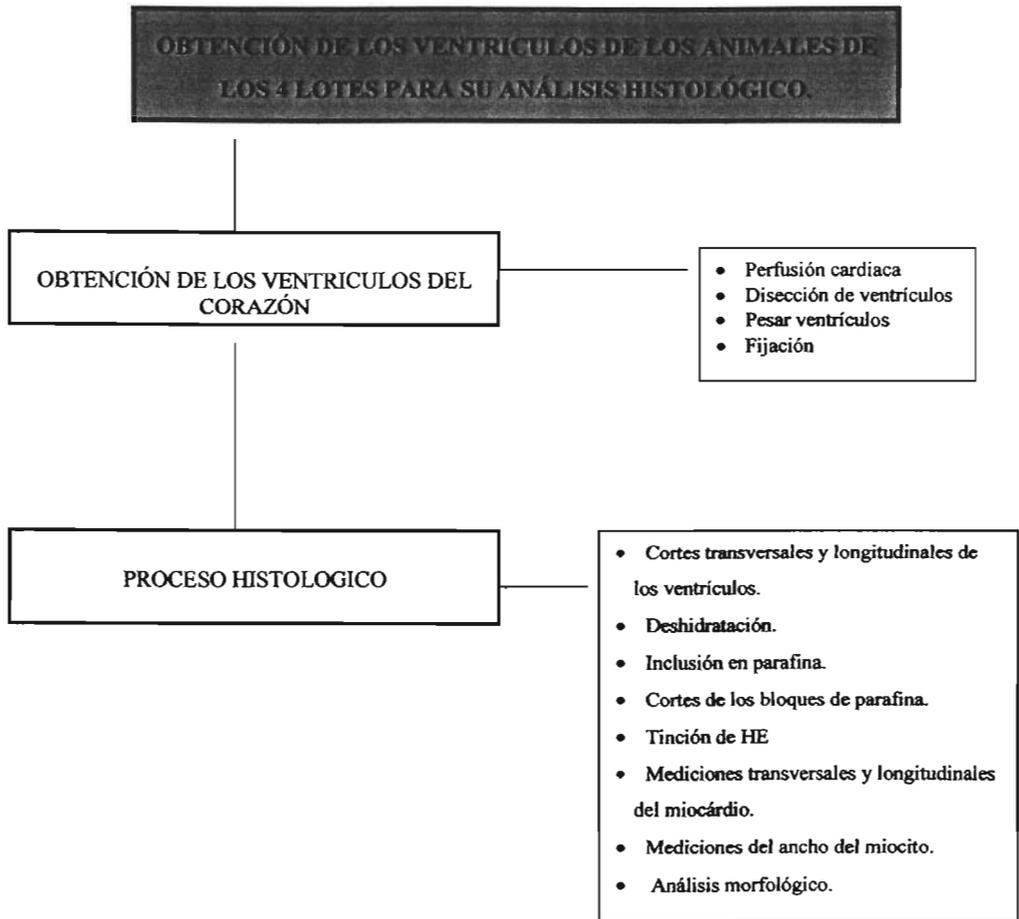
29. Luisa A. Martínez and Rafael Villalobos Molina. Early and chronic Captopril or Losartan therapy reduces infarct size and avords congestive Herat failure after myocardial infarction in rats; Achives of Medical Reearch, Volumen 34, Issue 5, September–October 2003, pages 357–361.
30. MacCarthy PA, Shah AM. Imparied endothelium–dependent regulation of ventricular relaxation in pressure–overload cardiac hypertrophy. *Circulation* 2000; 101,
31. Michael H. Ross. *Histología, Texto y Atlas Color*. 3ª Edición. Editorial, Medica Panamericana. México.2001. 1–5; 10–13; 255
32. Opie, Leonel. *The Heart Physiology, from Cell to Circulation*. 3a Edición. Lippincott–Raven. Philadelphia. 1997.
33. Robbins. *Patología Estructural y Funcional*. 6ª Edición. MC Graw–Hill Interamericana. México. 2000. 571–577
34. Stawowy P, Blaschke F, Pfautsch P, Goetze S, et al. Increased myocardial expresión of osteopontin in patients with advanced Herat failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 4:139–146.

35. Struthers AD. Aldosterone in Chronic Heart failure: have we forgotten it?. In Heart Failure in Clinical Practice, Edited by John JV McMurray and John GF Cleland, London, 1996.
36. Webber JR; Left ventricular hypertrophy. Its prime importance as a controllable risk factor. Am Heart J 1988; 116; 272-279
37. Wilke A, Funck R, Rupp H, Brilla CG. Effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the cardiac interstitium in heart failure. Basic Res Cardiol 1996; 91: (Suppl 2): 79-84.
38. DeFelice A, Frerking R and Horan P. Time course of hemodynamic changes in rats with healed severe myocardial infarction. Am J Physiol 1989; 257:H289-H296.

ANEXO "A"

DIAGRAMA DE LA METODOLOGÍA





ANEXO "B"

TINCION DE HEMATOXILINA – EOSINA

- 1) Colocar las cámaras de tinción en una base firme con el reactivo indicado para pasar las laminillas a las diferentes sustancias.
- 2) Cámara con xileno al 100% por 10 minutos para desparafinación.
- 3) Cámara con alcohol absoluto por 2 minutos.
- 4) Cámara con alcohol al 96% por 2 minutos.
- 5) Cámara con alcohol 80% por 2 minutos.
- 6) Cámara con alcohol 70% por 2 minutos.
- 7) Cámara con alcohol 60% por 2 minutos para hidratar el tejido.
- 8) Cámara con agua destilada de 3 a 5 minutos.
- 9) Cámara de Hematoxilina de Harris por 10 minutos.
- 10) Cámara con agua de grifo de 3 a 5 minutos para retirar el colorante.
- 11) Observar al microscopio para ver la tonalidad de la muestra.
- 12) Cámara con solución de alcohol ácido al 70% por algunos segundos para desteñir si es necesario.
- 13) Cámara con agua de grifo de 3 a 5 minutos.
- 14) Dejar reposar la laminilla durante 3 minutos.
- 15) Checar en el microscopio que tenga una buena coloración la laminilla.
- 16) Cámara con Eosina alcohólica al 80% de 3 a 5 minutos.
- 17) Cámara con EtOH al 96% por 60 segundos.
- 18) Cámara con EtOH absoluto de 12 a 30 minutos para la deshidratación del tejido.

- 19) Cámara con Xileno al 100% por 15 minutos para aclarar el tejido.
- 20) Sacar de Xileno la laminilla, secando con una gasa sólo las orillas, no permitiendo que se seque el Xilol de la muestra, y agregarle una gota de resina y cubrirla con el cubreobjetos.
- 21) Finalmente se observa en el microscopio óptico, para su análisis y evaluación apropiados.

ANEXO "C"

TRATAMIENTO Y ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LOS DATOS DE LA PARTE EXPERIMENTAL

a) Resultados de Hemodinamia

Lote 1	Peso (g)	Frecuencia Cardíaca	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(m m Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
F1-1	287.5	310.2	65	70	2
F1-2	235.2	314	84	91	3
F1-3	237.8	326	86	96	4
F1-4	264.2	352	86.83	95.16	1
Media	245.7333	330.6667	85.61	94.0533	2.6666
Error estándar	9.2637	11.2150	0.8399	1.5458	0.8819
Desviación estándar	16.0453	19.4250	1.4547	2.6774	1.5275
Varianza de la muestra	257.4533	377.3333	2.1163	7.1685	2.3333

Lote 2	Peso (g)	Frecuencia Cardíaca	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(mm Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
SHR 1	264.8	361	153.8	156.4	5
SHR 2	270	300.25	81.75	135	4
SHR 3	260	307.2	134.7	140.7	5
SHR 4	229.2	335.667	113	143	3
SHR 5	221.5	367.5	117.67	135	4
SHR 6	256	346	121	136	6
SHR 7	317.1	341	114	146	3
Media	258.9666	332.9361	113.6866	139.2833	4.1666
Error estándar	13.9055	10.2770	7.1447	1.9009	0.4772
Desviación estándar	34.0613	25.1735	17.5010	4.6563	1.1690
Varianza de la muestra	1160.1786	633.7081	306.2864	21.6816	1.3666

Lote 3	Peso (g)	Frecuencia Cardíaca	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(mm Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
F1-1	330.6	339	78	91	2
F1-2	322.7	386	84	85	1.6
F1-3	357.7	350	90	78	2
F1-4	321.5	352	56	78	2
F1-5	281.6	298	56	65	1
Media	320.875	346.5	71.5	76.5	1.65
Error estándar	15.5518	18.1544	9.0323	4.1733	0.2362
Desviación estándar	31.1037	36.3088	18.0646	8.3466	0.4725
Varianza de la muestra	967.4425	1318.3333	326.3333	69.6666	0.2233

Lote 4	Peso (g)	Frecuencia Cardíaca	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(mm Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
SHR 1	262	330	100	109	1.2
SHR 2	267	286	91	93	6.6
SHR 3	243	320	95	98	4
SHR 4	293	340	111	115	5
SHR 5	260	290	102	108	3
SHR 6	294	300	90	98	6
Media	271.4	307.2	97.8	102.4	4.92
Error estándar	9.8315	10.0915	3.9166	3.9824	0.6529
Desviación estándar	21.9840	22.5654	8.7578	8.9050	1.4601
Varianza de la muestra	483.3	509.2	76.7	79.3	2.132

Pruebas de Hipótesis:

$$H_0: \mu \text{ LOTE 1} = \mu \text{ LOTE 2}$$

$$H_a: \mu \text{ LOTE 1} > \mu \text{ LOTE 2} < \mu \text{ LOTE 1}$$

	LOTE 2/1		
	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(mm Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
Estadístico t	-3.27933273	-9.04139832	-2.42440569
P(T<=t) una cola	0.00476972	4.1117E-06	0.01916633
Valor crítico de t (una cola)	1.83311386	1.83311386	1.83311386

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son ± 1.8331 .

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 2, de los datos de PA media, PS ventricular y PD ventricular se rechaza la H_0 . Concluyendo que la $\mu_{LOTE 1}$ es significativamente menor a la $\mu_{LOTE 2}$.

	LOTE 3/1		
	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(mm Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
Estadístico t	0.82639878	0.82639878	1.18606557
P(T<=t) una cola	0.21791836	0.21791836	0.13714455
Valor crítico de t (una cola)	1.89457751	1.89457751	1.89457751

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son ± 1.8945

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 3, de los datos de PA media, PS ventricular y PD ventricular se acepta la H_0 . Concluyendo que la $\mu_{LOTE 1}$ es igual a la $\mu_{LOTE 3}$.

	LOTE 4/1		
	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(mm Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
Estadístico t	-3.08266073	-2.39242388	-1.57555144
P(T<=t) una cola	0.00752803	0.02184512	0.07688908
Valor crítico de t (una cola)	1.85954832	1.85954832	1.85954832

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son ± 1.8595

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 4, de los datos de PA media y PS ventricular se rechaza la H_0 ; concluyendo que la $\mu_{LOTE 1}$ es significativamente menor a $\mu_{LOTE 4}$. Pero en el caso de PD ventricular se acepta H_0 , concluyendo que no hay diferencia alguna.

	LOTE 4/2		
	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(mm Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
Estadístico t	2.23198094	8.5345804	-0.01624333
P(T<=t) una cola	0.0236809	1.7566E-06	0.49366557
Valor crítico de t (una cola)	1.79588369	1.79588369	1.79588369

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son +/- 1.7958

Para la comparación entre las media del lote 2 con el lote 4, de los datos de PA media y PS ventricular se rechaza la H_0 . Pero en el caso de PD ventricular se acepta H_0 , concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 2}}$ es significativamente mayor a $\mu_{\text{LOTE 4}}$. Pero en el caso de PD ventricular no hay diferencia alguna.

	LOTE 4/3		
	PA media (mm Hg)	PS Ventricular(mm Hg)	PD Ventricular(mm Hg)
Estadístico t	-3.4543401	-4.41705725	-2.80079589
P(T<=t) una cola	0.00361252	0.00083916	0.01034286
Valor crítico de t (una cola)	1.83311386	1.83311386	1.83311386

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son +/- 1.8331

Para la comparación entre las media del lote 3 con el lote 4, de los datos de PA media, PS ventricular y PD ventricular se rechaza la H_0 . Concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 3}}$ es significativamente menor a la $\mu_{\text{LOTE 4}}$.

b) Resultados de Índice de Corazón

Lote 1	Peso corporal (g)	Peso de los ventrículos(g)	Índice del peso del corazón (mg/g)
F1-1	287.5	0.9406	3.27
F1-2	235.2	0.8714	3.7
F1-3	237.8	0.9773	4.1
F1-4	264.2	0.9	3.4

Media 3.7333
 Error estándar 0.2027
 Desviación estándar 0.3511
 Varianza de la muestra 0.1233

Lote 2	Peso corporal (g)	Peso de los ventrículos(g)	Índice del peso del corazón (mg/g)
SHR 1	264.8	1.2108	4.57
SHR 2	270	1.5573	5.76
SHR 3	260	1.1716	4.5
SHR 4	229.2	1.0065	4.39
SHR 5	221.5	1.0355	4.66
SHR 6	256	1.39	5.42
SHR 7	317.1	1.374	4.33

Media 4.84333333
 Error estándar 0.24449494
 Desviación estándar 0.59888786
 Varianza de la muestra 0.35866667

Lote 3	Peso corporal (g)	Peso de los ventrículos(g)	Índice del peso del corazón (mg/g)
F1-1	330.6	1.5834	4.78
F1-2	322.7	1.4057	4.35
F1-3	357.7	1.4506	4.05
F1-4	321.5	1.4281	4.44
F1-5	281.6	1.254	4.45

Media 4.3225
 Error estándar 0.09357484
 Desviación estándar 0.18714967
 Varianza de la muestra 0.035025

Lote 4	Peso corporal (g)	Peso de los ventrículos(g)	Índice del peso del corazón (mg/g)
SHR 1	262	1.3229	5.04
SHR 2	267	1.1692	4.37
SHR 3	243	1.0402	4.28
SHR 4	293	1.1036	3.76
SHR 5	260	1.1404	4.38
SHR 6	294	1.0978	3.73

Media	4.104
Error estándar	0.14766855
Desviación estándar	0.33019691
Varianza de la muestra	0.10903

Pruebas de Hipótesis

Estadístico t	-3.77431101	-3.80900748	-2.24408151	1.8660193	0.63608934
P(T<=t) una cola	0.00219362	0.00331824	0.02753679	0.04445419	0.27027736
Valor crítico de t (una cola)	1.83311386	1.89457751	1.85954832	1.79588369	1.83311386

Sea $\alpha = 0.05$

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 2, de los datos del Índice de Corazón se rechaza la H_0 . Concluyendó que la $\mu_{\text{LOTE 1}}$ es significativamente menor a la $\mu_{\text{LOTE 2}}$.

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 3, de los datos del Índice de Corazón se rechaza la H_0 . Concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 1}}$ es significativamente menor a la $\mu_{\text{LOTE 3}}$.

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 4, de los datos del Índice de Corazón se rechaza la H_0 . Concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 1}}$ es significativamente menor a la $\mu_{\text{LOTE 4}}$.

Para la comparación entre las media del lote 2 con el lote 4, de los datos del Índice de Corazón se rechaza la H_0 . Concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 2}}$ es significativamente mayor a la $\mu_{\text{LOTE 4}}$.

Para la comparación entre las media del lote 3 con el lote 4, de los datos del Índice de Corazón se acepta la H_0 . Concluyendo que no existe diferencia alguna entre lotes.

c) Resultados de estudio histológico

	LOTE 1			LOTE 2		
	LONG	TRANS	CELULA	LONG	TRANS	CELULA
Media	288.3375	282.2875	0.58333333	283.8315	315.778571	0.90922619
Error estándar	5.35145183	8.16159609	0.00971359	4.96944497	6.1377656	0.01208711
Desviación estándar	26.2166527	39.9834918	0.04758669	32.2056842	39.7772673	0.07833342
Varianza de la muestra	687.31288	1598.67962	0.00226449	1037.2061	1582.23099	0.00613612

	LOTE 3			LOTE4		
	LONG	TRANS	CELULA	LONG	TRANS	CELULA
Media	262.083871	285.769355	0.90524194	259.279167	254.329167	0.82986111
Error estándar	4.79627229	8.76057538	0.02261302	2.02419725	3.76438899	0.01184052
Desviación estándar	26.7045139	48.7768194	0.12590399	12.1451835	22.586334	0.07104311
Varianza de la muestra	713.131065	2379.17811	0.01585181	147.505482	510.142482	0.00504712

LONG = Corte Longitudinal

TRANS = Corte Transversal

Pruebas de Hipótesis:

	LOTE 2/1		
	LONG	TRANS	CELULA
Estadístico t	0.5940288	-3.26000888	-21.0165094
P(T<=t) una cola	0.2773271	0.00090575	9.9522E-31
Valor crítico de t (una cola)	1.66980499	1.66980499	1.66980499

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son +/- 1.6698

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 2, de los datos de las mediciones del corte longitudinal obtenemos que no hay diferencia alguna. Pero para el caso del corte transversal y el tamaño de la célula cardiaca, rechaza la H_0 ; concluyendo que la $\mu_{LOTE 1}$ es significativamente menor a la $\mu_{LOTE 2}$.

	LOTE 3/1		
	LONG	TRANS	CELULA
Estadístico t	3.76247949	-0.26669796	-13.0798517
P(T<=t) una cola	0.00021771	0.39538857	2.4692E-16
Valor crítico de t (una cola)	1.67528469	1.67528469	1.67528469

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son +/- 1.6752

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 3, de los datos de las mediciones del corte transversal obtenemos que no hay diferencia alguna. Pero para el caso del corte longitudinal y el tamaño de la célula cardiaca, rechaza la H_0 ; concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 1}}$ es significativamente menor a la $\mu_{\text{LOTE 3}}$.

	LOTE 4/1		
	LONG	TRANS	CELULA
Estadístico t	6.09021309	3.61058307	-16.0970593
P(T<=t) una cola	5.419E-08	0.00032669	2.3104E-23
Valor crítico de t (una cola)	1.6725221	1.6725221	1.6725221

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son +/- 1.6725

Para la comparación entre las media del lote 1 con el lote 4, de los datos de las mediciones de los cortes longitudinal y transversal obtenemos que la $\mu_{\text{LOTE 1}}$ es significativamente mayor a la $\mu_{\text{LOTE 4}}$. Pero para el caso del tamaño de la célula cardiaca, rechaza la H_0 ; concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 1}}$ es significativamente menor a la $\mu_{\text{LOTE 4}}$.

	LOTE 4/2		
	LONG	TRANS	CELULA
Estadístico t	4.63980817	8.43245056	4.79246641
P(T<=t) una cola	7.3674E-06	9.8434E-13	4.1413E-06
Valor crítico de t (una cola)	1.66570771	1.66570771	1.66570771

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son +/- 1.6657

Para la comparación entre las media del lote 2 con el lote 4, de los datos de las mediciones de los cortes, así como en el tamaño de la célula rechaza la H_0 ; concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 2}}$ es significativamente mayor a la $\mu_{\text{LOTE 4}}$.

	LOTE 4/3		
	LONG	TRANS	CELULA
Estadístico t	0.97644652	3.55664648	3.28454233
P(T<=t) una cola	0.16628893	0.00035979	0.00083525
Valor crítico de t (una cola)	1.66940254	1.66940254	1.66940254

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores críticos de t son +/- 1.6694

Para la comparación entre las media del lote 3 con el lote 4, de los datos de las mediciones del corte longitudinal obtenemos que no hay diferencia alguna. Pero para el caso del corte transversal y el tamaño de la célula cardiaca, rechaza la H_0 ; concluyendo que la $\mu_{\text{LOTE 3}}$ es significativamente mayor a la $\mu_{\text{LOTE 4}}$.