



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

---

VALORACION DEL EFECTO CARDIOPROTECTOR DEL COMPUESTO  
LQM-502 EN EL INFARTO AL MIOCARDIO INDUCIDO MEDIANTE LA  
ADMINISTRACIÓN DE ISOPROTERENOL.

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
P R E S E N T A N :  
CABRERA LICONA ARIANA  
VARGAS MARTÍNEZ PATRICIA ADRIANA

ASESOR: Dra. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR  
CO-ASESOR: M.V.Z. JORGE TORRES MARTÍNEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



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

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



DEPARTAMENTO DE  
 EXAMENES PROFESIONALES

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
 Jefe del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES Cuautitlán

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
 PRESENTE

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

Valoración del efecto cardioprotector del compuesto L-1502  
en el infarto al miocardio inducido mediante la administración  
de Isoproterenol

que presenta la pasante: Cabrera Licona Ariana  
 con número de cuenta: 30023320-9 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 05 de Diciembre de 2007

PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	MC. Francisco López Mejía	
SECRETARIO	GPI. Guadalupe Koizumi Castro	
PRIMER SUPLENTE	MPC. Beatriz de Jesús Naya Monroy	
SEGUNDO SUPLENTE	OPB. Jazmín Flores Monroy	



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DEPARTAMENTO DE

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
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:

Valoración del efecto cardioprotector del compuesto LCM-502

en el infarto al miocardio inducido mediante la administración  
de Isoproterenol.

que presenta la pasante: Vargas Cortés Patricia Adriana  
con número de cuenta: 40308038-0 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 05 de Diciembre de 2007

PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	DC. Francisco López Peña	
SECRETARIO	MSI. Guadalupe Koizumi Castro	
PRIMER SUPLENTE	DFC. Beatriz de Jesús Taya Monroy	
SEGUNDO SUPLENTE	EB. Jazmín Flores Monroy	

**Se agradece a DGAPA-UNAM el apoyo que dio mediante los proyectos IN207705-PAPIIT y EN201004-PAPiME para la realización de este trabajo.**

**A la Secretaria de Investigación FES-Cuautitlán mediante la Cátedra IN1-17.**

La vida es una Carrera  
No llores si la pista es áspera y la meta distante...  
Un día la alcanzaras.  
La vida es un viaje  
No reclames si las tormentas golpean el casco de  
la nave o los vientos desgarran las velas...  
Un día llegarás a tu cielo.  
La vida es crecimiento  
No encuentres fallas si la semilla permanece sumergida  
en la tierra oscura antes de que crezca y floree...  
Un día tendrás tu cosecha.  
La vida es una peregrinación  
No titubees en el camino con autocompasión porque las  
piedras corten tus pies y dejas la sangre en el camino...  
Un día llegarás a la tierra de Dios.

Dedicado a todas las personas que a lo largo de mi formación académica hicieron  
posible que culminara ésta etapa de mi vida.  
Gracias por su apoyo, sus conocimientos, su amistad, su motivación, sus  
consejos, su confianza y sobre todo por creer en mi.

*Patricia A. Vargas*

“Lo que sabemos es una gota de agua, lo que ignoramos es el océano.”

(Isaac Newton)

“ A mis Padres por su Apoyo y  
Tolerancia”

*Ariana Cabrera Licona*

## ÍNDICE:

➤ Índice . . . . .	I
➤ Índice de Tablas . . . . .	III
➤ Índice de Gráficas . . . . .	IV
➤ Índice de Figuras . . . . .	V
➤ Abreviaturas . . . . .	VI
I. Resumen. . . . .	1
II. Introducción . . . . .	2
III. Marco Teórico . . . . .	4
1. El corazón . . . . .	4
1.1 Estructura anatómica y fisiología. . . . .	4
1.1.1 Localización y proyección. . . . .	5
1.1.2 Estructura anatómica del corazón . . . . .	6
1.1.3 Arquitectura histológica del corazón . . . . .	8
1.2 Fisiología . . . . .	12
1.2.1 El SNA y el corazón . . . . .	12
1.2.2 El proceso de contracción-relajación. . . . .	14
1.2.3 Bioquímica de la contracción-relajación . . . . .	18

2	Infarto al miocardio . . . . .	20
2.1	Etiología . . . . .	20
2.2	Histología . . . . .	22
3	Modelo de inducción de Infarto al Miocardio con Isoproterenol	24
3.1	Acciones del Isoproterenol. . . . .	26
4	Características del compuesto LQM-502 . . . . .	28
IV.	Hipótesis . . . . .	31
V.	Objetivo General . . . . .	32
5.1.	Objetivos Particulares . . . . .	32
VI.	Material y Métodos . . . . .	34
VII.	Resultados . . . . .	39
VIII.	Discusión de Resultados. . . . .	55
IX.	Conclusiones . . . . .	60
X.	Referencias . . . . .	62

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Resultados del estudio histológico por microscopía óptica para el lote blanco, en el que se muestra el tipo de lesión observada y la severidad de esta
- Tabla 2.** Resultados del estudio histológico por microscopía óptica para el lote sacrificado un mes después de la administración de Isoproterenol vía IP (63mg/Kg).
- Tabla 3.** Resultados del estudio histológico por microscopía óptica para el lote sacrificado tres meses después de la administración de Isoproterenol vía IP (63mg/Kg).
- Tabla 4.** Resultados de la valoración del efecto cardioprotector del compuesto LQM-502 a dosis de 1mg/Kg, durante 1 mes de tratamiento.
- Tabla 5.** Resultados de la valoración del efecto cardioprotector del compuesto LQM-502 a dosis de 1mg/Kg, durante 3 meses de tratamiento.
- Tabla 6.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en el lote blanco, los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y los lotes tratados con el compuesto LQM 502 (1mg/Kg).
- Tabla 7.** Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote blanco.
- Tabla 8.** Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote sacrificado un mes después de la administración de Isoproterenol vía IP (63mg/Kg).
- Tabla 9.** Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote sacrificado tres meses después de la administración de Isoproterenol vía IP (63mg/Kg).
- Tabla 10.** Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote tratado con LQM502 (1mg/kg) durante un mes, después de la administración de Isoproterenol.
- Tabla 11.** Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote tratado con LQM502 (1mg/Kg) por tres meses, después de la administración de Isoproterenol.
- Tabla 12.** Cuadro comparativo que muestra la severidad de las lesiones presentes en el lote control, los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol y los lotes tratados con LQM502 (promedios).

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

- Gráfica 1.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características del infarto al miocardio presentes en el lote blanco y el lote sacrificado 1 mes después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).
- Gráfica 2.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características del infarto al miocardio presentes en el lote blanco y el lote sacrificado 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg)
- Gráfica 3.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características del infarto al miocardio presentes en el lote blanco y el lote tratado con el compuesto LQM 502 por 1 mes(1mg/Kg).
- Gráfica 4.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características del infarto al miocardio presentes en el lote blanco y el lote tratado con el compuesto LQM 502 por 3 meses(1mg/Kg).
- Gráfica 5.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características del infarto al miocardio presentes en los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).
- Gráfica 6.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características del infarto al miocardio presentes en los lotes tratados con el compuesto LQM502 durante 1 y 3 meses a dosis de 1 mg/ Kg, después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).
- Gráfica 7.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características del infarto al miocardio presentes en el lote sacrificado 1 mes después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y el lote tratado con el compuesto LQM 502 por 1 mes (1mg/Kg).
- Gráfica 8.** Comparación entre la frecuencia de lesiones características del infarto al miocardio presentes en el lote sacrificado 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y el lote tratado con el compuesto LQM 502 por 3 meses (1mg/Kg).
- Gráfica 9.** Comparación entre la severidad de las lesiones reportadas para el grupo blanco y los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).
- Gráfica 10.** Comparación entre la severidad de las lesiones reportadas para el grupo blanco y los lotes tratados con el compuesto LQM-502 por 1 y 3 meses.
- Gráfica 11.** Comparación entre la gravedad de las lesiones reportadas para el lote blanco, el lote sacrificado 1 mes después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y el lote tratado con LQM502 (1mg/Kg) por 1 mes.
- Gráfica 12.** Comparación entre la gravedad de las lesiones reportadas para el lote blanco, el lote sacrificado 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y el lote tratado con LQM502 (1mg/Kg) por 3 meses.

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.-** Estructura del corazón: Características generales.

**Figura 2.-** Ubicación del corazón en la caja torácica.

**Figura 3.-** Vista anterior del corazón en un corte frontal.

**Figura 4.-** Pericardio

**Figura 5.-** Microfotografía del epicardio.

**Figura 6.-** Microfotografía del miocardio.

**Figura 7.-** Microfotografía del endocardio.

**Figura 8.-** Sistema nerviosos autónomo.

**Figura 9.-** Esquema de la inervación simpática cardiaca.

**Figura 10.-** Esquema del sarcómero.

**Figura 11.-** Los impulsos eléctricos en el corazón.

**Figura 12.-** Resumen de los acontecimientos que desencadenan la contracción del músculo.

**Figura 13.-** Filamento de miosina II y su interacción con microfilamentos de actina.

**Figura 14.-** Interacción de una molécula de miosina II con un filamento de actina.

**Figura 15.-** Diagrama de la función del ATP en la contracción muscular.

**Figura 16.-** El infarto al miocardio.

**Figura 17.-** Micrografía de una porción de tejido muscular cardiaco.

**Figura 18.-** Miocardio Infartado.

**Figura 19.-** Estructura química del Isoproterenol, derivado sintético de la noradrenalina.

**Figura 20.-** Posibles sitios de acción de la noradrenalina y sus derivados sintéticos.

**Figura 21.-** Efecto del Isoproterenol en la cardiopatía isquémica.

**Figura 22.-** Mecanismo de acción del isoproterenol.

**Figura 23.-** Estructura química del compuesto LQM-502

**Figura 24.-** Mecanismo de acción del NO, como vasodilatador.

**ABREVIATURAS:**

<b>A</b>	Adrenalina
<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>AD</b>	Aurícula Derecha.
<b>ADP</b>	Difosfato de Adenosina
<b>AI</b>	Aurícula Izquierda.
<b>AMP</b>	Monofosfato de adenosina
<b>AMPC</b>	Monofosfato de adenosina cíclico
<b>Angio</b>	Angiotensina
<b>ATP</b>	Trifosfato de adenosina
<b>ATPasa</b>	Adenosiltrifosfatasa
<b>ECA</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>GMP</b>	Monofosfato de Guanosina
<b>Km</b>	Kilómetro
<b>Lt</b>	Litro
<b>NA</b>	Noradrenalina
<b>NO</b>	Oxido Nítrico
<b>P</b>	Fosfato
<b>PKA</b>	Proteína Cinasa A
<b>PL</b>	Fosfolamban
<b>SNA</b>	Sistema Nervioso Autónomo
<b>VD</b>	Ventrículo derecho.
<b>VI</b>	Ventrículo Izquierdo.

## **I. RESUMEN**

En este trabajo de tesis se realizó la valoración a nivel histológico de la actividad cardioprotectora, a dosis de 1 mg/Kg de peso del compuesto antihipertensivo LQM-502 desarrollado en el laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán mediante el método de inducción de infarto al miocardio con Isoproterenol, el análisis de este compuesto corresponde a la actividad hipotensora que mostró en estudios anteriores realizados en esta institución y que llevan a sugerir que éste derivado sintético de la hidrazina y homólogo de la hidralazina (nitrovasodilatador), puede equilibrar el desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno que sufre el miocito en un infarto al miocardio.

Para ello se efectuó un examen histológico de cortes de corazón de ratas Wistar macho a las que se les indujo infarto mediante la administración de Isoproterenol (simpaticomimético), a dosis de 63mg/Kg, y que fueron sacrificadas un mes y tres meses después, para observar la evolución de la patología; y de cortes de corazón de ratas infartadas que además fueron tratadas con el compuesto LQM-502 a dosis de 1mg/Kg de peso por 1 y 3 meses. La evaluación histológica de los cortes se realizó considerando la severidad de las lesiones características del infarto al miocardio como son el adelgazamiento y la ondulación de las fibras musculares, la desconexión de discos intercalares, la infiltración de células fagocíticas en el tejido, el desarrollo de un proceso necrótico y la activación de células productoras de fibrina, así como el reemplazo del tejido original por tejido conectivo.

Los resultados de este estudio histológico mostraron que el compuesto LQM 502, a la dosis utilizada, posee un efecto cardioprotector ante el infarto al miocardio, pues reduce la severidad de las lesiones correspondientes las cuales son casi nulas en los individuos tratados durante tres meses con este compuesto.

## **II. INTRODUCCIÓN**

El infarto al miocardio es la segunda causa de mortalidad en la mayoría de los países industrializados, por esto es importante conocer la evolución y secuencia de los cambios fisiológicos y bioquímicos involucrados en esta patología.

Para conocer el mecanismo por el cual ocurre el infarto, así como las estrategias necesarias para su prevención o tratamiento, es necesario contar con un modelo experimental de fácil manejo y reproducibilidad, ante esta necesidad en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 se trabaja en el desarrollo de nuevas metodologías que cubran estos requerimientos y además se busca mejorar la terapia farmacológica utilizada en el Infarto al miocardio, al realizar pruebas de investigación farmacológica básica de compuestos cuyo desarrollo y síntesis se llevó a cabo en el laboratorio de Química Medicinal de esta Facultad.

Como respuesta a las consideraciones anteriores, en este trabajo de tesis se busca determinar si el compuesto LQM-502, un derivado de la hidrazina, a dosis de 1mg/Kg, es un agente cardioprotector ante la necrosis miocárdica, para ello se utilizó el modelo de infarto al miocardio con Isoproterenol, el cual se administró a ratas Wistar macho a dosis de 63mg/Kg para comprobar, además la utilidad del compuesto Isoproterenol en la inducción de Infarto al miocardio e implementar una metodología que pueda utilizarse en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio.

El mecanismo por el cual el Isoproterenol, agonista de la adrenalina, induce infarto al miocardio después de un tiempo prolongado de administración está relacionado con un aumento en la demanda de oxígeno por parte del miocito cardiaco, debido a una excesiva estimulación del SNA simpático; es decir el Isoproterenol induce muerte celular, debido a que impide la llegada del flujo sanguíneo al miocito al generar un desequilibrio en el balance demanda-aporte de oxígeno a la célula, debido a que la estimulación simpática provoca que la célula miocárdica incremente su actividad y la demanda de nutrientes, el aumento de la actividad cardiaca, desencadena además, la disminución de la presión sanguínea y esto es compensado por el organismo con diuresis, proceso por el cual se pierden electrolitos como sodio y potasio.

La diuresis generada por la estimulación del SNA simpático a su vez estimula al sistema renina-angiotensina-aldosterona; compuesto por potentes vasoconstrictores que impiden el desbalance electrolítico, pero que también comprometen el flujo correcto de sangre al tejido cardíaco, generando un proceso hipoxico en las células cardíacas que no pueden sostenerle esfuerzo metabólico y mueren. <sup>1, 5, 7, 9,12.</sup>

Es por ello que un fármaco útil en el tratamiento del infarto al miocardio será aquel que restablezca el equilibrio aporte-demanda de oxígeno en el miocardiocito para prevenir la evolución del proceso isquémico en el tejido cardíaco.

Existen estudios que indican que el compuesto LQM-502 es un vasodilatador que posee efectos antihipertensivos mayores a los presentados por fármacos bien conocidos como el Captopril, Losartán, Propranolol y la propia Hidralazina; con base en lo anterior, tratamos de determinar si este compuesto, puede ser útil en el tratamiento del infarto al miocardio, es decir si tiene un efecto cardioprotector al permitir el flujo de sangre a los miocardiocitos y contrarrestar de esta manera la hipoxia. <sup>13,18, 19.</sup>

### III. MARCO TEÓRICO

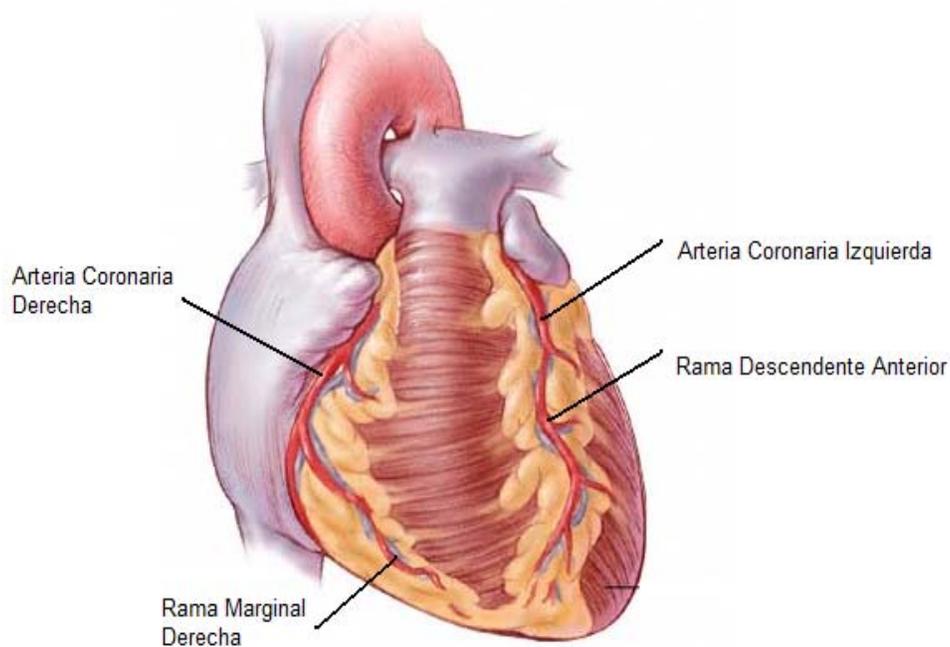
#### 1. EL CORAZÓN

##### 1.1. ESTRUCTURA ANATÓMICA Y FISIOLOGÍA

El sistema cardiovascular esta formado por tres componentes básicos: los vasos sanguíneos, la sangre y el corazón.

Este último esta considerado como una bomba que hace circular a la sangre (y por ende todo lo que esta contiene: nutrientes, oxigeno, células, anticuerpos, hormonas, fármacos, etc.) a través de los vasos sanguíneos a todo el organismo con lo que hace posible la nutrición de las células, la comunicación entre estas, su defensa y la eliminación de sus desechos.

La actividad del corazón comprende la recirculación de en promedio 5Lt de sangre por minuto a través de una red de vasos sanguíneos, arterias y capilares equivalentes a 100,000 Km<sup>17</sup>, además de encargarse de su propia nutrición mediante el sistema de arterias coronarias que irrigan a este órgano.<sup>10, 17.</sup>



del corazón:  
rales, en la  
las arterias  
jan al tejido  
e encuentran  
oso.

[y/heart/figure\\_2.html](#)

### 1.1.1. LOCALIZACIÓN Y PROYECCIÓN

La localización de este órgano cónico de 12 cm de longitud, 9 de anchura, 6cm de grosor y con una masa promedio que oscila entre los 250-300g en un adulto<sup>17</sup>, en el plano superior del diafragma, cerca de la línea media del tórax hace que se pueda dividir en una serie de planos:

- ❖ Vértice: Se denomina así al extremo puntiagudo de dirección anteroinferior hacia la izquierda.
- ❖ Base: Porción ancha, dirigida en sentido posterosuperior hacia la derecha.
- ❖ Cara anterior: Esta situada en un plano poco profundo entre el esternón y las costillas.
- ❖ Cara inferior: Porción que se apoya en mayor parte en el diafragma, entre el vértice y el borde derecho.
- ❖ Borde derecho: Esta frente al pulmón ipsolateral y se extiende entre la cara inferior y la base.
- ❖ Borde izquierdo: Mira hacia el pulmón izquierdo, entre la base y el vértice.

Determinar la proyección de este órgano y subdividirlo en base a marcas de referencia anatómica resulta indispensable para procedimientos de diagnóstico, principalmente para la auscultación y estudios anatómicos.<sup>17</sup>.

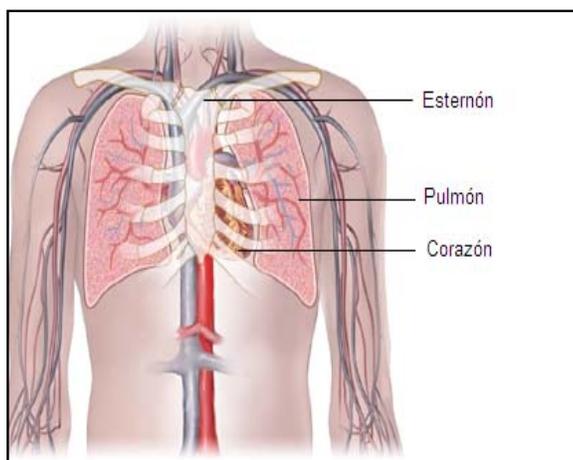


Figura 2.- Ubicación del corazón en la caja torácica. El corazón esta situado en el tórax, detrás de la pared esternocondrocostal, en la parte inferior del mediastino, está limitado por delante, por la cara posterior del esternón, de los cartílagos costales y de los espacios intercostales, por detrás, por la cara anterior de la columna vertebral; a los lados por las pleuras, porciones mediastínicas, derecha e izquierda; por abajo por la porción mediana del diafragma; por arriba por el orificio torácico superior, a través del cual se comunica con los diferentes planos del cuello.

[http://www.guidant.com/condition/heart/interact\\_1.htm](http://www.guidant.com/condition/heart/interact_1.htm)

### 1.1.2. ESTRUCTURA ANATÓMICA DEL CORAZÓN.

Anatómicamente el corazón está formado por dos bombas, que en conjunto constituyen al aparato circulatorio:

Circuito menor o Hemicardio derecho: Bombea la sangre por el circuito pulmonar; está constituido por:

- ❖ Aurícula derecha: A ella llega la sangre proveniente de las venas cavas superior e inferior, y del seno coronario.
- ❖ Válvula tricúspide: Permite el flujo de la sangre desde la aurícula al ventrículo.
- ❖ Ventrículo derecho: Forma gran parte de la cara anterior del corazón. Su interior contiene a las trabéculas carnosas y cuerdas tendinosas que se unen a las cúspides de la válvula tricúspide.
- ❖ Válvula semilunar pulmonar: Permite el flujo de la sangre desde el ventrículo a la arteria pulmonar, que se divide en arterias pulmonares derecha e izquierda.

Circuito mayor o Hemicardio izquierdo: Bombea la sangre al resto del cuerpo y es el responsable de la circulación general; esta constituido por:

- ❖ Aurícula izquierda: Forma gran parte de la base del corazón, a ella llega la sangre proveniente de las cuatro venas pulmonares.
- ❖ Válvula bicúspide: Permite el paso de la sangre desde la aurícula al ventrículo.
- ❖ Ventrículo izquierdo: Forma el vértice del corazón, posee trabéculas carnosas y cuerdas tendinosas, que fijan las cúspides de la válvula mitral o bicúspide en los músculos papilares.
- ❖ Válvula semilunar aórtica: Permite el paso de la sangre desde el ventrículo a la aorta ascendente, desde la cual una parte fluye a las arterias coronarias; mientras que el resto pasa al cayado de la aorta y la aorta descendente (torácica y abdominal).<sup>4, 17.</sup>

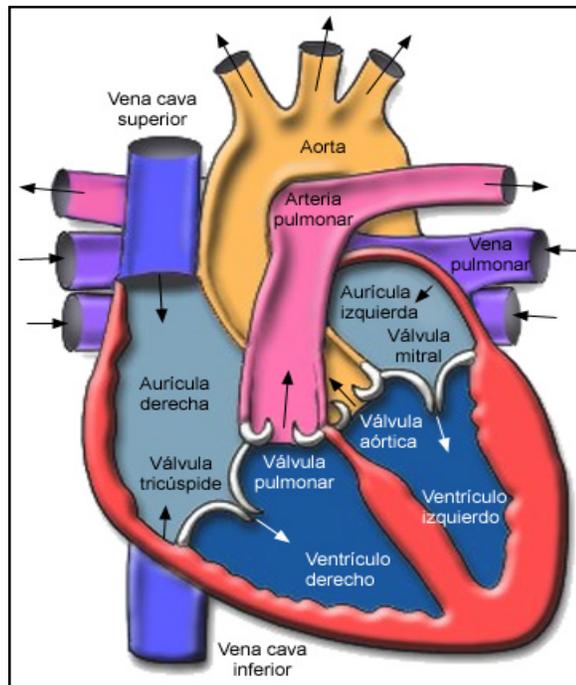


Figura 3.- Vista anterior de un corte frontal, que muestra la anatomía interna del corazón. El corazón tiene cuatro cavidades. Las cavidades superiores se denominan «aurícula izquierda» y «aurícula derecha» y las cavidades inferiores se denominan «ventrículo izquierdo» y «ventrículo derecho». Una pared muscular denominada «tabique» separa las aurículas izquierda y derecha y los ventrículos izquierdo y derecho. El ventrículo izquierdo es la cavidad más grande y fuerte del corazón. Las paredes del ventrículo izquierdo tienen un grosor de sólo media pulgada (poco más de un centímetro), pero tienen la fuerza suficiente para bombear la sangre a través de la válvula aórtica hacia el resto del cuerpo. [http://texasheart.org/HIC/Anatomy\\_Esp/anato\\_sp.cfm](http://texasheart.org/HIC/Anatomy_Esp/anato_sp.cfm)

Entre las dos aurículas se encuentra el tabique interauricular, éste presenta una depresión, la fosa oval, mientras que en la superficie de estas se localizan unas estructuras arrugadas denominadas orejuelas; de igual manera, como división entre los ventrículos se encuentra el denominado tabique interventricular, que más que fungir como división entre las dos grandes cavidades del corazón, tiene un papel relevante en la contracción y relajación de este órgano, es decir en su función de bombeo.

En la superficie el corazón están presentes surcos que contienen a las arterias coronarias y una cantidad variable de grasa.<sup>4, 17.</sup>

### 1.1.3 ARQUITECTURA HISTOLÓGICA DEL CORAZÓN

Histológicamente el corazón está formado por tres capas definidas en base al tipo de tejido que las conforman:

**Pericardio:** Membrana que rodea al corazón y lo protege, impide que el corazón se desplace de su posición en el mediastino, al mismo tiempo que le permite libertad de movimiento. Consta de dos partes:

- ♦ Pericardio fibroso: Es la capa superficial y se compone de tejido conectivo denso e irregular, se inserta en el diafragma; su extremo abierto se fusiona con el tejido conectivo de los vasos sanguíneos que llegan o nacen del corazón.
- ♦ Pericardio seroso: Es la porción profunda, es una membrana delgada que forma una doble capa alrededor del corazón. Se compone de tejido conectivo asociado a una capa de células mesoteliales.

-Capa parietal: es la parte externa del pericardio seroso, se fusiona con el pericardio fibroso.

-Capa visceral: También llamada epicardio, se inserta en la superficie del corazón.

Entre estas dos capas forman la cavidad pericárdica en donde se encuentra el líquido pericárdico, que es una secreción de las células pericárdicas que reduce la fricción.<sup>4, 6, 33.</sup>

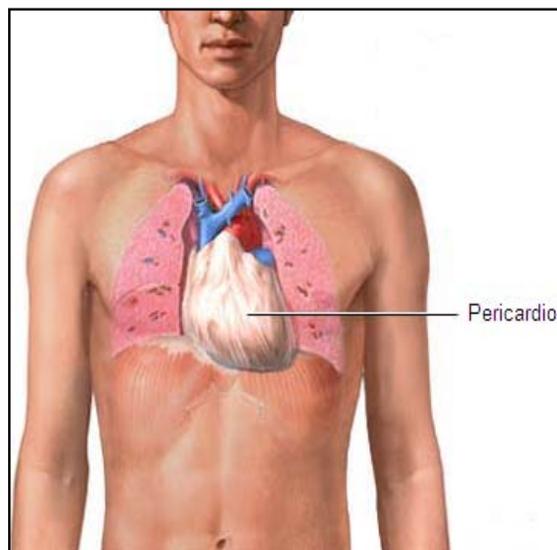


Figura 4. El pericardio es un saco fibroso de dos capas que envuelve y protege al corazón. A la raíz arterial que parte de el y alas raíces venosas que a el llegan.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/18081.htm>

Epicardio y subepicardio. Recubre la superficie externa del corazón y constituye la bolsa pericárdica. El subepicardio está constituido por tejido conectivo colágeno laxo y tejido adiposo blanco, mientras que el epicardio por mesotelio y tejido conectivo colágeno laxo; la composición de estas capas corresponde a que son las encargadas de brindar protección al órgano, al recubrirlo, disminuir impactos y fijar agua.<sup>4, 6.</sup>

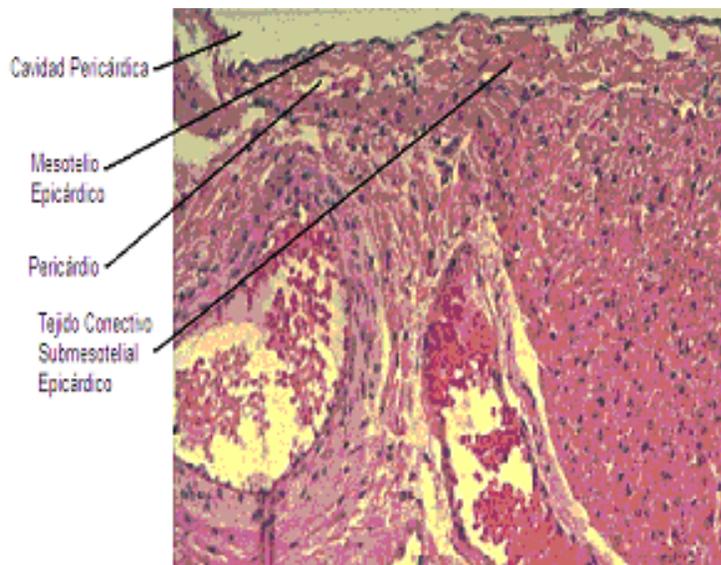


Figura 5.- Corte histológico que muestra la hoja del pericardio adherida al corazón, llamada pericardio parietal o epicardio, compuesto por mesotelio y tejido conectivo submesotelial, en el que suele encontrarse tejido adiposo. (Ponzio, R.; [Atlas Fotográfico de Histología humana](#))

Miocardio o músculo cardiaco: Es la capa más gruesa del corazón, esta formada principalmente por tejido muscular estriado cardiaco involuntario, escasos miocitos conductores y tejido conectivo. Constituye las paredes de atrios y ventrículos, este tejido se caracteriza por estar formado por células de forma columnar alargada, estriadas y ramificadas que se anastomosan y que presentan uno o dos núcleos de cara abierta, de posición paracentral; estas células forman fibras, gracias a que se conectan entre si por unas estructuras denominadas discos intercalares, entre cada fibra se encuentra tejido conectivo (endomicio), formado por células denominadas fibroblastos (productores de fibrina) y colágena.<sup>4, 6, 33.</sup>

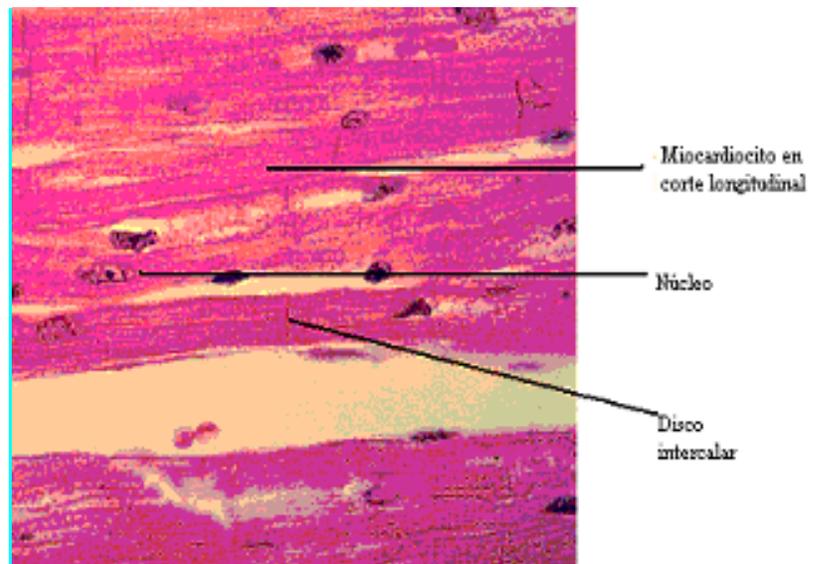


Figura 6.- Miocardio. Tejido muscular cardiaco, corte longitudinal. Esta imagen muestra células musculares cardiacas que exhibe estriaciones transversales, su núcleo es paracentral y alargado. Las células se encuentran relacionadas entre sí por un tipo de uniones característico, conocidas como discos intercalares. (Ponzo, R.; Atlas Fotográfico de Histología humana)

Endocardio y subendocardio: Recubre la superficie interna de las aurículas y los ventrículos, siendo más grueso en las aurículas. De manera más precisa el endocardio esta conformado por endotelio (células escamosas) y un subendotelio constituido por tejido conectivo colágeno compacto irregular, mientras que el subendocárdio presenta tejido conectivo colágeno laxo que brinda soporte a los miocitos conducentes, células cuya función es llevar los impulsos eléctricos a todo el corazón, y que se caracterizan por tener un citoplasma más claro que los miocitos cardiacos, estriaciones solo en la periferia de la célula y presentar un aspecto trenzado entre ellas, la asociación de estos miocitos en fibras, son las denominadas fibrocélulas de Purkinje.<sup>4, 6, 33.</sup>

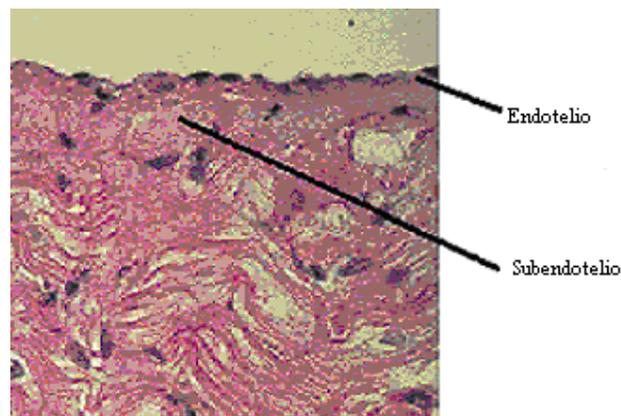


Figura 7.- Endocardio. Se observa en la parte superior de la fotografía una hilera de células endoteliales planas, y por debajo de la misma una delgada lamina de tejido conectivo. (Ponzo, R.; [Atlas Fotográfico de Histología humana](#))

## 1.2. FISIOLOGÍA

### 1.2.1. EL SNA Y EL CORAZÓN

El sistema nervioso modifica la función cardíaca por medio del Sistema Nervioso Autónomo Simpático y Parasimpático, en respuesta a los requerimientos del organismo. Los centros de control cardiovascular regulan la presión arterial, el volumen minuto cardíaco y la distribución del flujo sanguíneo; todo lo anterior resultado de la integración de estímulos procedentes de centros nerviosos, como la corteza cerebral y el hipotálamo.<sup>5, 7, 9.</sup>

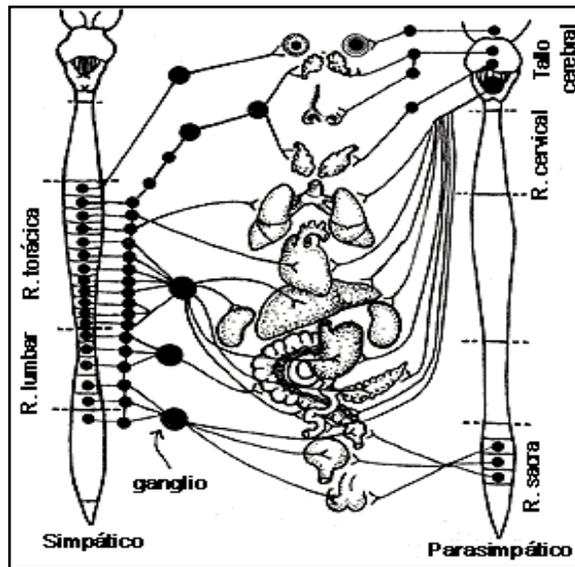


Figura 8.- El sistema nervioso autónomo regula la actividad de los músculos lisos, del corazón y de algunas glándulas. Casi todos los tejidos del cuerpo están inervados por fibras nerviosas del SNA, de dos tipos: las viscerosensitivas (aférentes) y las visceromotoras y secretoras (eferentes). Las neuronas de las fibras sensitivas se reúnen en los ganglios espinales, mientras que las fibras eferentes forman grupos esparcidos por todo el cuerpo, en los llamados ganglios autónomos. Estos ganglios dividen las vías nerviosas en dos secciones denominadas preganglionares y postganglionares, siendo diferentes las fibras que constituyen dichas vías. Las fibras preganglionares son fibras mielinizadas, mientras que las fibras postganglionares son amielínicas

[http://omega.ilce.edu.mx:300/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec\\_7.html](http://omega.ilce.edu.mx:300/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_7.html)

Los centros de control son un conjunto de neuronas, ubicadas en la región bulbotuberancial, las cuales se dividen en dos grupos:

- 1) las que ejercen una acción excitatoria y;
- 2) la inhibitoria o cardioinhibitoria.; cuyas señales son transmitidas a neuronas preganglionares simpáticas.<sup>5, 7,8, 9.</sup>

Las neuronas preganglionares simpáticas que inervan al corazón tienen su origen en el núcleo intermediolateral de la médula espinal y sus axones se extienden hasta los segmentos torácicos superiores de la columna vertebral. Los axones de estas neuronas hacen sinapsis con neuronas postganglionares situadas en los ganglios simpáticos cervicales, de los cuales el inferior y el primero torácico se unen para formar el ganglio estrellado del cual emergen fibras posganglionares que constituyen los nervios cardíacos superior, medio e inferior.<sup>5.</sup>

Estas fibras se distribuyen formando un plexo epicárdico, de donde se internan al miocardio a través de las ramas de las arterias coronarias. Las terminaciones simpáticas de estas fibras liberan noradrenalina, como respuesta a un impulso nervioso; la cantidad del neurotransmisor que es liberado está regulado por receptores adrenérgicos presinápticos  $\alpha_2$  y  $\beta_2$ , el primero de los cuales inhibe la liberación, mientras que el segundo la estimula; del total de la noradrenalina liberada solo alrededor del 10% alcanza a los receptores adrenérgicos del miocardio, principalmente del subtipo  $\beta_1$ ; la noradrenalina también actúa sobre receptores  $\beta_2$  y  $\alpha$  del tejido liso vascular, generando vasodilatación.<sup>5, 7,8, 9.</sup>

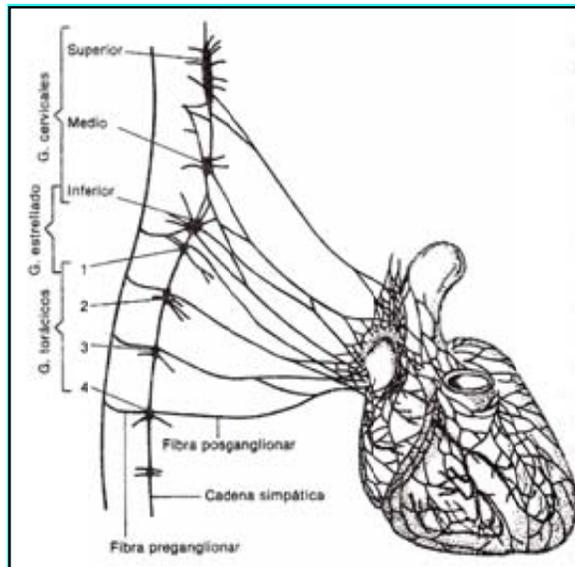


Figura 9.- Esquema de la inervación simpática cardíaca. <sup>12</sup>

Por tanto los efectos que se observan, producto de la estimulación simpática, están dados por la noradrenalina y son las de intensificar las propiedades cardíacas, al generar aumento en la frecuencia cardíaca, la fuerza contráctil y la velocidad de conducción.

### 1.2.2. EL PROCESO DE CONTRACCIÓN-RELAJACIÓN

La estructura básica que conforma al miocardiocito es la miofibrilla, la cual a su vez está compuesta por estructuras denominadas miofilamentos, polímeros de miosina y actina. Estas proteínas constituyen el verdadero sistema de contracción y relajación del músculo cardíaco, y forman parte de la unidad contráctil llamada sarcómero o miomera. <sup>4, 6, 33.</sup>

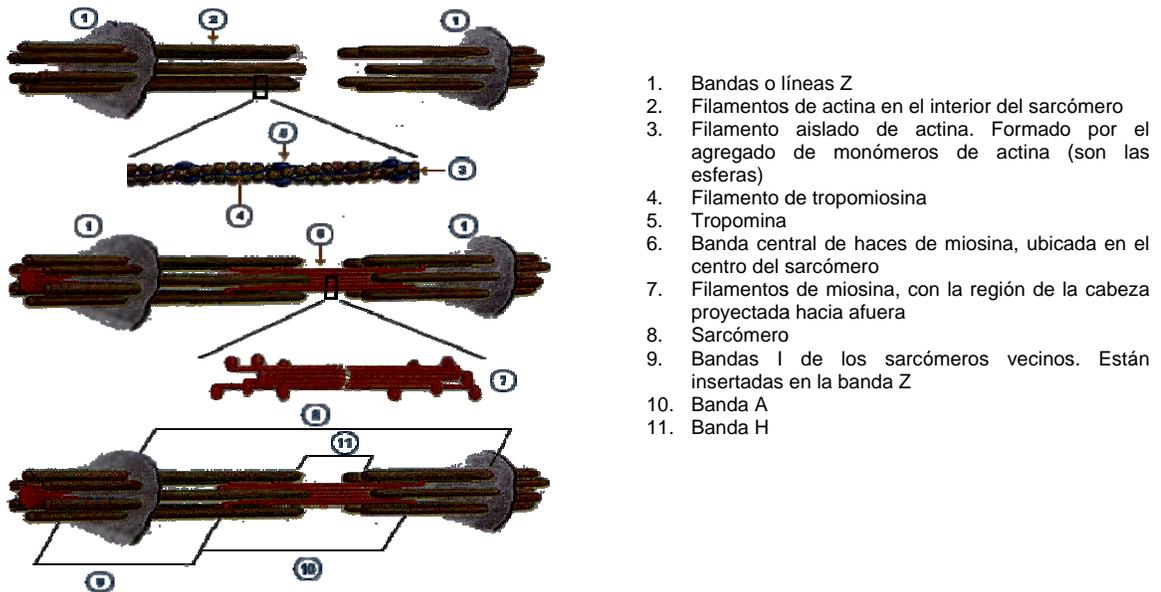


Figura 10.- Esquema del sarcómero. Los mecanismos y procesos moleculares y celulares que explican la contracción muscular ocurren en el sarcómero de la miofibrilla.

[http://www.puc.cl/sw\\_educ/neurociencias/html/145.html](http://www.puc.cl/sw_educ/neurociencias/html/145.html)

En el humano la contracción en el corazón se inicia por la despolarización de células marcapaso ubicadas en el nodo sinoauricular, que reciben innervación del sistema autónomo, y regulan la frecuencia de contracción del corazón. Los miocitos cardiacos se contraen sin necesidad del impulso nervioso, puesto que siguen la onda de despolarización proveniente del nodo sinoauricular. La despolarización contrae en primer lugar a los atrios, que mandan sangre a los ventrículos, mientras la onda alcanza al nodo atrioventricular que reparte la señal eléctrica a los ventrículos a través del Has de His.<sup>4, 6, 7, 17, 33.</sup>

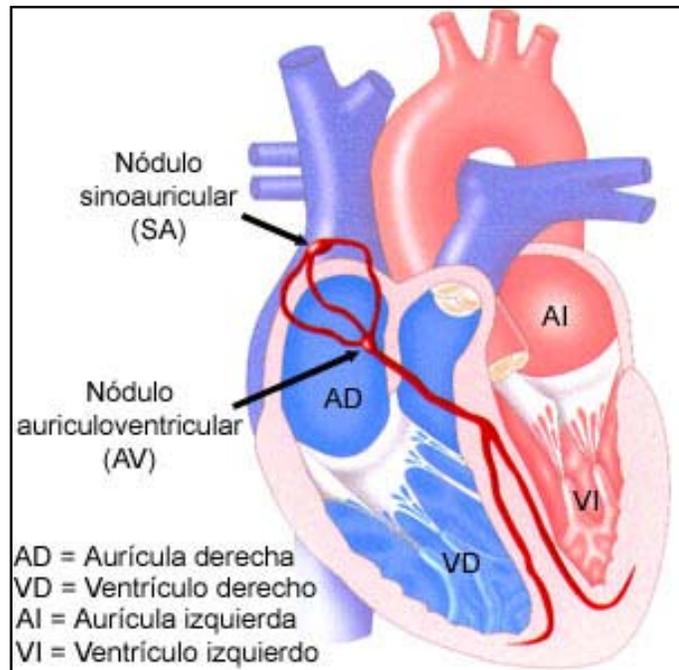


Figura 11.- Los impulsos eléctricos que estimulan la contracción del corazón se origina en el nódulo sinoauricular (SA) ubicado en la parte superior de la aurícula derecha. El nódulo SA también se denomina el «marcapasos natural» del corazón. Cuando este marcapasos natural genera un impulso eléctrico, estimula la contracción de las aurículas. A continuación, la señal pasa por el nódulo auriculoventricular (AV). El nódulo AV detiene la señal un breve instante y la envía por las fibras musculares de los ventrículos, estimulando su contracción. Aunque el nódulo SA envía impulsos eléctricos a una velocidad determinada, la frecuencia cardíaca podría variar según las demandas físicas. [http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy\\_Esp/cond\\_sp.cfm](http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy_Esp/cond_sp.cfm)

A nivel bioquímico, el impulso nervioso proveniente del SNA simpático induce la liberación de noradrenalina que interactúa con los receptores  $\beta_1$  del miocito marcapaso en el nodo sinoauricular, la interacción provoca la despolarización del sarcolema que se expande a los túbulos T y se transmite hasta el retículo sarcoplásmico liso.

El cambio en la permeabilidad del retículo sarcoplásmico liso, cuya función es regular la concentración de calcio en la miofibrilla, a través de la enzima adenosintrifosfatasa dependiente de calcio y magnesio, que bombea los iones calcio de la miofibrilla a la luz del organelo, en donde se une a la calceuestrina; provoca la salida de este ion al sarcoplasma.

La presencia de calcio en el sarcoplasma y su asociación a la troponina inactivan a la proteína tropomiosina con lo que se establece una interacción entre los sitios activos de la actina y la miosina fenómeno que genera la contracción de la miofibrilla; en contraposición la ausencia de calcio en el sarcoplasma activa a la tropomiosina que actúa bloqueando la interacción entre la actina y la miosina, dando lugar a la relajación del miocito. , 4, 6, 33.

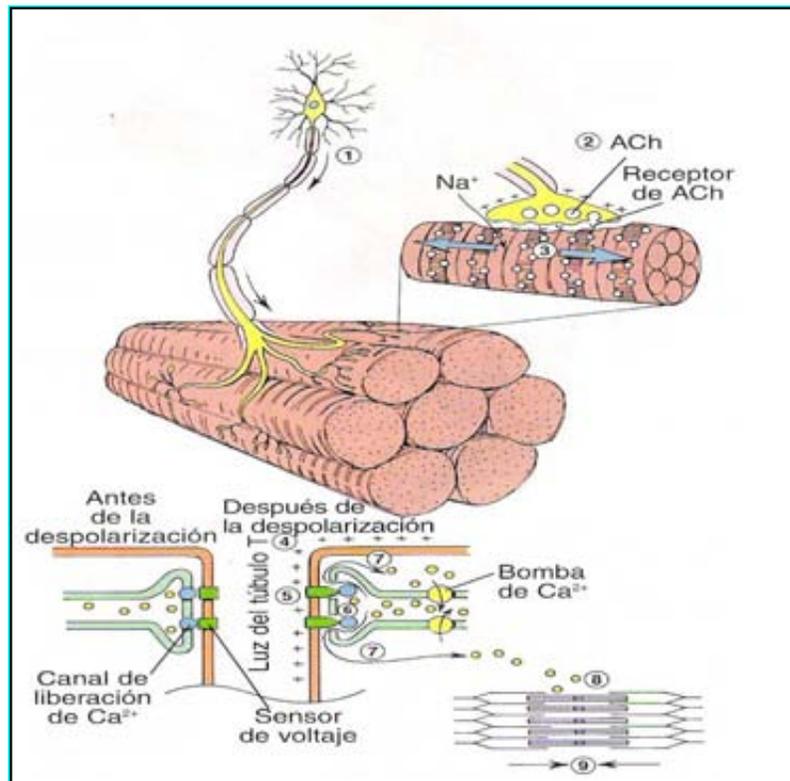


Figura 12.- Resumen de los acontecimientos que desencadenan la contracción muscular. <sup>33</sup>

### 1.2.3. BIOQUÍMICA DE LA CONTRACCIÓN –RELAJACIÓN

A nivel molecular, la actina es una proteína globular que constituye un polímero en forma de dos hileras que se entrelazan y generan una hélice, en la que existen surcos, que corresponden a los sitios en los que la tropomiosina se une para bloquear la interacción entre esta proteína y la miosina, unida a la tropomiosina se encuentra la troponina, proteína formada por tres subunidades, T, I y C.; la subunidad T se une a la tropomiosina y sirve de anclaje del complejo de troponina, la troponina C, fija iones calcio y la I inhibe la interacción miosina/actina. Todas estas proteínas integran a los filamentos delgados de la miofibrilla.<sup>4, 6, 33.</sup>

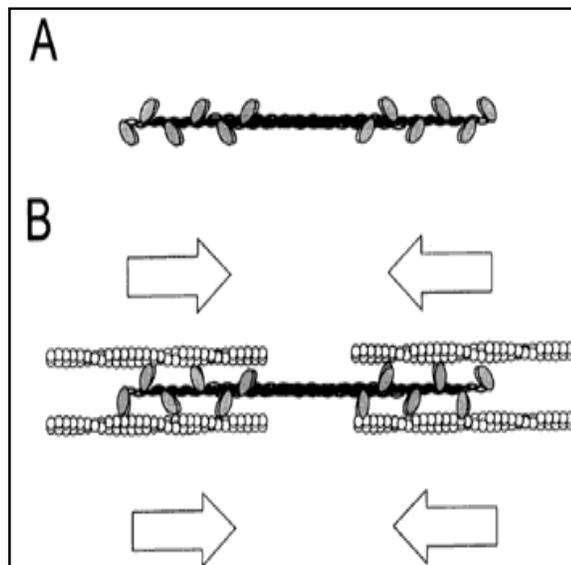


Figura 13.- Filamento de miosina II y su interacción con microfilamentos de actina. A) Múltiples moléculas de miosina asociadas para formar un filamento bipolar. B) La interacción de filamentos de miosina con filamentos de actina produce el deslizamiento de estos últimos. [http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/143/htm/sec\\_5.htm](http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/143/htm/sec_5.htm)

En contraposición los filamentos gruesos están constituidos por miosina y proteína C; la miosina posee una región llamada cabeza y otra llamada cola; la cabeza (estructura doble) y la porción adyacente se denominan meromiosina pesada, en donde se encuentra unida una ATPasa; el resto es la meromiosina ligera; estas moléculas se agrupan en haces donde la cabeza de la mitad de ellas apunta hacia un extremo del filamento y la otra mitad del lado opuesto. <sup>4</sup>

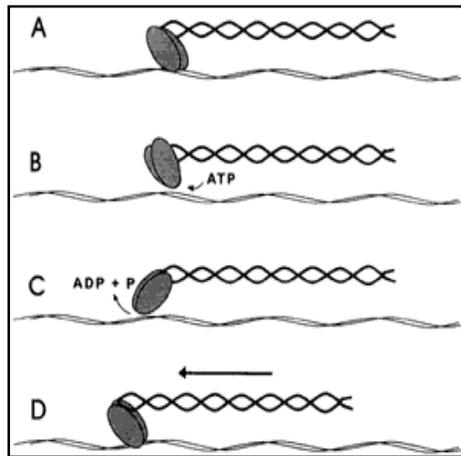


Figura 14.- Interacción de una molécula de miosina con un filamento de actina. A) En estado de reposo la cabeza de miosina se encuentra firmemente asociada al filamento. B) La unión con una molécula de ATP le permite desprenderse del filamento. C) Una vez suelta, la cabeza de miosina hidroliza el ATP y aprovecha la energía liberada para cambiar de conformación y alcanzar un sitio algo más distante sobre el filamento. D) Al ser eliminado el ATP la cabeza de miosina vuelve a asociarse al filamento en el nuevo sitio alcanzado. A la vez recupera automáticamente su conformación original y tira del resto de la molécula en la dirección del avance. Nuevas moléculas ATP permiten la repetición sucesiva del ciclo.

[http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/143/htm/sec\\_5.htm](http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/143/htm/sec_5.htm)

Las cabezas de la miosina forman enlaces cruzados entre los filamentos gruesos y delgados (cada filamento grueso está rodeado por seis delgados). Durante la contracción, la troponina C fija al calcio y modifica la conformación de las otras subunidades, lo que expone los sitios de unión de la actina para miosina, su interacción permite que los filamentos delgados se deslicen sobre los gruesos, dando como resultado el acortamiento del sarcómero; al mismo tiempo este movimiento expone a la ATPasa asociada a la miosina, la cual degrada al ATP, el consumo de energía induce el retorno de la miosina a su posición original, además de que la ausencia de calcio activa a la tropomiosina y con ello el bloqueo actina-miosina. <sup>4, 6, 33.</sup>

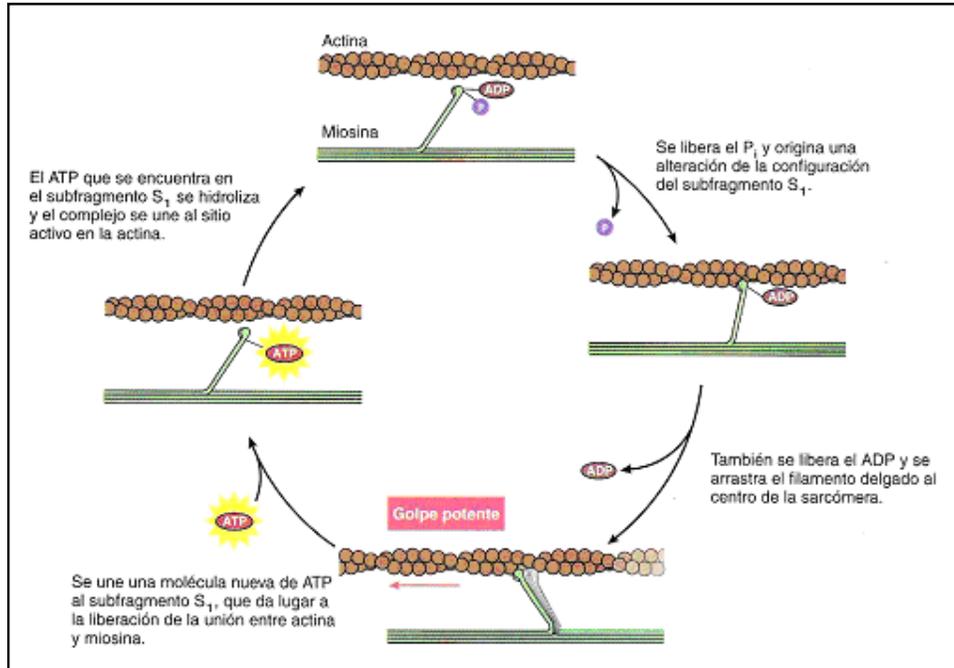


Figura 15.- Diagrama de la función del ATP en la contracción muscular. <sup>31</sup> ATP=Trifosfato de adenosina, ADP=Difosfato de adenosina, P= Fósforo inorgánico

## 2. INFARTO AL MIOCARDIO

### 2.1. ETIOLOGÍA

El infarto al miocardio se define como la obstrucción completa del flujo sanguíneo en una determinada área del tejido cardíaco que tiene como consecuencia la muerte de esta zona, la obstrucción se asocia principalmente a dos circunstancias patológicas: el estrechamiento de las arterias coronarias debido a la presencia de un trombo o el incremento en la demanda de oxígeno por parte de las células del tejido cardíaco. <sup>2,</sup> 14, 15.

La localización y extensión del área necrotica esta dada por el lugar de la oclusión y la anatomía de la circulación coronaria; por ejemplo un infarto en la zona apical del tabique interventricular y el ventrículo izquierdo, implica la oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. En general un infarto al miocardio afecta principalmente al ventrículo izquierdo, tabique interventricular y al sistema de conducción cardiaca, esto debido a que la carga de trabajo es mayor para estas áreas, ya que bombean sangre a todo el organismo, lo que implica mayor resistencia de la sangre al fluir, razón por la cual el grosor de sus paredes es mayor al de las aurículas o el ventrículo derecho, que tienen menor resistencia al hacer fluir la sangre y por tanto el esfuerzo que realizan es menor.<sup>2, 14, 15.</sup>

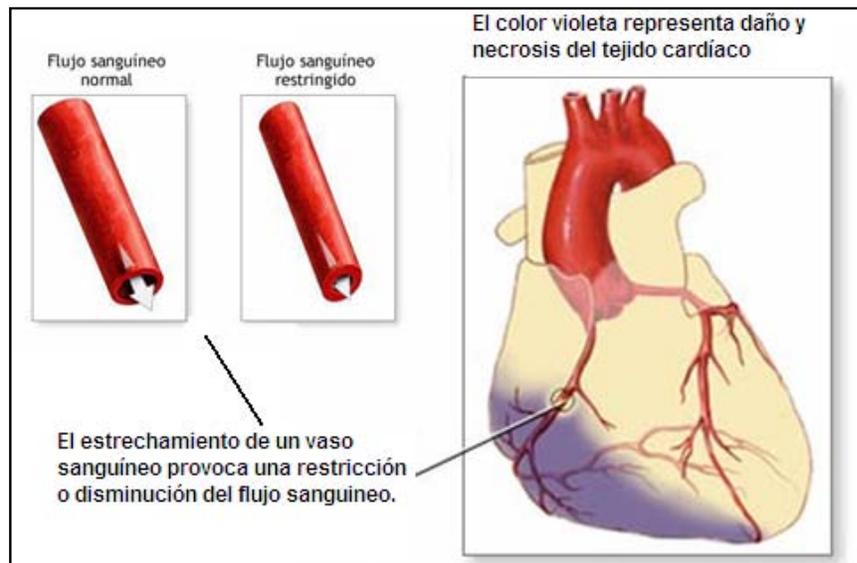


Figura 16.- El infarto al miocardio se presenta cuando alguna de las arterias que irrigan al músculo cardíaco se bloquea. El bloqueo puede ocurrir debido a espasmos de la arteria o por aterosclerosis, con la formación de coágulos agudos. Dicho bloqueo ocasiona daño al tejido y la pérdida permanente de la habilidad de contraerse de esa porción del músculo cardíaco. . [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/17004.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/17004.htm)

## 2.2. HISTOLOGÍA

Según la zona necrotica, el infarto al miocardio se clasifica en dos: infarto transmural y subendocárdico; el primero de ellos afecta todo el grosor de la pared, es decir al endocardio, el subendocárdio, el miocardio y el epicardio; mientras que el segundo solo afecta al endocardio, el subendocárdio y una tercera parte del miocardio.

Una lesión de tipo transmural se asocia a la oclusión completa de una arteria coronaria principal, en cambio el infarto subendocárdico está relacionado con la obstrucción de arterias terminales que irrigan la pared interna de los ventrículos.<sup>2, 14, 15.</sup>

Generalmente la lesión, en un infarto al miocardio, tiene su origen en el subendocárdio, ya que esta zona es la ultima en ser irrigada por las ramas terminales de las arterias coronarias y a que se encuentra sometida a mayor presión; del subendocárdio el daño evoluciona hacia el miocardio en las horas siguientes, convirtiéndose entonces en un infarto de tipo transmural. La oclusión de una arteria coronaria principal también desencadena un infarto transmural.

Para su estudio histológico, en el humano, la necrosis cardiaca o infarto al miocardio se divide en tres etapas características:

- Pre-infarto:

Implica las primeras 12 horas de desarrollo del proceso isquémico. En esta etapa el tejido comienza a sufrir la falta de oxígeno; las fibras musculares pierden volumen y presentan un aspecto ondulado.

- Infarto:

12 a 96 horas después del inicio de la lesión se observa en el área afectada un proceso inflamatorio de tipo agudo con abundante infiltración de neutrófilos y la desconexión de los discos intercalares que une a los miocitos. Además del proceso inflamatorio tiene lugar la lisis de las células cardiacas, que liberan al espacio extracelular su contenido citoplasmático, principalmente proteínas, que se coagulan dando un aspecto al área afectada intensamente eosinófila; esta lesión se denomina necrosis coagulativa e implica también la presencia de núcleos picnóticos (de cara cerrada) y edema, producto de la muerte celular y cambio en la presión oncótica que provoca la extravasación de líquidos al tejido.

▪ **Post-infarto:**

En esta fase, que tiene lugar entre 4 días y 8 semanas posteriores al origen de la lesión, existe un proceso inflamatorio de tipo crónico, caracterizado por la presencia de macrófagos, linfocitos y fibroblastos, que evoluciona hasta el desarrollo de una cicatriz.

Los macrófagos se encargan de reabsorber el tejido necrótico, mientras que los espacios vacíos dejados por el tejido fagocitado son sustituidos por tejido conectivo colágeno compacto generado por fibroblastos, productores de fibrina (colágeno).

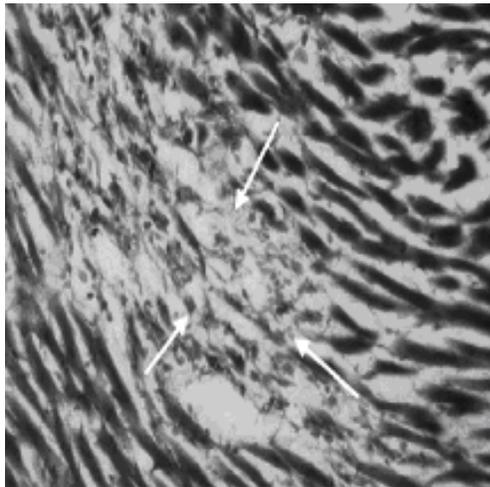


Figura 17.- Microfotografía de músculo cardíaco que muestra una zona con necrosis coagulativa, células fagocíticas propias de un proceso inflamatorio y edema intracelular.<sup>20</sup>

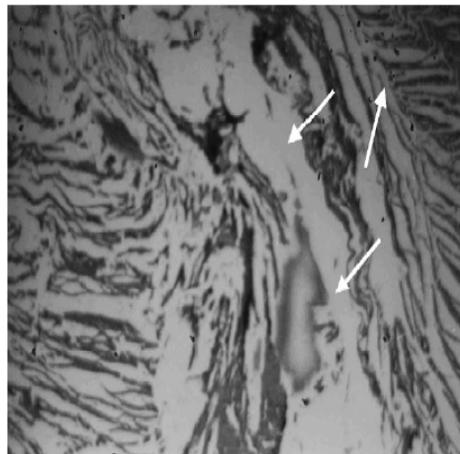


Figura 18.- Microfotografía que muestra una zona infartada en el músculo cardíaco en la que se aprecia edema y células propias de un proceso inflamatorio, así como fibras musculares separadas.<sup>20</sup>

### 3. MODELO DE INDUCCIÓN DE INFARTO AL MIOCARDIO CON ISOPROTERENOL.

El isoproterenol es un simpaticomimético de acción directa, es decir un fármaco que simula la acción de la noradrenalina, al interactuar directamente con receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos, cuyo efecto principal es el incremento de la frecuencia de descarga del nodo sinoauricular y con ello de la frecuencia cardiaca, la conducción atrio-ventricular y la fuerza y velocidad de contracción del miocardio, además de que también incrementa la velocidad de relajación.<sup>1, 9, 12, 16.</sup>

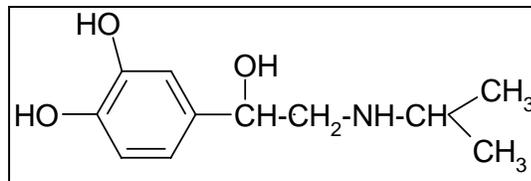


Figura 19.- Estructura química del Isoproterenol, derivado sintético de la noradrenalina.<sup>16</sup>

El mecanismo por el cual el Isoproterenol, induce infarto al miocardio después de un tiempo prolongado de administración esta relacionado con un aumento en la demanda de oxígeno por parte del miocito cardiaco, debida a una excesiva estimulación del SNA simpático; que produce hipertrofia cardiaca y mayor demanda de calcio por parte del miocito y a que indirectamente interviene con el sistema renina–angiotensina –aldosterona generando resistencia vascular general.<sup>1, 9, 12.</sup>

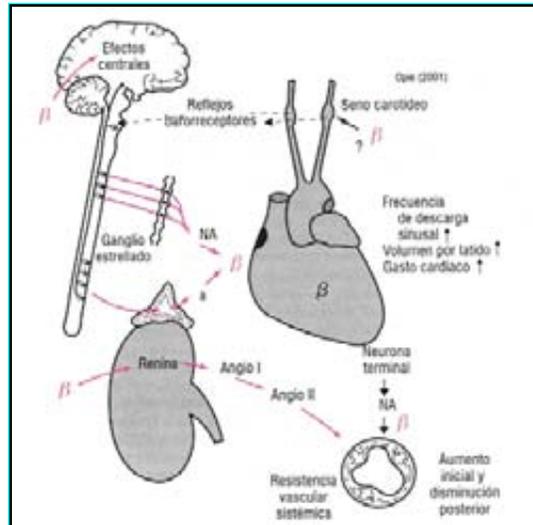


Figura 20.- Sitios de acción de la noradrenalina: NA= Noradrenalina; A,= Adrenalina;  
Angio= Angiotensina.<sup>29</sup>

Este fármaco, también actúa sobre los receptores  $\beta_2$  del músculo liso vascular, la estimulación de estos receptores promueve la dilatación arteriolar y con ello el descenso del volumen y la presión sanguínea, lo anterior aunado a la salida de  $\text{Na}^+$  de las células cardíacas provoca diuresis; la pérdida de líquidos y electrolitos por parte del organismo y el incremento del tono simpático (el isoproterenol actúa sobre los receptores  $\beta_1$  de las células yuxtaglomerulares) tienen como consecuencia que las paredes de las arteriolas eferentes del riñón se estiren menos y las células yuxtaglomerulares secreten renina a la sangre, la renina escinde un péptido de 10 aminoácidos del angiotensinogéno y genera con esto angiotensina, la cual mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA), da lugar a la angiotensina II, potente vasoconstrictor, la producción de estos péptidos evita la pérdida de líquidos y restablece el balance electrolítico del organismo, sin embargo, la vasoconstricción generada impide la llegada de oxígeno y nutrientes a los miocardiocitos, los que mueren por hipoxia dando paso a la sustitución de tejido cardíaco por tejido de cicatrización que impide el correcto funcionamiento del corazón, al perder su elasticidad.<sup>3, 4, 9, 12, 16.</sup>

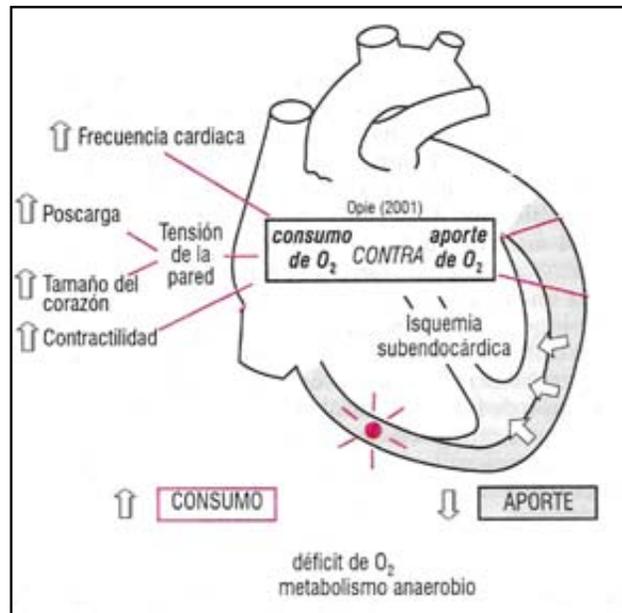


Figura 21.- Efecto de los agonistas de la Noradrenalina.<sup>29</sup>

### 3.1. ACCIONES DEL ISOPROTERENOL

Los receptores  $\beta_1$  son los que se encuentran en mayor cantidad en el músculo cardíaco. La interacción entre el receptor, que está acoplado a una proteína G (proteína integral de membrana fijadora de nucleótidos de guanina) y el isoproterenol, provoca que esta última cambie su conformación e induzca la vía enzimática a través de su subunidad  $\alpha$ , la vía enzimática que en este caso se estimula es la adenilato- ciclasa, enzima formadora de AMPc; la activación de esta enzima incrementa los niveles de AMPc intracelular, este nucleótido que actúa como segundo mensajero induce la activación de varios mecanismos en la célula por medio de la proteína cinasa A (PKA) que explican los efectos del isoproterenol:

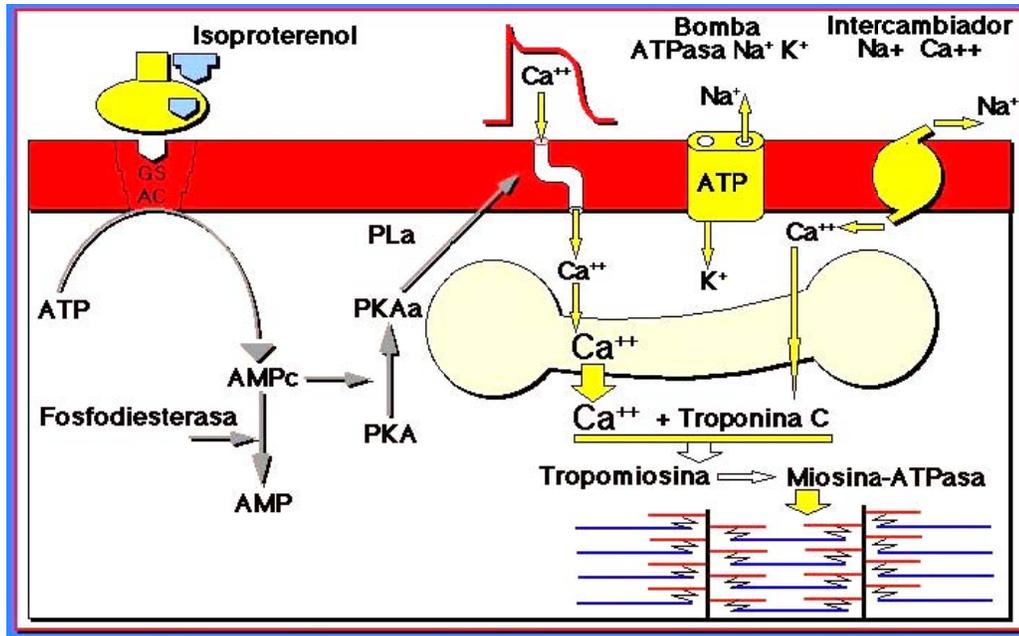


Figura 22.- Mecanismo de acción del isoproterenol.

AMP=Monofosfato de adenosina, AMPc=Monofosfato de adenosina cíclico, ATP=Trifosfato de adenosina, ATPasa= Adenosin trifosfatasa, Ca<sup>++</sup>=Calcio, Gs=Proteína G, K<sup>+</sup>=Potasio, Na<sup>+</sup>=Sodio, PKA=Proteín cinasa A, PKAa=Proteín cinasa A activada, PL=Fosfolamban

- Fosforilación de la proteína del canal de calcio regulado por voltaje, lo que incrementa la entrada de éste a la célula y con ello la contractilidad y frecuencia cardíaca (acción inotrópica y cronotrópica positiva, respectivamente).
- Fosforilación de la proteína fosfolamban, ubicada en el retículo sarcoplásmico liso, mecanismo por el cual se incrementa la captación de calcio por este organelo, y en consecuencia el calcio disponible para ser liberado en cada contracción y por ende la velocidad de relajación del sarcómero (acción lusitrópica positiva).
- A nivel vascular la fosforilación de la troponina I provoca una menor afinidad de las proteínas contráctiles por el calcio (acción inodilatadora positiva), esto debido a la interacción entre el isoproterenol y los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos.<sup>9, 12.</sup>

#### 4. CARACTERÍSTICAS DEL COMPUESTO LQM-502

El compuesto LQM-502 es un derivado de la hidrazina, y homólogo de la hidralazina, cuyo diseño y síntesis se realizó en el laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; con la finalidad de desarrollar fármacos útiles en la terapia contra el cáncer.

Este compuesto, pertenece a la serie LQM-500 (LQM-501-LQM-505), los cuales mostraron poseer efectos antineoplásicos en los estudios realizados por el Doctor A. Dueñas del Instituto Nacional de Cáncer, estudios en los que se detectó que estos presentan, como efecto adverso la disminución de la presión arterial.

Investigaciones posteriores en ratas hipertensas y normotensas, desarrolladas en el laboratorio de Farmacología del Miocardio de la misma Facultad, demostraron que en efecto, estos compuestos poseen un efecto farmacológico antihipertensivo y que en el caso del compuesto LQM-502, a dosis de 1mg/Kg de peso, este es mayor a los presentados por fármacos antihipertensivo bien conocidos como Captopril, Losartán, Propranolol y la propia Hidralazina.<sup>18, 19.</sup>

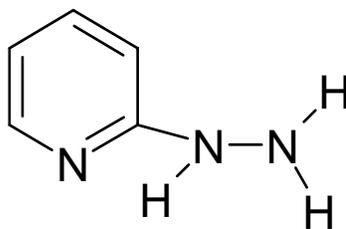


Figura 23.- Estructura química del compuesto LQM-502, diseñado en el Laboratorio de Química Medicinal.<sup>19</sup>

El efecto hipotensor que este compuesto muestra se asocia a su estructura química, ya que el grupo ftalazina (en común con la hidralazina) y la presencia de nitrógeno parecen ser los responsables de este efecto farmacológico vasodilatador.<sup>18,19</sup>.

La biotransformación de compuestos nitrogenados, favorece la formación de óxido nítrico (NO) el cual entra a las células del músculo liso vascular e interactúa con la enzima óxido nítrico sintetasa inductora, interacción que activa a la guanilato ciclasa para formar monofosfato de guanosina (GMP) a partir de trifostato de guanosina (GTP); el GMP en presencia de  $Ca^{+2}$ , promueve la relajación vascular venosa, más que la arteriolar.<sup>8, 12, 18, 19.</sup>

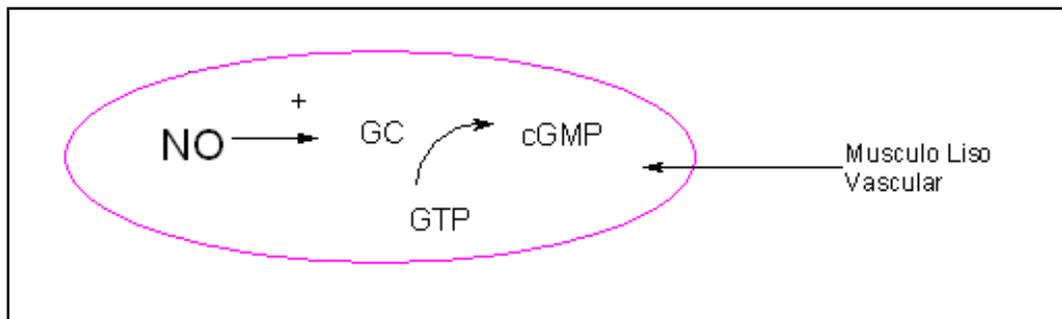


Figura 24.- Mecanismo de acción del NO, como vasodilatador. El NO ingresa al músculo liso vascular e interactúa con la enzima Oxido Nítrico Sintetasa inductora (iNOS), en presencia del NO el Guanilato Ciclasa (GC), a partir de Trifosfato de Guanosina (GTP), forma Monofosfato Cíclico de Guanosina (GMPc), el responsable de la relajación del músculo liso vascular.<sup>19</sup>

La vasodilatación forma parte esencial en la terapia contra el infarto al miocardio, ya que disminuye la carga de trabajo y el requerimiento de oxígeno de los miocardiocitos; es por ello que los nitrovasodilatadores, se emplean en la terapia farmacológica de este padecimiento, debido a que reducen la precarga; es decir disminuyen el retorno venoso y por ende la presión en el llenado de las cámaras, con lo cual se reduce la fuerza de trabajo del músculo cardíaco, ya debilitado.

En caso de desear la disminución de la resistencia vascular periférica (reducción de la poscarga) para aminorar la carga de trabajo del corazón, mejorar la función renal y la irrigación al músculo esquelético, se utiliza la hidralazina y bloqueadores del canal de calcio.<sup>8, 12.</sup>

El ser un nitrovasodilatador y la presencia del grupo ftalazina, que se cree es el responsable de la actividad biológica de la hidralazina, son las razones que explicarían el efecto hipotensor del compuesto LQM-502, y que conferirían la doble función de ser un vasodilatador que reduce la precarga y la poscarga, motivos por los cuales presumiblemente tiene mayor efecto antihipertensivo que otros fármacos.

#### **IV. HIPÓTESIS**

- Si el compuesto LQM 502, análogo del nitrovasodilatador hidralazina, mostró efectos hipotensores mayores que los inducidos por Captopril y Propranolol a dosis de 1mg/Kg de peso en ratas Wistar normotensas e hipertensas, entonces este compuesto por ser un dilatador puede restablecer el flujo normal de sangre al tejido cardíaco infartado y restablecer el equilibrio aporte-demanda de oxígeno característico de esta patología. Por lo tanto si administramos LQM-502 a ratas Wistar macho infartadas, a dosis de 1mg/ Kg por vía oral y realizamos estudios histológicos, podremos determinar si este compuesto tiene actividad cardioprotectora frente a la necrosis miocárdica

## **V. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar el efecto cardioprotector del compuesto LQM-502 mediante el análisis histológico de músculo cardiaco tratado con Isoproterenol, para conocer si este compuesto nitrovasodilatador reduce las lesiones propias del infarto al miocardio.

### **5.1. OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Inducir infarto al miocardio mediante la administración de una dosis unitaria de Isoproterenol (63mg/Kg) a ratas Wistar macho por vía intraperitoneal sacrificadas después de 1 y 3 meses, para determinar histológicamente si existen muerte celular y la evolución en la severidad de las lesiones.
- Determinar cuales son las regiones más afectadas del corazón y la gravedad de las lesiones producidas por Isoproterenol en los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración del fármaco, mediante análisis histológico para caracterizar el tipo de infarto inducido por este fármaco.
- Determinar si existen diferencias entre la severidad de las lesiones características de un infarto al miocardio presentes en los lotes sacrificados un mes y tres meses después de la administración de Isoproterenol, mediante la evaluación de la presencia de parámetros como ondulación y adelgazamiento de fibras musculares, desconexión de discos intercalares, necrosis coagulativa, edema, núcleos picnóticos, presencia de células fagocíticas y fibrosis, para establecer si la patología es de tipo agudo o crónico.

- Administrar el compuesto LQM-502 a dosis de 1mg/Kg de peso, por vía oral a ratas Wistar macho previamente tratadas con Isoproterenol sacrificadas después de 1 y 3 meses, para determinar mediante estudios histológicos por microscopía óptica si este compuesto posee propiedades cardioprotectoras ante el infarto al miocardio.
  
- Establecer si el compuesto LQM 502 tiene efecto cardioprotector sobre infarto al miocardio de tipo agudo o crónico, mediante la evaluación de la presencia de parámetros como ondulación y adelgazamiento de fibras musculares, desconexión de discos intercalares, necrosis coagulativa, edema, núcleos picnóticos, presencia de células fagocíticas y fibrosis, para determinar si existen diferencias entre la severidad de las lesiones características de esta patología presentes en los lotes tratados durante un mes y tres meses.

## **VI. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **PRINCIPIOS ACTIVOS**

- DL Clorhidrato de Isoproterenol, Sigma- Aldrich
- LQM-502, proporcionado por el laboratorio de Química Medicinal, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán C-1.

### **MATERIAL BIOLÓGICO:**

- 38 ratas Wistar macho, procedentes del bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM y el CINVESTAV unidad sur.

### **SOUCIONES Y REACTIVOS:**

- Solución Salina Fisiológica
- Reactivo de Bouin
- Alcohol al 70, 84, 96% y absoluto
- Pentobarbital Sódico (Sedalphorte), Salud y Bienestar Animal.
- Tintura de Hematoxilina de Harris.
- Tintura de Eosina alcohólica.
- Xilol
- Monómero de Estireno

### **EQUIPO:**

- Balanza granataria Triple Beam Balance.
- Balanza Analítica Sartorius.
- Equipo de disección
- Microscopio Óptico con cámara digital y computadora Motic.
- Inyector de Parafina Thermolyne.
- Microtomo manual.

## MÉTODO

- a) Sexar, pesar y marcar a los animales.
- b) Formar 5 lotes como se muestra a continuación:

Lote	Nº de individuos	Tratamiento
Blanco	2	Ninguno
1	13	Administración única de Isoproterenol (63mg/kg). Sacrificar 30 días después de la administración.
2	10	Administración única de Isoproterenol (63mg/kg). Sacrificar 90 días después de la administración
3	6	Administración única de Isoproterenol (63mg/kg). Administrar LQM 502 vía oral antes de una hora, durante un periodo de 30 días. Sacrificar cumplido el tratamiento.
4	7	Administración única de Isoproterenol (63mg/kg). Administrar LQM 502 vía oral antes de una hora, durante un periodo de 90 días. Sacrificar cumplido el tratamiento

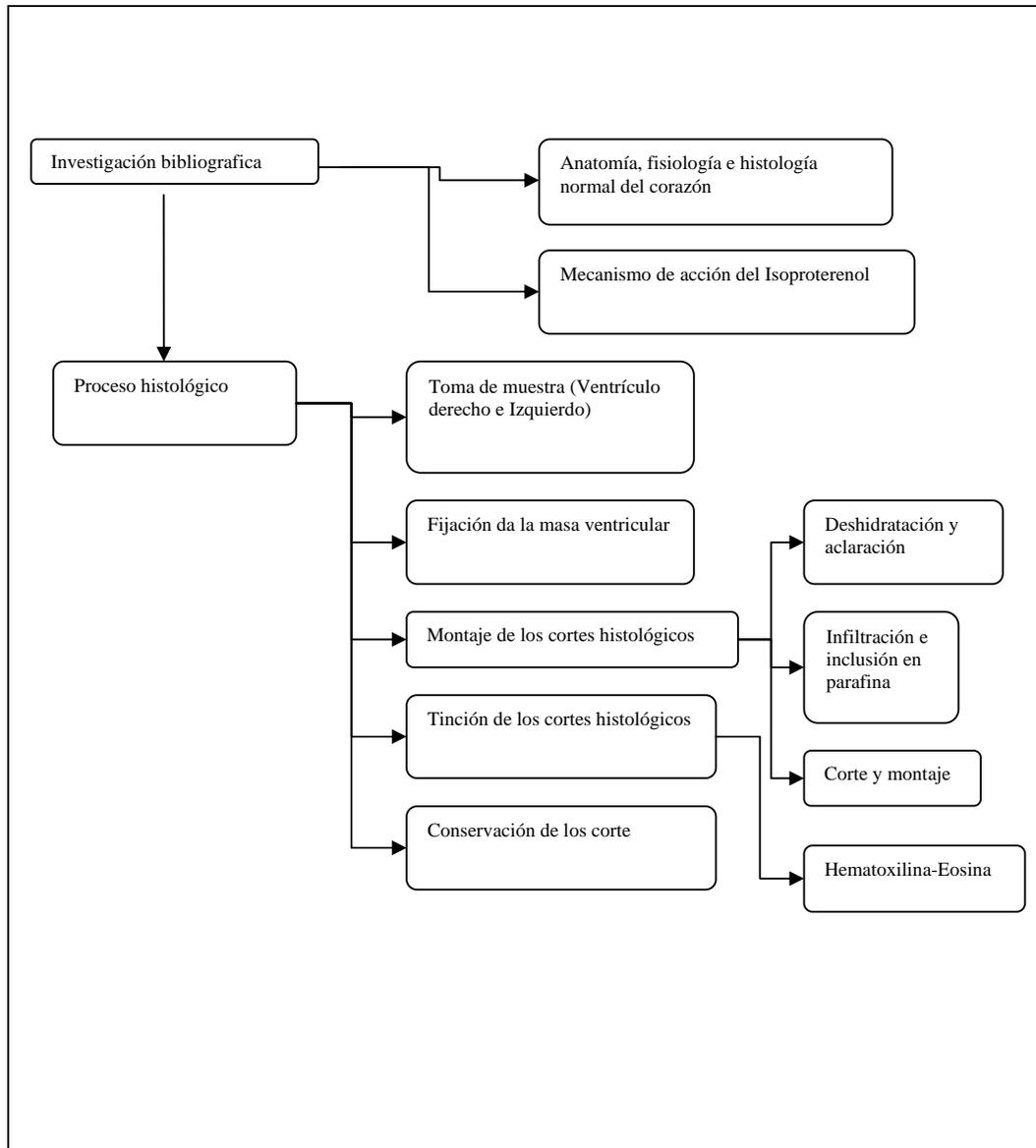
- c) Proceso Histológico.

1. Cortar a la altura del tórax para descubrir el corazón.
2. Cortar el corazón y diseccionar los ventrículos.
3. Lavar con suficiente solución salina fisiológica para evitar que se deshidrate el tejido y quitar el exceso de sangre todavía presente.
4. Introducir los ventrículos en solución de Bouin (fijador que contiene ácido pícrico y ácido acético). Dejar por 48 horas en el refrigerador.
5. Lavar el corazón con agua corriente y colocarlo en alcohol al 70% para comenzar la deshidratación.
6. Para la deshidratación realizar cortes transversales y longitudinales de la parte media del corazón.
7. Realizar inmersiones del tejido en concentraciones crecientes de alcohol, del 70% al 100%, por diez minutos, en cada caso.

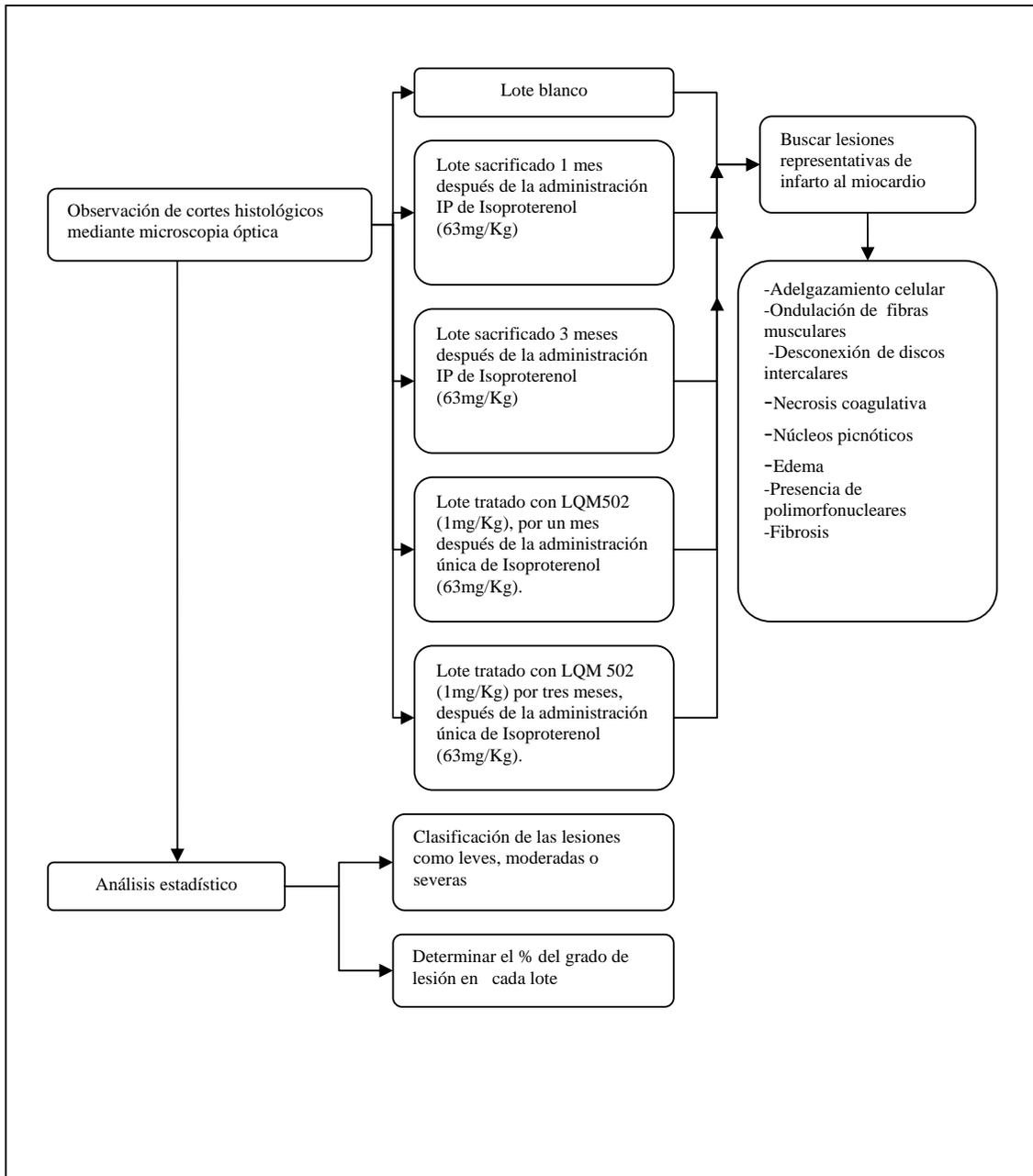
8. Aclaración: Sumergir los tejidos en monómero de estireno por 30 minutos, a temperatura ambiente.
9. Infiltración e inclusión en parafina: Colocar las muestras en recipientes con parafina a 60°C y dejar solidificar a temperatura ambiente.
10. Corte y montaje: Seccionar el bloque de parafina en el microtomo con un grosor de 5 $\mu$ , colocar el corte obtenido en un baño de flotación (agua a 40-50°C), adherir los cortes a portaobjetos desengrasados; sacar las laminillas del baño de flotación y dejar secar.
11. Tinción Hematoxilina-Eosina:
  - a) Desparafinar en Xileno por 5 minutos
  - b) Rehidratar en alcohol absoluto por 5 minutos
  - c) Realizar inmersiones del tejido en concentraciones decrecientes de alcohol, del 100%, al 70% por 5 minutos, en cada caso.
  - d) Lavar con agua corriente por dos minutos
  - e) Sumergir en hematoxilina por 10 minutos
  - f) Lavar con agua corriente por dos minutos
  - g) Sumergir en eosina por 5 minutos
  - h) Deshidratar en alcohol al 96% por 5 minutos
  - i) Deshidratar en alcohol al 100% por 5 minutos
  - j) Aclarar con monómero de estireno por 5 minutos
12. Conservación: Agregar una gota de resina sintética sobre la laminilla, de forma que cubra el corte, colocar un cubreobjetos, hacer presión sobre el cubreobjetos para distribuir uniformemente la resina, dejar secar.
13. Observar los cortes al microscopio óptico, Determinar la presencia, magnitud y en que región del corazón se localizan (VI, VD o tabique interventricular) los siguientes parámetros de daño cardiaco: adelgazamiento celular, ondulación de la fibras musculares, desconexión de discos intercalares, necrosis coagulativa, núcleos picnóticos, edema, presencia de células polimorfonucleares (basófilos, eosinófilos, neutrófilos), fibrosis, macrófagos y linfocitos.
14. Clasificar las lesiones como leves, moderadas y severas.

15. Determinar el porcentaje del grado de lesión en cada lote, para realizar un estudio comparativo.

**Diagrama de flujo que muestra las actividades desarrolladas en la inducción de infarto al miocardio mediante Isoproterenol a una dosis de 63mg/Kg de peso y la determinación del efecto cardioprotector del compuesto LQM 502 (1mg/Kg).**



**Diagrama de flujo que muestra las actividades desarrolladas en la inducción de infarto al miocardio mediante Isoproterenol a una dosis de 63mg/Kg de peso y la determinación del efecto cardioprotector del compuesto LQM 502 (1mg/Kg).**



## VII. RESULTADOS

La magnitud de las lesiones se clasificaron en:

Nula	-
------	---

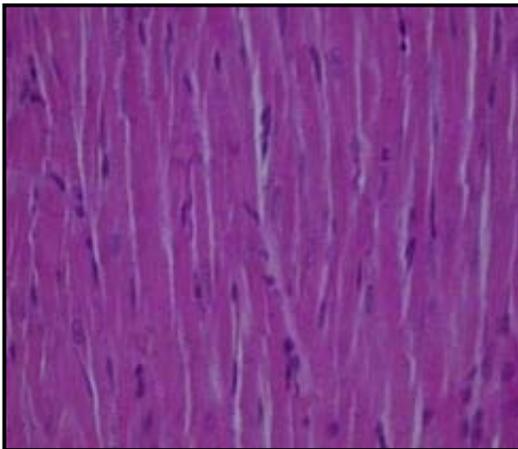
Leve	+
------	---

Moderada	++
----------	----

Severa	+++
--------	-----

Tabla 1. Resultados del estudio histológico por microscopia óptica para el lote blanco, en el que se muestra el tipo de lesión observada y la severidad de esta.

Fase del infarto	Lesión	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
Pre-infarto	Ondulación	++	+
	Adelgazamiento	++	-
Infarto	Desconexión	++	+
	Necrosis	-	-
	Edema	-	-
	Núcleos picnóticos	-	-
	Polimorfos	++	-
Post-infarto	Fibrosis	-	++

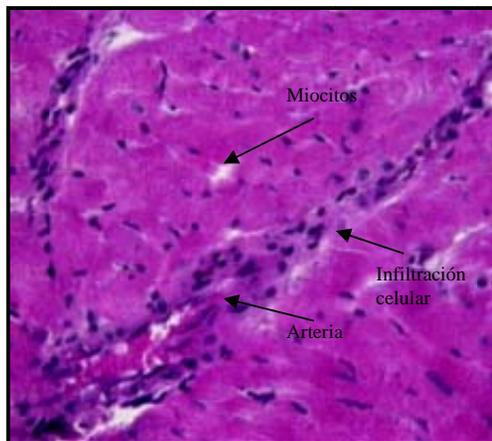


Fotografía 1.

Estructura normal del músculo cardiaco, el cual esta constituido por células de forma columnar alargad, estriadas y ramificadas que se anastomosan. Estas células presentan uno o dos núcleos de cara abierta y de posición paracentral. En la fotografía se muestra un corte longitudinal representativo del lote blanco. (40X)

Tabla 2. Resultados del estudio histológico por microscopia óptica para el lote sacrificado un mes después de la administración de Isoproterenol vía IP (63mg/Kg).

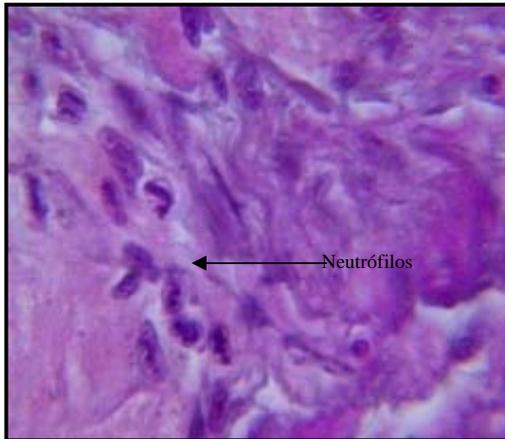
Lesión	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>
Ondulación	+++	++	+	++	+++	+	+++	+	++	+	+	+	+
Adelgazamiento	+++	+++	++	+	++	+	+++	+	++	-	-	-	+
Desconexión	-	++	++	+	++	+	+++	+	++	+	+	+	+
Necrosis	++	-	+	+	-	-	++	-	+	-	+	-	+
Edema	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Núcleos picnóticos	++	++	-	+	-	-	++	+	-	-	-	-	+
Polimorfos	++	+	++	-	++	++	++	+	+	-	+	-	+
Fibrosis	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	++	+	++	-	+



Fotografía 2.  
Corte transversal perteneciente al lote sacrificado después de 1 mes de la administración de Isoproterenol, en el que se aprecia la llegada de células fagocíticas (neutrófilos) a través de un capilar, a la zona infartada (10X).



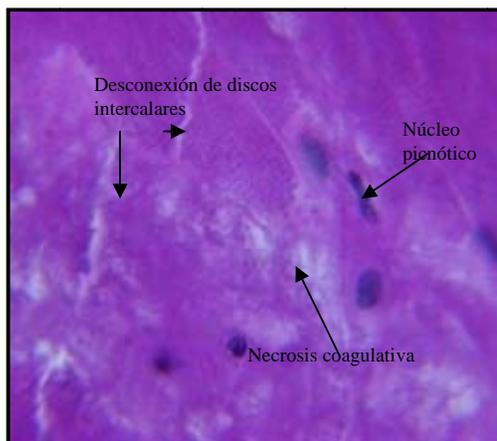
Fotografía 3.  
Corte perteneciente al lote sacrificado después de un mes de la administración de Isoproterenol, en ella se observa el inicio del proceso de sustitución de tejido muscular por tejido conectivo, caracterizado por adelgazamiento celular, ondulación de fibras y desconexión de discos intercalares, además de incremento en la actividad de los fibroblastos para producir fibrina.(40X)



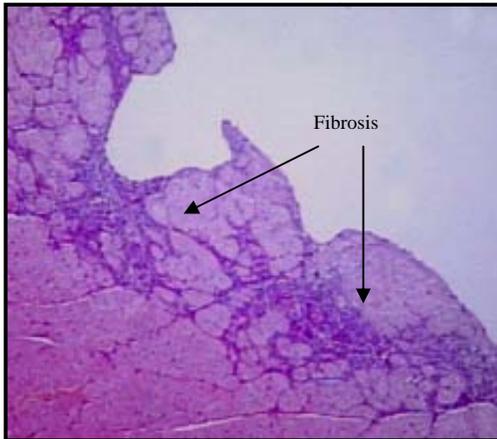
Fotografía 4.  
Corte longitudinal perteneciente al lote sacrificado 1 mes después de la administración de Isoproterenol; la fotografía muestra la presencia de neutrófilos, los cuales constituyen la primera línea de defensa del sistema inmunológico ante cualquier lesión y son representativos de un proceso agudo.(100x)

Tabla 3. Resultados del estudio histológico por microscopia óptica para el lote sacrificado tres meses después de la administración de Isoproterenol vía IP (63mg/Kg).

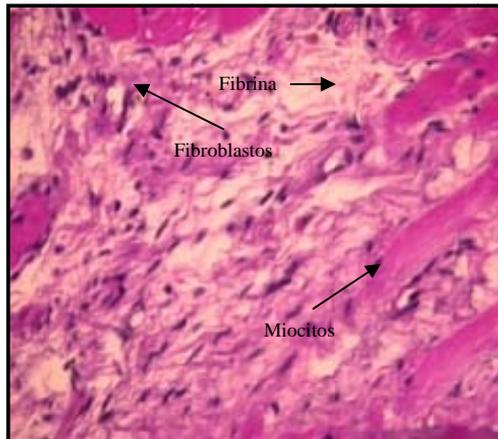
Lesión	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>
Ondulación	+++	++	+	+++	+++	+++	+++	+	++	+++
Adelgazamiento	+++	++	+++	++	+++	++	+++	+	++	++
Desconexión	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	++	+++
Necrosis	+++	+	+	+	++	+++	+++	+	+	-
Edema	+++	-	-	-	++	++	++	-	-	++
Núcleos picnóticos	+++	++	-	-	++	-	+++	+	+	+
Polimorfos	+++	-	+	+	+++	+++	+++	+	+	+
Fibrosis	+++	++	++	++	+++	+++	+++	++	+	++



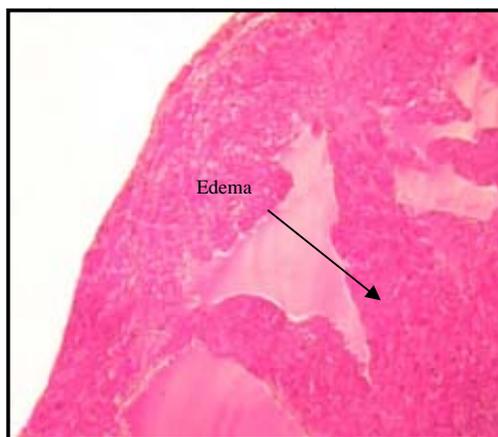
Fotografía 5.  
Proceso de muerte celular en un corte longitudinal perteneciente al lote sacrificado un mes después de la administración de Isoproterenol. Todavía no existe sustitución de tejido conectivo, pero los miocitos pierden sus conexiones entre si, las proteínas del citoplasma se desnaturalizan y el material genético deja de expresarse tornando al núcleo heterocromatínico (cara cerrada). (100X)



Fotografía 6.  
Corte perteneciente al lote sacrificado tres meses después de la administración de Isoproterenol; en el que se observa un infarto subendocárdico, es decir solo es en una porción de la pared muscular, marcadamente basofilo debido a la proliferación de fibroblastos y polimorfonucleares. (10X)



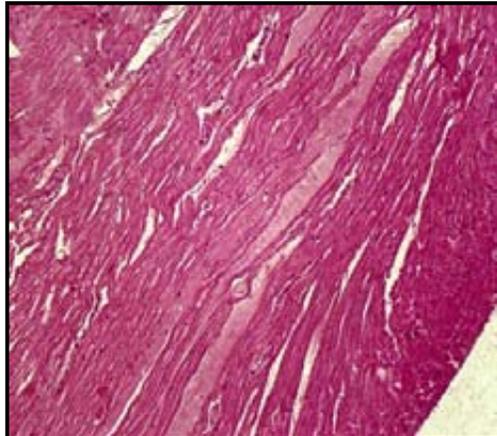
Fotografía 7.  
Sustitución completa del tejido muscular por tejido conectivo en un corte longitudinal perteneciente al lote sacrificado tres meses después de la administración de Isoproterenol, se observan células en necrosis, fibrina y fibroblastos (40X).



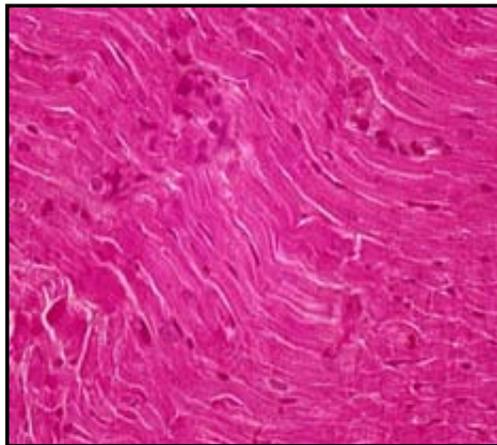
Fotografía 8.  
Edema en un corte longitudinal perteneciente al lote sacrificado tres meses después de la administración de isoproterenol. La infiltración de líquidos en el tejido es la causa del edema, esto se debe a alteraciones en la presión oncótica, presión que esta regulada por las proteínas en el plasma y que se altera cuando la célula en lisis libera a las proteínas contenidas en su citoplasma (10x)

Tabla 4. Resultados de la valoración del efecto cardioprotector del compuesto LQM-502 a dosis de 1mg/Kg, durante 1 mes de tratamiento.

Ratas tratadas-1 mes.					
Lesión	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>
Ondulación	+	++	+	+	+
Adelgazamiento	+	++	+	+	+
Desconexión	-	+	+	+	+
Necrosis	-	+	-	-	+
Edema	-	+	+	+	+
Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-
Polimorfos	+	+	+	-	+
Fibrosis	+	+	-	-	+



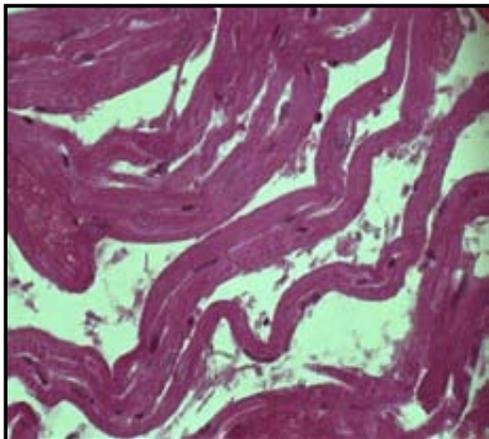
Fotografía 9.  
Ondulación y adelgazamiento de fibras musculares en el ventrículo derecho en un corte longitudinal perteneciente al lote tratado por un mes con LQM 502, en el que también se aprecia un ligero edema. El 100% de los individuos de este grupo presentaron este tipo de lesión. (10X).



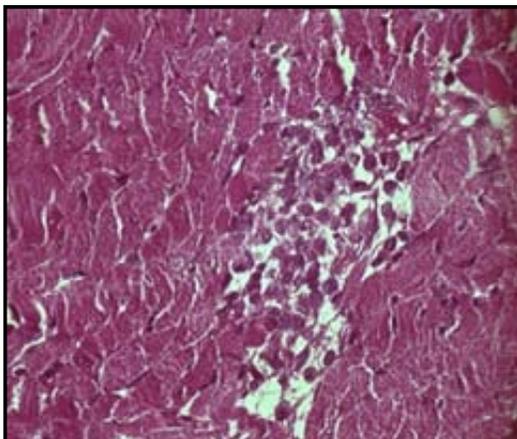
Fotografía 10.  
Desconexión de discos intercalares entre miocitos, con ondulación y adelgazamiento, la fotografía pertenece a una región localizada en el septo en un corte longitudinal que corresponde al lote tratado durante un mes con LQM 502. (40X)

Tabla 5. . Resultados de la valoración del efecto cardioprotector del compuesto LQM-502 a dosis de 1mg/Kg, durante 3 meses de tratamiento.

Ratas tratadas-3 meses.							
Lesión	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>
Ondulación	++	++	++	++	++	++	++
Adelgazamiento	+	+	++	++	++	++	++
Desconexión	+	+	+	+	+	+	+
Necrosis	-	-	+	+	+	+	+
Edema	-	-	+	+	+	+	+
Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-	-	-
Polimorfos	+	+	-	+	-	-	-
Fibrosis	-	+	+	-	+	+	+



Fotografía 11.  
Severa ondulación y adelgazamiento de fibras musculares, un una zona comprendida entre el ventrículo derecho y el septo, se aprecia además el inicio de la producción de fibrina, para llenar el espacio vacío dejado entre las fibras, el corte longitudinal, pertenece al lote tratado por tres meses con LQM 502 (40X).



Fotografía 12.  
Infiltración de células fagocíticas en una zona entre el ventrículo izquierdo y el septo, el corte transversal pertenece al lote tratado por tres meses con LQM 502 indica que el sistema inmunitario se ha activado, y genera un proceso inflamatorio, cuya finalidad es la reabsorción del tejido necrotico (40X).Ninguno de los individuos de este grupo presento la sustitución completa del tejido muscular por tejido conectivo.(40X)

Tabla 6. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en el lote blanco, los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y los lotes tratados con el compuesto LQM 502 (1mg/Kg).

Lesión	Frecuencia de lesiones por lote (%)				
	Blanco	Isoproterenol 1 mes	Isoproterenol 3 meses	LQM 502- 1mes	LQM 502-3 meses
Ondulación	100	100	100	100	100
Adelgazamiento	50	76.923	100	100	100
Desconexión	100	92.308	100	80	100
Necrosis	0	53.846	90	40	71.429
Edema	0	15.385	50	80	71.429
Núcleos picnóticos	0	46.154	70	0	0
Polimorfos	50	76.923	90	80	42.857
Fibrosis	50	92.308	100	60	71.429

Tabla 7. Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote blanco.

Lesión	Grado de lesión (%)			
	Severa	Moderada	Leve	Nula
Ondulación	0	50	50	0
Adelgazamiento	0	50	0	50
Desconexión	0	50	50	0
Necrosis	0	0	0	100
Edema	0	0	0	100
Núcleos picnóticos	0	0	0	100
Polimorfos	0	50	0	50
Fibrosis	0	50	0	50
Promedio	0	31.25	12.5	56.25
Desviación	0	25.876	23.146	41.726
Coefficiente de variación	0	0.828	1.852	0.742

Tabla 8. Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote sacrificado un mes después de la administración de Isoproterenol vía IP (63mg/Kg).

Lesión	Grado de lesión (%)			
	Severa	Moderada	Leve	Nula
Ondulación	23.077	23.077	53.846	0
Adelgazamiento	23.077	23.077	30.769	23.077
Desconexión	7.692	30.769	53.846	7.692
Necrosis	0	15.385	38.462	46.154
Edema	0	0	15.385	84.615
Núcleos picnóticos	0	23.077	23.077	53.846
Polimorfos	0	38.462	38.462	23.077
Fibrosis	38.462	30.769	23.077	7.692
Promedio	11.539	23.077	34.616	30.769
Desviación	14.825	11.630	14.243	28.782
Coefficiente de variación	1.285	0.504	0.411	0.935

Grafica 1. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en el lote blanco y el lote sacrificado 1 mes después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).

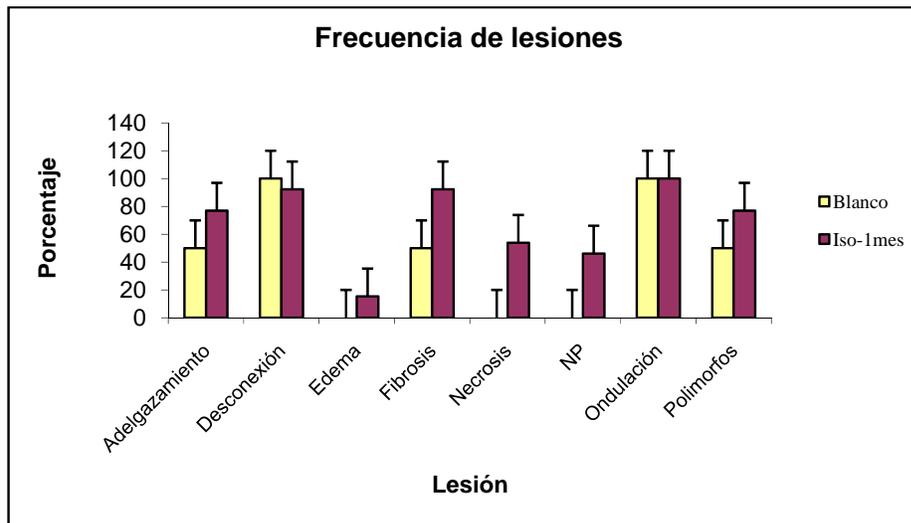


Tabla 9. Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote sacrificado tres meses después de la administración de Isoproterenol vía IP (63mg/Kg).

Lesión	Grado de lesión (%)			
	Severa	Moderada	Leve	Nula
Ondulación	60	20	20	0
Adelgazamiento	40	50	10	0
Desconexión	60	30	10	0
Necrosis	30	10	50	10
Edema	10	40	50	0
Núcleos picnóticos	20	20	30	30
Polimorfos	40	0	50	10
Fibrosis	40	50	10	0
Promedio	37.5	27.5	28.75	6.25
Desviación	17.525	18.323	18.851	10.601
Coefficiente de variación	0.467	0.666	0.656	1.696

Grafica 2. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en el lote blanco y el lote sacrificado 3 meses, después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).

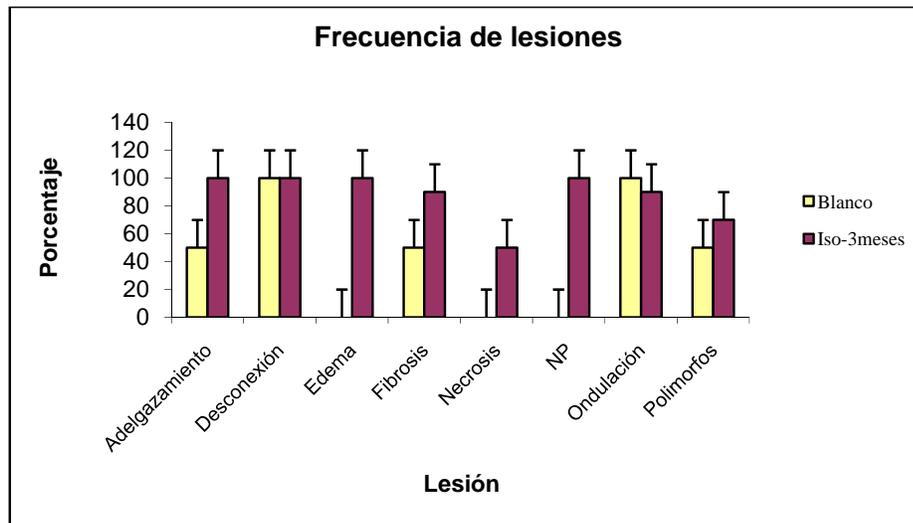


Tabla 10. Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote tratado con LQM502 (1mg/kg) durante un mes después de la administración de Isoproterenol.

Lesión	Grado de lesión (%)			
	Severa	Moderada	Leve	Nula
Ondulación	-	20	80	-
Adelgazamiento	-	20	80	-
Desconexión	-	-	80	20
Necrosis	-	-	40	60
Edema	-	-	80	20
Núcleos picnóticos	-	-	-	100
Polimorfos	-	-	80	20
Fibrosis	-	-	60	40
Promedio	0	5	62.5	32.5
Desviación	0	9.528	29.155	33.700
Coefficiente de variación	0	1.906	0.466	1.037

Grafica 3. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en el lote blanco y el lote tratado con el compuesto LQM 502 por 1 mes(1mg/Kg).

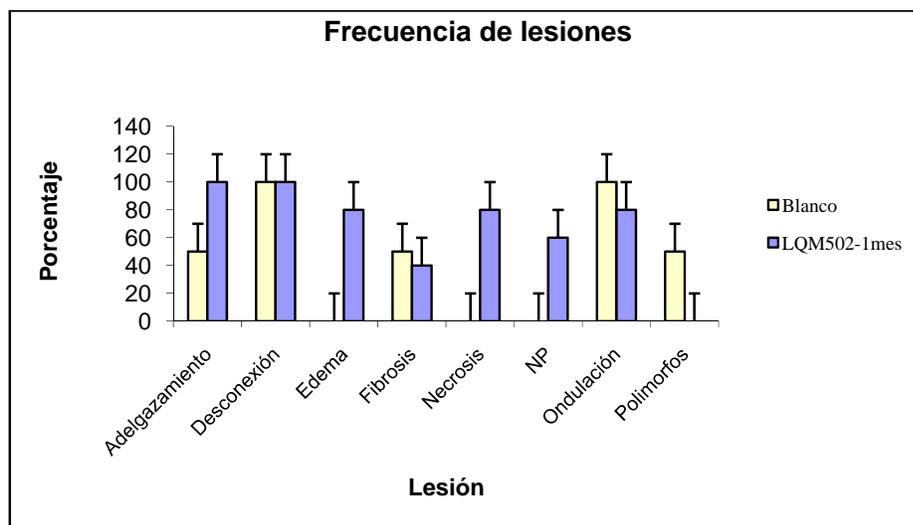
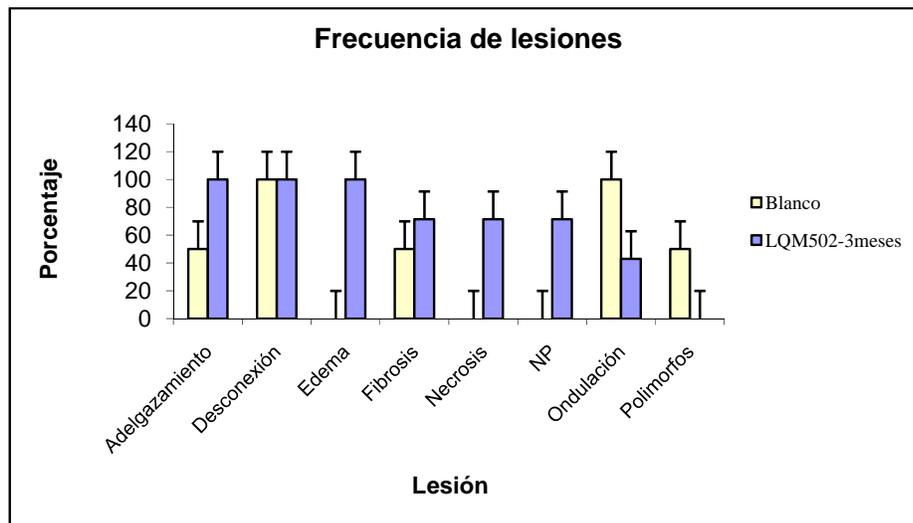


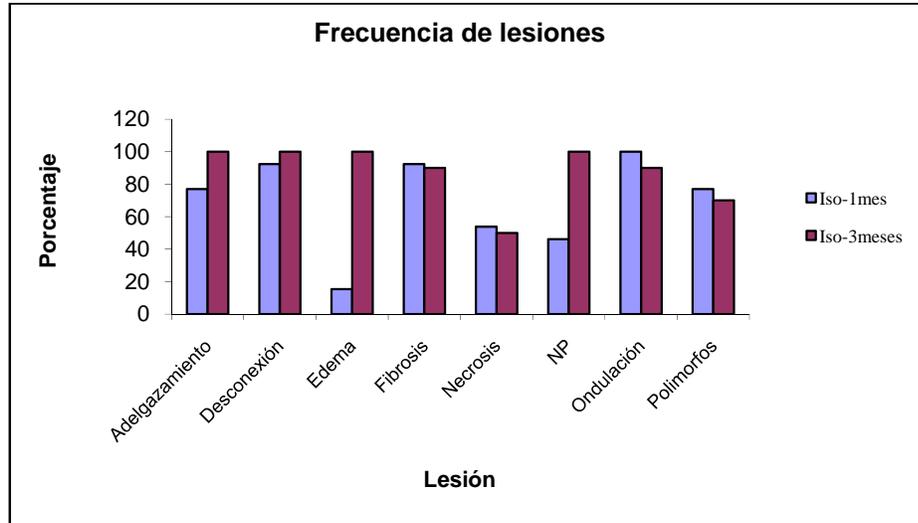
Tabla 11. Resultados que muestran la severidad de las lesiones presentes en el lote tratado con LQM502 (1mg/Kg) por tres meses, después de la administración de Isoproterenol.

Lesión	Grado de lesión (%)			
	Severa	Moderada	Leve	Nula
Ondulación	-	25	75	-
Adelgazamiento	-	25	75	-
Desconexión	-	25	-	75
Necrosis	-	-	50	50
Edema		-	50	50
Núcleos picnóticos	-	-	-	100
Polimorfos	-	-	50	50
Fibrosis	-	50	25	25
Promedio	0	15.625	40.625	43.750
Desviación	0	18.601	29.693	34.718
Coefficiente de variación	0	1.190	0.730	0.794

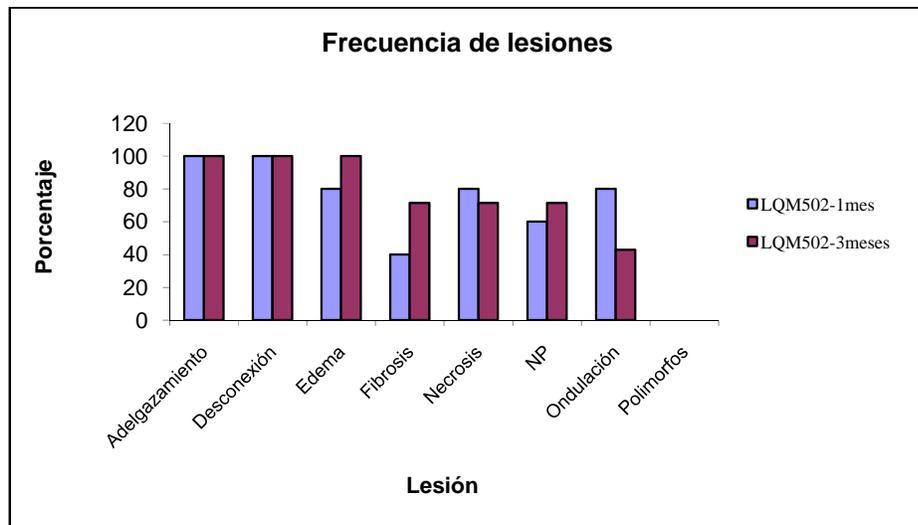
Grafica 4. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en el lote blanco y el lote tratado con el compuesto LQM 502 por 3 meses(1mg/Kg).



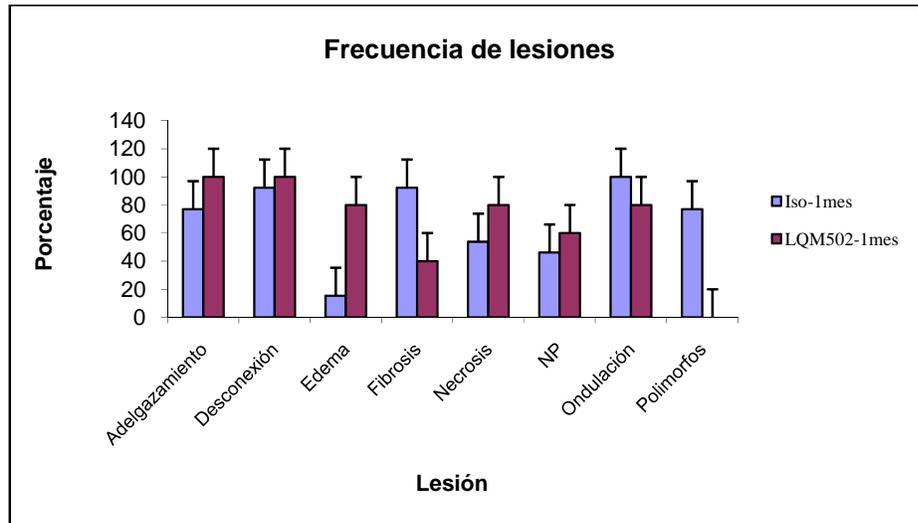
Grafica 5. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).



Grafica 6. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en los lotes tratados con el compuesto LQM502 durante 1 y 3 meses a dosis de 1 mg/ Kg, después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).



Grafica 7. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en el lote sacrificado 1 mes después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y el lote tratado con el compuesto LQM 502 por 1 mes (1mg/Kg).



Grafica 8. Comparación entre la frecuencia de lesiones características de un infarto al miocardio presentes en el lote sacrificado 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y el lote tratado con el compuesto LQM 502 por 3 meses (1mg/Kg).

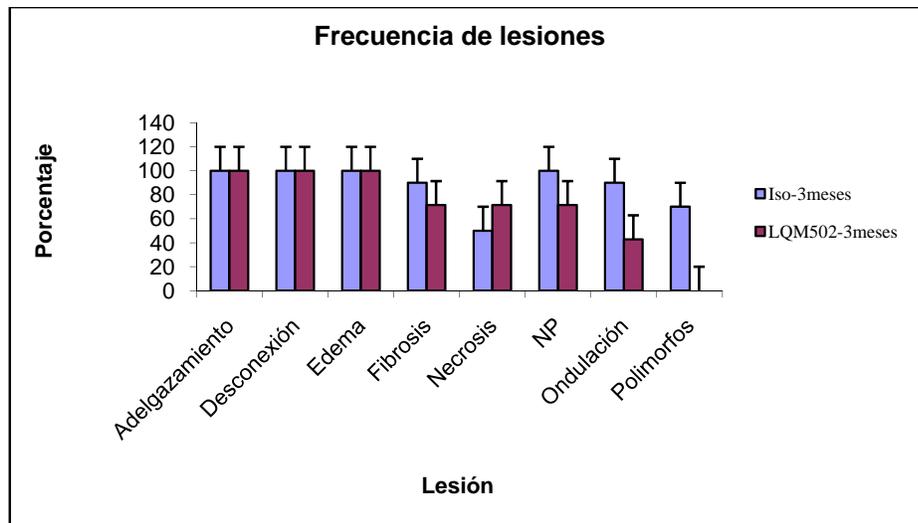
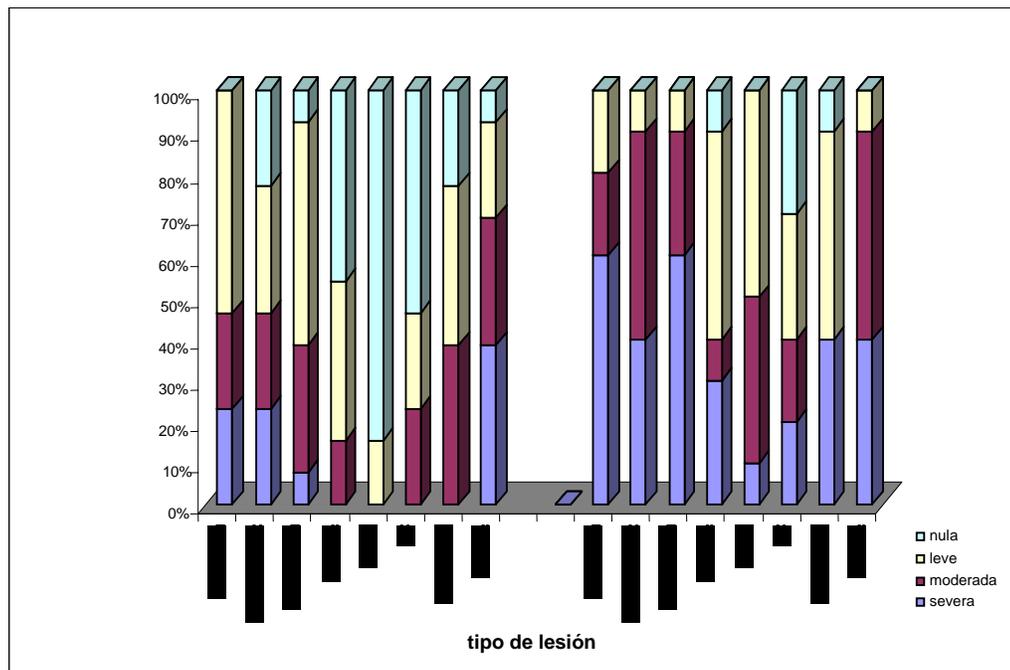


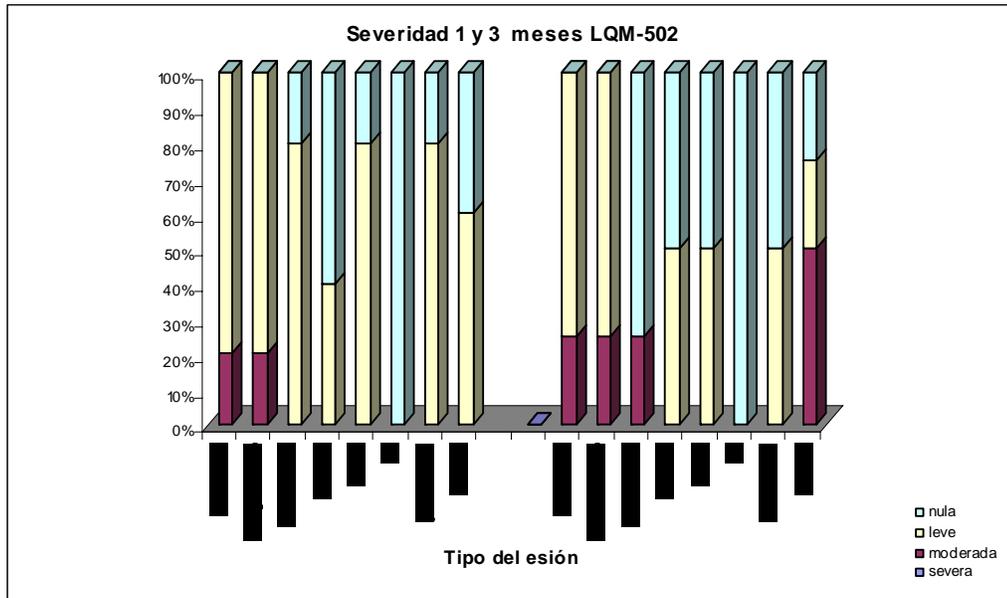
Tabla 12. Cuadro comparativo que muestra la severidad de las lesiones presentes en el lote control, los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol y los lotes tratados con LQM502 (promedios).

	Severidad de lesiones por lote (%)				
	Blanco	Isoproterenol 1 mes	Isoproterenol 3 meses	LQM502 1 mes	LQM502 3 meses
Severa	0	11.539	37.5	0	0
Moderada	31.25	23.077	27.5	5	15.625
Leve	12.5	34.616	28.75	62.5	40.625
Nula	56.25	30.769	6.25	32.5	43.75

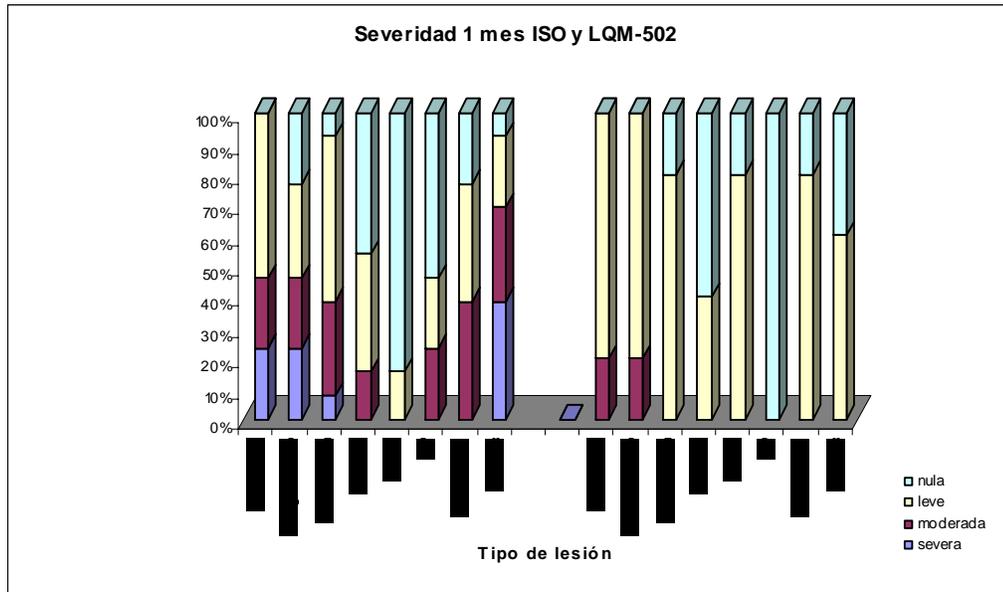
Grafica 9. Comparación entre la severidad de las lesiones reportadas para los lotes sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg).



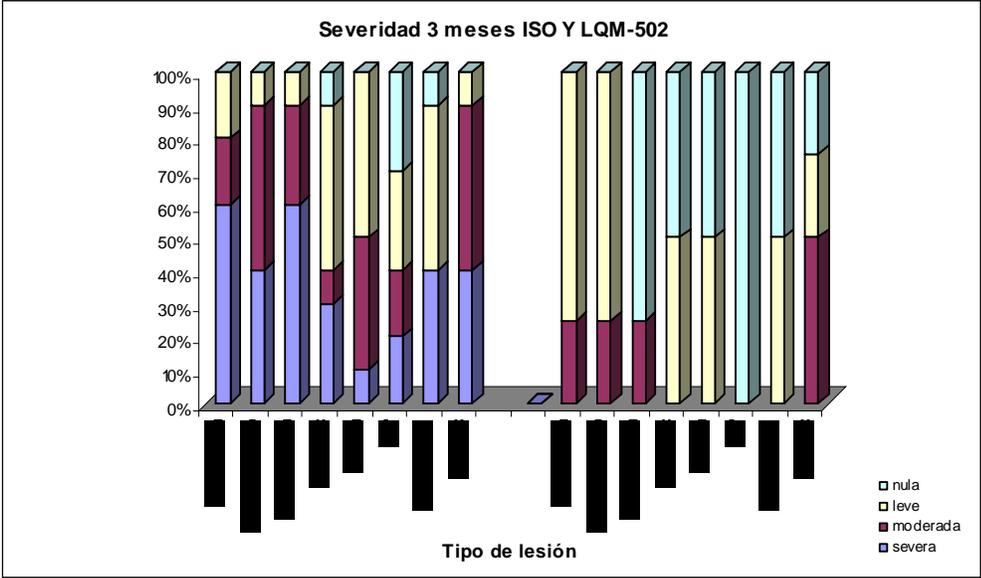
Grafica 10. Comparación entre la severidad de las lesiones reportadas para los lotes tratados con el compuesto LQM-502 por 1 y 3 meses.



Grafica 11. Comparación entre la gravedad de las lesiones reportadas para el lote sacrificado 1 mes después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y el lote tratado con LQM502 (1mg/Kg) por 1 mes.



Grafica 12. Comparación entre la gravedad de las lesiones reportadas para el lote sacrificado 3 meses después de la administración de Isoproterenol (63mg/Kg) y el lote tratado con LQM502 (1mg/Kg) por 3 meses.



## **VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

Los resultados obtenidos del estudio histológico de cortes de corazón de ratas Wistar macho que fueron sacrificados a plazos de 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol, vía intraperitoneal, en una sola dosis de 63mg/Kg. de peso; confirman que en efecto, este fármaco induce necrosis miocárdica y que es posible distinguir las tres etapas histológicas de cardiotoxicidad generadas por los simpaticomiméticos:

- Pre-infarto: ondulación y adelgazamiento celular.
- Infarto: desconexión de discos intercalares, necrosis coagulativa, edema, núcleos picnóticos, presencia de neutrófilos (proceso inflamatorio agudo).
- Post-infarto: Macrófagos, linfocitos, fibroblastos y producción de fibrina (proceso inflamatorio crónico).

En cambio en el lote blanco, en general, solo se presentan lesiones como la ondulación y el adelgazamiento celular que no son severas y que pueden ser consecuencia del desgaste normal que sufre el miocardio.

Al realizar un análisis comparativo entre los lotes a los que se les administro Isoproterenol (gráficas 1 y 2) se aprecia que la necrosis miocárdica es mas severa en el lote sacrificado tres meses después de la administración del fármaco, es decir las zonas de muerte celular son más extensas que en el lote de 1 mes, además en el lote de tres meses las lesiones son representativas de un proceso crónico o post-infarto mientras que en lote de 1 mes las lesiones corresponden al pre-infarto y al infarto, ambas indicativas de una patología aguda.

Con relación a las zonas del corazón, más afectadas en un infarto inducido por sobre estimulación simpática, la literatura reporta que son tres: el ápice del tabique interventricular, el ápice del ventrículo izquierdo y las áreas por las que corre el sistema de conducción cardiaca; lo que corroboramos en este estudio histológico, pues en todos los individuos las lesiones se concentraron en el ápice del tabique interventricular y se extendía al ápice del ventrículo izquierdo, regiones por las que se extiende el haz de His.

En cuanto a las capas histológicas más afectadas debido al incremento en la demanda fisiológica de oxígeno por parte de las células y la falta de irrigación sanguínea, en este caso son el endocardio, el subendocárdio y una tercera parte de la pared muscular. El daño en estas zonas indica que la vasoconstricción generada por la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona como mecanismo compensatorio a la diuresis y pérdida del volumen y presión sanguínea debido a la sobreexcitación ejercida por el Isoproterenol sobre el corazón, afecta a las ramas terminales de la arteria coronaria descendente anterior izquierda y genera un infarto al miocardio de tipo ateroapical subendocárdico. La muerte celular provocada por el isoproterenol es entonces consecuencia en primer lugar de la estimulación excesiva de las células cardíacas, que se hipertrofian e incrementan su demanda fisiológica de oxígeno y calcio, la entrada de este ion implica la salida de sodio. Por otra parte este fármaco, que actúa sobre los receptores  $\beta_2$  del músculo liso vascular, contribuye a que exista dilatación de las arterias y que con ello disminuya el volumen y presión sanguínea, lo anterior aunado a la salida de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  de las células cardíacas provoca diuresis; la pérdida de líquidos y electrolitos por parte del organismo estimula al sistema renina-angiotensina-aldosterona, los dos primeros péptidos potentes vasoconstrictores que restablecen el volumen sanguíneo pero que impiden la irrigación óptima del tejido cardíaco, que no puede sostener el desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno, por lo que muere por un proceso hipóxico.

Con relación a la evaluación del efecto cardioprotector del compuesto LQM-502, los resultados muestran que existe una clara diferencia entre la severidad de las lesiones presentes en el lote blanco, los sacrificados 1 y 3 meses después de la administración de Isoproterenol y los lotes que recibieron como tratamiento una dosis diaria por vía oral del compuesto LQM-502, cabe aclarar que la administración de este compuesto se realizó en el agua y que los animales tuvieron acceso a ella inmediatamente después de que fueron inyectados vía intraperitoneal con Isoproterenol y su ingestión o consumo se realizó en todos los casos en un lapso menor a una hora. Esta dosis se utilizó por que fue la que mostró un mayor efecto hipotensor en los estudios realizados en ratas normotensas e hipertensas <sup>(18,19)</sup>, y en consecuencia un mayor efecto vasodilatador.

Las diferencias pueden observarse explícitamente en las gráficas 3, 4 y 6, en las dos primeras que comparan la severidad de las lesiones entre los lotes tratados y el blanco, se puede determinar que aunque en ambos casos existe daño en el tejido, este es leve y se concentra principalmente en la ondulación y el adelgazamiento celular, es decir la lesión en el tejido corresponde al preinfarto; existen también en estos cortes pequeños focos de tejido típicamente infartado (necrosis coagulativa, núcleos picnóticos, edema y neutrófilos) y post-infartado, pero la severidad de estas lesiones es inferior a las presentadas por los lotes sin tratamiento, donde existen regiones totalmente remplazadas por tejido conectivo

La grafica 6, muestra disminución en la presencia de lesiones características del infarto en el lote tratado por tres meses, a excepción de la fibrosis que se encuentra aumentada, el incremento en la frecuencia de este parámetro en los cortes analizados creemos corresponde al hecho de que las células lesionadas durante el primer mes son reabsorbidas por células fagocíticas y sustituidas por tejido conectivo en un lapso mayor a un mes y por tanto la fibrosis es observable en mayor cantidad en el lote de tres meses, lo cual no significa que en este lote exista un daño mayor.

La comparación entre la frecuencia de las lesiones presentes en el lote sacrificado un mes después de la administración de Isoproterenol y el lote tratado en el mismo lapso de tiempo con LQM-502, refuerza lo anterior, pues muestra que la presencia de zonas con fibrosis en los individuos del lote tratado es menor, así como la presencia de células fagocíticas, sin embargo existe prácticamente el mismo nivel de desorganización celular del pre-infarto. En los lotes de tres meses se presenta la misma situación, aunado a que la frecuencia de parámetros de la fase de infarto es menor en el lote tratado.

Existe mayor claridad en los resultados al analizar la severidad de las lesiones en el tejido cardíaco, la comparación entre todos los lotes nos muestra que las lesiones más graves se presentan en el lote sacrificado tres meses después de la administración de Isoproterenol (gráfica 9), mientras que en los lotes tratados con LQM 502 las lesiones son de tipo moderadas a leves (gráficas 10, 11 y 12) en los individuos tratados por un mes 62.5% mostraron lesiones leves y ninguna severas, mientras que en los que no recibieron tratamiento, la gráfica muestra una tendencia de incremento en la gravedad de las lesiones pues 34.6% presentaron lesiones leves y 11.0% severas (gráfica 11).

En cuanto al lote tratado por tres meses se aprecia una tendencia a la disminución de la severidad del daño inducido por el Isoproterenol, pues 40.65% de los individuos presentaron lesiones de tipo leves y el 43.75% no presentaron lesiones, mientras que en el lote que no fue tratado con el compuesto LQM-502, 37.5% de los individuos presentaron lesiones severas, contra el 6.25% que no presentó lesiones (tabla12).

Es necesario destacar que en los lotes tratados con el compuesto LQM-502 no se registró la muerte de ninguno de los individuos, mientras que en los lotes que no recibieron tratamiento y a los cuales se les indujo infarto al miocardio con Isoproterenol se presentó la muerte de tres individuos pertenecientes al grupo sacrificado tres meses después de la administración del fármaco derivado de la noradrenalina.

En general en los lotes tratados con LQM 502 la desorganización celular en el tejido cardiaco es mínima, siendo las principales lesiones en todos los casos la ondulación y el adelgazamiento celular (pre-infarto) es de resaltar el hecho de que estas lesiones se presentan con mayor frecuencia en el ápice del ventrículo derecho y el septo, mientras que en los lotes solo con Isoproterenol el infarto es de tipo ateroapical izquierdo. Esto parece indicar que el fármaco actúa sobre la vasoconstricción de las ramas terminales de la arteria coronaria descendente anterior izquierda, pero que no compensa la sobreactividad del músculo cardiaco que creemos, se aprecia en los lotes tratados como el desgaste de la pared muscular del ventrículo derecho, pared que tiene un grosor inferior a la del ventrículo izquierdo.

Estudios microscópicos realizados sobre el infarto generado por Isoproterenol en cortos periodos de tiempo a dosis similares en ratas, establecen que este simpaticomimético induce daños correspondientes al preinfarto una hora después de su administración, así como alteraciones ultraestructurales que principalmente afectan a la mitocondria y que son mas evidentes tres horas después, tiempo en el cual también se registran las concentraciones máximas de enzimas marcadores de daño al tejido cardiaco (CK-MB,  $\alpha$ -HBDH, AST y la troponina I) en plasma.<sup>1, 13, 20, 24, 27</sup>

En base a lo anterior y a nuestro desarrollo experimental que contemplo la administración casi inmediata del LQM 502 (en un lapso no mayor a una hora) después de la inducción de infarto al miocardio con Isoproterenol, es decir en un tiempo inferior a la aparición de los primeros indicadores de daño cardiaco, podemos inferir que el compuesto LQM 502 actúa como cardioprotector ante el infarto al miocardio.

Nosotros consideramos que el mecanismo por el cual el LQM 502 contrarresta el daño sobre el tejido cardiaco esta relacionado con la producción de oxido nítrico, compuesto que además de poseer acción vasodilatadora es antioxidante y anticoagulante.<sup>23</sup>

Si la biotransformación del LQM 502 favorece la producción de oxido nítrico, este ultimo actuaría sobre el proceso de vasoconstricción inducido por la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y permitiría el flujo adecuado de sangre al tejido cardiaco sobreestimulado y a nivel específico, es decir propiamente sobre el miocardiocito el NO contrarrestaría el efecto dañino de radicales libres ( en este caso productos del catabolismo del Isoproterenol) que afectan la actividad mitocondrial y la producción energética de la célula al disminuir la disponibilidad de oxígeno, además de dañar la membrana mitocondrial y citoplasmática, situación que conduce a la necrosis celular.<sup>13, 20, 22, 23, 24, 27, 30</sup>

Todas estas razones explicarían el porque las lesiones correspondientes a las etapas de infarto y post –infarto en los lotes tratados son leves y solo en pequeños focos de tejido.

Nuestras consideraciones deben ser corroboradas con más estudios de investigación farmacológica básica que determinen la relación entre estructura y actividad biológica del compuesto, si presenta efectos secundarios que puedan comprometer la funcionalidad de otros órganos, así como su farmacocinética y farmacodinamia.

## **IX. CONCLUSIONES**

- El isoproterenol a dosis de 63mg/Kg de peso en ratas Wistar macho induce infarto al miocardio de tipo subendocárdico principalmente en el ápice del tabique interventricular y el ventrículo izquierdo, cuya severidad es mayor en un lapso de tres meses.
- El infarto inducido por Isoproterenol en los individuos sacrificados un mes después de la administración del fármaco se caracteriza por la ondulación y adelgazamiento celular, desconexión de discos intercalares, la presencia de neutrófilos, núcleos picnóticos, necrosis coagulativa y edema.
- En los individuos sacrificados después de tres meses de la administración de Isoproterenol, el infarto al miocardio es de tipo crónico y se caracteriza por la presencia de linfocitos y la sustitución completa del tejido cardiaco por tejido conectivo.
- El compuesto LQM 502, reduce la gravedad de las lesiones propias del infarto al miocardio a dosis de 1 mg/Kg de peso.
- En los lotes tratados con el compuesto LQM -502 las lesiones corresponden a la fase de pre-infarto: desorganización celular representada por adelgazamiento y ondulación de fibras musculares.
- En los lotes tratados no existe la sustitución completa del tejido muscular por tejido conectivo, y los parámetros de muerte celular como núcleos picnóticos, edema, presencia de células fagocíticas o fibroblastos y necrosis coagulativa es baja.
- En los lotes tratados con LQM 502 las lesiones presentes son leves en 62.5% de los individuos y en ningún caso severas, mientras que en 11% de los individuos que no recibieron tratamiento son severas y en 34.6% leves.

- En los lotes tratados por tres meses 43.75% no presentaron lesiones mientras que en los lotes que no fueron tratado con el compuesto LQM502, 37.5% de los individuos presentaron lesiones severas y el 6.25% no presentó lesiones.
- El compuesto LQM 502, tiene efecto sobre un proceso patológico de tipo agudo ya que no existen diferencias entre la severidad de las lesiones características de un infarto al miocardio entre los lotes sacrificados tratados durante uno y tres meses con el.

### **Sugerencias:**

- Debe determinarse si la dosis utilizada en este trabajo de tesis es la que reporta mejores resultados o si existe un incremento en la actividad cardioprotectora del LQM 502 al aumentar la dosis.
- Deben realizarse estudios complementarios, para confirmar que el compuesto LQM 502, tiene efecto cardioprotector ante el infarto al miocardio, mediante la determinación de marcadores de daño al tejido cardiaco como la enzima CK-MB y la proteína Troponina I, etc.,
- Debe proseguirse con los estudios de investigación farmacológica básica sobre el LQM 502 que determinen la relación entre actividad biológica y estructura química; así como la farmacocinética y farmacodinamia de este compuesto y si posee efectos secundarios que puedan comprometer la funcionalidad de otros órganos, con el objetivo de poder contar con un candidato para la obtención de una patente y por ende con un nuevo fármaco útil en la terapia contra el infarto al miocardio.

## X. REFERENCIAS

1. Chagoya, V; Hernandez, R; Lopez, F, et al.(1996).Sequential changes of energy metabolism and mitochondrial function in myocardial infarction induced by Isoproterenol in rats: a long-term and integrative study. Canada Journal Physiology-Pharmacology. Vol 75. pp 1300-1310.
2. Chandrosoma, P. (1999). Patología general. 3ª ed. El Manual Moderno. México, México. pp 378-383.
3. Ganong. (1998) Fisiología médica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. Pp. 230-235.
4. Cormack, D. (1999). Histología de Ham. 9ª ed. Oxford. México, México. pp 506-512, 524-535.
5. Florez, J. (2004). Farmacología Humana. 4ª ed. Masson. Barcelona, España. pp 648-649.
6. Geneser, F. (2002). Histología sobre bases biomoleculares. 3ª ed. Panamericana. Madrid, España. pp. 321-326.
7. Houssay, A. (2002). Fisiología humana de Houssay. El ateneo. Buenos Aires, Argentina. pp 367-377
8. Kalant, H. (2002). Farmacología medica. 6ª ed. Oxford. México, México. pp 133-193.
9. Katzung, B. (2004). Farmacología Básica y clínica. 9a ed. El manual moderno. México, México. pp 126-133.
10. Latarjet, M. (1995). Anatomía Humana. 4a Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina. Vol. II. pp 913.
11. Martínez, K y Rodríguez, S. (2004). Estudio histológico de los efectos del captopril. FES-Cuautitlán. UNAM. Cuautitlán Izcalli, Estado de México pp. 23-35.
12. Opie, L; y Gersh, B. (2002). Fármacos en Cardiología. 5º ed. McGraw-Hill. México, México. pp 3-5, 191-192, 205-209, 212-213.
13. Pinelli, A; Trivulzio,S; Et al. (2004). Isoproterenol-induced myocardial infarction in rabbits protection by Propranolol or labetolol: a proposed non-invasive procedure. European Journal of Pharmaceutical Science. Vol 23. pp. 277-285.

14. Robbins, S. (2004). Patología humana. 7ª ed. Elsevier. Madrid, España. pp 149-156.
15. Stevens, A; Lows, J y Young, B. (2003). Histopatología básica. Atlas y texto a color. 4ª ed. Elsevier. Madrid, España. pp 104-106.
16. Sweetman, S. (2005). Martindale: Guía completa de consulta Farmacoterapéutica. 2ª ed. Barcelona, España. pp 1202, 1839.
17. Tortora, G. (2002). Principios de Anatomía y Fisiología. 9ª ed. Oxford. México, México. pp 643-668, 677-694.
18. Wong, R. (2005). Determinación del efecto adverso hipotensor de los compuestos LQM-501 y LQM-502 en el modelo de rata consciente. FES-Cuautitlán. UNAM. Cuautitlán Izcalli, Estado de México. pp 23-29.
19. Zamora, J. (2004). Determinación del efecto adverso hipotensor de la serie de compuestos antineoplásicos LQM-501-LQM-505 en ratas Wistar. FES-Cuautitlán. UNAM. Cuautitlán Izcalli, Estado de México. pp70-80
20. Rajadurai, M. y Stanely, P. (2006) Preventive effect of naringin on lipid peroxides and antioxidants in isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats: Biochemical and histopathological evidences. Toxicology. pp 228, 259–268.
21. Yong Fen Qi, Yan Rong Shi , Ding Fang Bua.(2003) Changes of adrenomedullin and receptor activity modifying protein 2 (RAMP2) in myocardium and aorta in rats with isoproterenol-induced myocardial ischemia. Peptides. pp 24, 463–468.
22. Zhao, J.; Gerns H.; et. Al. (2006). Intermedin1–53 protects the heart against isoproterenol-induced ischemic injury in rats. European Journal of Pharmacology. Vol. 549. pp 117–123.
23. Kumar, K; Sathish, V y Devaki, T. (2003). Effect of arginine and lysine on mitochondrial function during isoproterenol induced myocardial infarction in rats. Nutrition Research. Vol. 23. pp. 1417–1425.
24. Padmanabhan, M y Stanely P. (2006). Preventive effect of S-allylcysteine on lipid peroxides and antioxidants in normal and isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: A histopathological study. Toxicology. Vol. 224. pp. 128–137.

25. Yin, F.; Wang, Y.; Du, J.; Li, C.; Lu, Z.; Han, C.; Zhang, Y. (2006). Noncanonical cAMP pathway and p38 MAPK mediate  $\beta$ 2-adrenergic receptor-induced IL-6 production in neonatal mouse cardiac fibroblasts. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. Vol. 40. pp. 384–393.
- 26.. Rajadurai, M y Stanely, P. (2006). Preventive effect of naringin on lipid peroxides and antioxidants in isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats:Biochemical and histopathological evidences. Toxicology Vol. 228. pp. 259–268.
27. Sabeena, K.; Anandana, R.; et. al. (2004). Effect of squalene on tissue defense system in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats Pharmacological Research. Vol. 50 pp. 231–236.
28. Kumar, K.; Sathish, V y Devaki T. (2003). Biochemical changes on the cardioprotective effect of nicorandil and amlodipine during experimental myocardial infarction in rats. Pharmacological Research. Vol. 48 pp. 565–570.
29. Rendón, D y López, L. (2001). Activation of mitochondrial oxidative phosphorylation during (+/-)-isoproterenol-induced cell injury of myocardium. Archivos de Cardiología de México. Vol. 71 Número 1/Enero-Marzo pp. 13-19.
30. Zhang, J y Qi, J. (2005). Effect of relaxin on myocardial ischemia injury induced by isoproterenol. Peptides. Vol. 26. pp. 1632–1639.
31. Gartner, L. (2002). Texto Atlas de Histología. 2ª ed. McGraw-Hill. Bogota, Colombia. pp.167.
32. Ruiz, L y Latarjet, A. (2005). Anatomía Humana. Tomo 2. 4ª ed. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. pp. 916-917.
33. Ross, M. (2005). Histología, Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 4 ed. Buenos Aires, Argentina. pp. 254-261.

## X. REFERENCIAS DE FIGURAS

- Figura 1.- [http://www.guidant.com/condition/heart/figure\\_2.html](http://www.guidant.com/condition/heart/figure_2.html)
- Figura 2.- [http://www.guidant.com/condition/heart/interact\\_1.html](http://www.guidant.com/condition/heart/interact_1.html)
- Figura 3.- [http://texasheart.org/HIC/Anatomy\\_Esp/anato\\_sp.cfm](http://texasheart.org/HIC/Anatomy_Esp/anato_sp.cfm)
- Figura 4.- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/18081.htm>
- Figura 5, 6 y 7.- Ponzio, R.; *Altas Fotográfico de Histología humana.*
- Figura 8.- [http://omega.ilce.edu.mx:300/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec\\_7.html](http://omega.ilce.edu.mx:300/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_7.html)
- Figura 9.- Opie, L; y Gersh, B. (2002). *Fármacos en cardiología.* 5º Ed. McGraw-Hill. México, México. pp 3-5, 191-192, 205-209, 212-213.
- Figura 10.- [http://www.puc.cl/sw\\_educ/neurociencias/html/145.html](http://www.puc.cl/sw_educ/neurociencias/html/145.html)
- Figura 11.- [http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy\\_Esp/cond\\_sp.cfm](http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy_Esp/cond_sp.cfm)
- Figura 12.- Ross, M. (2005). *Histología, Texto y Atlas color con Biología celular y molecular.* 4 ed. Buenos Aires. Argentina. pp. 254-261.
- Figura 13, 14.- [http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/143/htm/sec\\_5.htm](http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/143/htm/sec_5.htm)
- Figura 15.- Gartner, L. (2002). *Texto Atlas de Histología.* 2ª ed. McGraw-Hill. Colombia. pp.167.
- Figura 16.- [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/17004.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/17004.htm)
- Figura 17 y 18.- M. Rajadurai, P. Stanely Mainzen Prince
- Figura 19.- Sweetman, S. (2005). *Martindal: Guía completa de consulta Farmacoterapéutica* 2ª Ed. Barcelona, España. pp1202, 1839.
- Figura 20 y 21.- Opie, L; y Gersh, B. (2002). *Fármacos en cardiología.* 5º Ed. McGraw-Hill. México, México. pp 3-5, 191-192, 205-209, 212-213.
- Figura 23 y 24- Zamora, J. (2004). *Determinación del efecto adverso hipotensor de la serie de compuestos antineoplásicos LQM-501-LQM-505 es ratas Wistar.* FES-Cuautitlán. UNAM. Pp70-80.