



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE
LOS COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS (LQM 352),
TIOMORFOLÍNICOS (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343,
353), PIPERIDÍNICOS (LQM 336, 344, 345) Y DE COBRE
(LQM 401) EN RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :

GUADALUPE DÍAZ GARCÍA
NOEMI TLAPALAMATL GARCÍA

ASESORA: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS GENERALES

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar por el apoyo en este trabajo, por su comprensión, interés, confianza, por inculcarnos disciplina, orden y sobre todo por enseñarnos que siempre necesitamos avanzar un poco más, que podemos hacerlo solas, pero la mayoría de las veces necesitamos de una guía, de alguien que nos enseñe a descubrir y a valorar los secretos de sabiduría que encierra la vida. Por esto y mucho más, nuestro más profundo agradecimiento.

Al Dr. Enrique R. Angeles Anguiano porque ha sido una gran satisfacción trabajar con usted, por permitirnos en algún momento ser parte de su equipo de trabajo, por fomentar en nosotras la disciplina y la investigación. Gracias por sus conocimientos a lo largo de la carrera y por su empeño en lograr que nosotros como alumnos llevemos muy en alto el nombre de la UNAM.

A nuestro jurado y suplentes por el tiempo que siempre nos brindaron. Gracias por sus valiosos comentarios que nos sirvieron de enriquecimiento para este trabajo y porque sin su colaboración no sería posible la finalización del mismo.

Al Dr. Roberto Díaz Torres por sus palabras de aliento para la continuación de este trabajo, por su interés, su empeño y dedicación hacia los alumnos.

Gracias a la máxima casa de estudios la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarnos todos sus conocimientos, es un verdadero orgullo ser universitario. Porque en cada salón, en cada pasillo y en cada rincón de nuestra Facultad, esta impregnada de conocimientos, de nuestros mejores momentos, triunfos, fracasos, tristezas y alegrías, es el lugar donde conocimos nuestras verdaderas debilidades y fortalezas. Gracias a cada maestro que compartió sus conocimientos con nosotras, gracias a cada persona que influyó y enriqueció nuestro aprendizaje, gracias por compartir con nosotras este maravilloso lugar llamado FESC.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (GAPA-UNAM) por el apoyo a los proyectos PAPIME (Clave: EN201004), proyecto PAPIIT (Clave: IN-207005-3) y la Cátedra (IN-I-17) FES CUAUTITLÁN.

Guadalupe Díaz García y Noemí Tapalamatl García

Este trabajo se presentó en el XXXI Congreso Nacional de Farmacología en Abril del 28 al 30 de 2008, con el título “EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE LOS COMPUESTOS MORFOLÍNICOS (LQM 352), TIOMORFOLÍNICOS (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343, 353), PIPERIDÍNICOS (LQM 336, 344, 345) Y DE COBRE (LQM 401) EN RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA”.

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque tú que en silencio me has acompañado a lo largo de mi vida y sin pedirme nada a cambio, hoy me regalas la alegría de ver realizado uno de mis sueños, guarda mi corazón cerca de ti y guíame día a día en el camino que lleva hacia ti señor. Gracias por permitirme ver culminado este proyecto.

A mis padres les agradezco porque han sabido guiar mis pasos hacia el conocimiento y me han enseñado a superarme y ser mejor cada día en todos los aspectos de mi vida. Para ellos que la principal satisfacción ha sido verme feliz, autosuficiente y con éxito; porque mis ideales, esfuerzos y logros también son suyos e inspirados en ustedes, no tengo con que pagarles todo su apoyo y amor que me han brindado... Los amo!.

A mis hermanos Mauricio y Gerardo por su cariño, confianza, ejemplo y paciencia. Deseo que este triunfo los motive a ser mejor en todo proyecto que se propongan a lo largo de su vida.

A mis familiares, gracias por el apoyo y las palabras de aliento que me han permitido llegar hasta donde estoy, gracias por todo el afecto recibido.

A mis amigos de la FESC (María, Dorita, Noemi, Gazelem, Lore, Emerson, Annia, Pablo y Daniel's) con los cuales emprendí esta magnífica experiencia, gracias por los momentos alegres y por compartir conocimientos y vivencias a lo largo de estos años.

A Rebeca porque a pesar de no vernos tan seguido seguimos siendo amigas desde hace muchos años, gracias por regalarme un poco de tu tiempo, por esas platicas sin fin, por hacer que los problemas compartidos sean menos y por el apoyo moral y emocional. Te quiero!

Guadalupe Díaz García

Agradecimientos:

A Dios porque siempre he encontrado en ti el consuelo y la fortaleza para seguir adelante, por darme el regalo más maravilloso que puedo tener “mi familia”, te agradezco infinitamente por tenerlos a ellos, llenando de dicha y amor cada día de mi vida. Gracias por permitirme vivir la alegría de terminar con esta faceta de mi vida, que a pesar de los miles obstáculos y de los días difíciles me has permitido caminar a tu lado para no desfallecer.

A mi familia “Tlapalamatl García” quienes jamás encontraré la forma de agradecerles el cariño, comprensión y apoyo brindados en mis derrotas y logros obtenidos, haciendo de éste, un triunfo más suyo que mío, por la forma en que lo hemos compartido y sólo espero que comprendan que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos e inspirados en ustedes, son en mi vida toda mi felicidad, porque sin ustedes yo no sería lo que soy.

A el hombre quien más admiro en la vida y es el ejemplo más fiel de lucha, sacrificio, constancia y dedicación, gracias por tus sabios consejos que me han orientado por el camino recto de la vida, por enseñarme que cuando nos derrotan no es el fin del mundo sino más bien una lección más de vida, es maravilloso saber que ese hombre es mi Papá, de tus palabras sigo y seguiré aprendiendo. Gracias por cultivar en mí los mejores valores por apoyarme siempre y en cada momento de mi vida. Por enseñarme que la vida es más fácil cuando todos trabajamos juntos “en equipo”. *Te quiero Papá.*

A mi Mamá quien es la mujer más linda, tierna y dulce, eres inigualable e irremplazable, gracias por todos tus cuidados, cariño, comprensión, por todos tus desvelos y por tu gran amor, gracias por hacerme sonreír, por aligerar mi dolor aun cuando el tuyo es mayor, créeme que a veces basta con un beso o un abrazo tuyo para encontrarle nuevamente significado a mi vida, gracias por ser mi amiga, mi confidente, mi guía, sin tu fortaleza y protección la vida sería más difícil. *Te quiero Mamá.*

A mis hermanos Javier, Edgar y Raúl, por todas aquellas palabras de aliento, de enseñanza y de afecto, por sus consejos y por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida y mi travesía escolar, porque siempre tuvieron el tiempo y la dedicación para escucharme y ayudarme. Es un verdadero orgullo ser su hermana, son un ejemplo de vida y superación. He llegado a comprender gracias a ustedes, que no hay soluciones fáciles para problemas difíciles, que hay que luchar por lo que queremos y que éste, es apenas el comienzo de una vida. Gracias por preocuparse, cuidarme y sobre todo quererme. *Los quiero mucho.*

A Mamá Luz y Mamá Lupita mis dos angelitos aunque ya no estén aquí, están a mi lado cuidándome y protegiéndome, sé que nuestra separación ha sido muy dolorosa pero su amor me ha dado mucha fortaleza para seguir adelante, tengo la firme esperanza de algún día volvernos a ver, las llevo siempre presentes en cada una de mis oraciones, mis pensamientos, en cada alegría y en cada tristeza, pero sobre todo las llevo siempre en mi corazón. *Nunca dejare de amarlas.*

A mis cuñadas Ana y Nelly les agradezco mucho su confianza, cariño, apoyo y presencia en aquellos momentos difíciles, saben que siempre contarán conmigo en las buenas y en las malas, como yo se que cuento con ustedes. Son ya parte de mi familia y eso es un verdadero orgullo. *Las quiero mucho.*

Gracias también a todos mis padrinos, tíos, primos y sobrinos quien siempre me han demostrado su cariño y nunca les ha faltado una palabra de aliento, por creer en mí y siempre brindarme su apoyo y protección, gracias por todos aquellos momentos inolvidables.

A mis amigos Guadalupe, Dorita, Gazelem y Maria su compañía a lo largo de la carrera ha hecho está muy placentera, a su lado he compartido los mejores y más divertidos momentos, gracias por ese compromiso que hemos adquirido, por su apoyo, sus consejos, su preocupación y por su confianza. Por nunca dejarme sola y enseñarme que cuando volteamos hacia atrás solo es para no cometer los mismos errores, que cada momento es irrepetible y por eso debemos vivirlo al máximo. Gracias por brindarme su amistad incondicional. Los quiero mucho y saben que son parte ya de mi familia.

A Luís gracias por la gran lección de vida que me has dado, por enseñarme que cuando nos caemos es para volver a levantarnos que los problemas es mejor solucionarlos juntos y apoyándonos de las personas que queremos, por hacerme entender que la mejor manera de hacerlo es siempre sonriéndole a la vida, porque no hay problemas grandes, si no actitudes pequeñas. A tu lado he sido capaz de enfrentar mis miedos y debilidades, gracias por hacer de mí una mejor persona, por tu comprensión, cariño y por tu amor. Te quiero y siempre tendrás un lugar especial en mi corazón.

A Annia, Emerson, Lore, Daniels, Cuate, Rogelio, Bonaice y todas aquellas personas que me brindaron su apoyo a lo largo de la carrera, gracias por todas esas platicas, consejos, por tantas risas inolvidables y que hicieron cada una de las clases y sesiones de laboratorio más amenas. Gracias a Barbara, Laura, Ivan, Leo, Orianna, Omar y Rubén, por su paciencia, comprensión, les estoy infinitamente agradecida por compartir conmigo todas sus enseñanzas y hacerme participe de su equipo de trabajo.

Noemí Tapalamatl García

ÍNDICE	i
Índice de figuras, tablas y gráficas.....	iv
Lista de abreviaturas.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	1
1. ANTECEDENTES	
1.1 Diseño, síntesis y desarrollo de nuevos fármacos.....	4
1.2 Etapas del desarrollo de un fármaco.....	5
1.3 Diseño racional.....	7
1.4 Diseño Asistido por computadora.....	7
1.5 Costo de la innovación.....	8
1.6 Futuro de la Investigación y Desarrollo de nuevos Fármacos.....	9
2. SISTEMA CARDIOVASCULAR	
2.1 Fisiología del Sistema Cardiovascular.....	12
2.2 Anatomía del Sistema Cardiovascular.....	12
2.2.1 Corazón.....	12
2.2.2 Vasos Sanguíneos.....	14
2.2.3 Arterias.....	15
2.2.4 Arteriolas.....	17
2.2.5 Capilares.....	18
2.2.6 Venas.....	18
2.2.7 Vénulas.....	20
2.3 Ciclo Cardíaco.....	21
2.3.1 Sístole Auricular.....	21
2.3.2 Sístole Ventricular.....	22
2.3.3 Diástole Cardíaca.....	23
2.3.4 Regulación del Ciclo Cardíaco.....	23
2.4 Presión Arterial.....	25
2.4.1 Flujo, Presión y Resistencia.....	25
2.5 Mecanismos Reguladores de la Presión Arterial.....	26
2.5.1 Regulación local.....	26
2.5.2 Sustancias secretadas por el endotelio.....	26
2.5.3 Regulación hormonohumoral.....	27
2.5.3.1 Sistema renina angiotensina (SRA).....	27
2.5.4 Regulación sistémica por el Sistema Nervioso.....	29
2.6 Medición de la Presión Arterial	
2.6.1 Pulso Arterial.....	29
2.6.2 Determinación de la Presión Arterial no Invasiva.....	30
3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	
3.1 Definición.....	33
3.2 Clasificación.....	33
3.3 Etiología.....	35
3.4 Epidemiología.....	35
3.5 Incidencia.....	36

3.6	Mortalidad.....	36
3.7	Asociación de la Hipertensión Arterial con otros factores de Riego Cardiovasculares	
3.7.1	Factores de Riesgo Cardiovasculares.....	37
3.7.1.1	Actividad Física.....	37
3.7.1.2	Alcohol.....	37
3.7.1.3	Diabetes, Hiperinsulinemia e Hiperglucemia.....	38
3.7.1.4	Edad y Sexo.....	38
3.7.1.5	Enfermedad Cardiovascular Preexistente.....	38
3.7.1.6	Herencia.....	38
3.7.1.7	Lípidos y Proteínas.....	39
3.7.1.8	Obesidad.....	39
3.7.1.9	Origen Étnico.....	39
3.7.1.10	Tabaquismo.....	39
3.8	Consecuencias.....	40
4.	TRATAMIENTO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	
4.1	Tratamiento Farmacológico.....	43
4.1.1	Fármacos Diuréticos.....	45
4.1.1.1	Mecanismo de acción.....	46
4.1.1.2	Eficacia Antihipertensiva.....	47
4.1.2	Bloqueadores β -adrenérgicos.....	47
4.1.2.1	Mecanismo de acción.....	47
4.1.2.2	Eficacia Antihipertensiva.....	48
4.1.3	Bloqueadores α -adrenérgicos.....	48
4.1.3.1	Mecanismo de acción.....	49
4.1.3.2	Eficacia Antihipertensiva.....	50
4.1.4	Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA).....	50
4.1.4.1	Mecanismo de acción.....	50
4.1.4.2	Eficacia Antihipertensiva.....	51
4.1.5	Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II.....	52
4.1.6	Antagonistas de Calcio.....	52
4.1.6.1	Mecanismo de acción.....	52
4.1.6.2	Eficacia Antihipertensiva.....	54
4.1.7	Hipotensores de Acción Central.....	54
4.1.8	Vasodilatadores periféricos.....	55
4.2	Reacciones Adversas de los fármacos antihipertensivos.....	55
5.	COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS, TIOMORFOLÍNICOS, PIPERIDINICOS Y DE COBRE.....	58
6.	JUSTIFICACIÓN.....	63
7.	OBJETIVO GENERAL.....	64
7.1	Objetivos particulares.....	64
8.	HIPÓTESIS.....	65

9. DESARROLLO EXPERIMENTAL

9.1	Material biológico.....	67
9.2.	Equipo.....	67
9.3	Reactivos.....	67
9.4	Método de evaluación para determinar la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en Rata Hipertensa Espontánea.....	68
9.5	Técnica de obtención de las presiones arteriales sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca con apoyo del equipo SPAM.....	68
9.6	Método para la administración por vía oral de los compuestos a valorar.....	69
9.7	Diagrama de flujo del Método de evaluación para determinar la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en Rata Hipertensa Espontánea.....	70
10.	RESULTADOS.....	71
11.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	88
12.	CONCLUSIONES.....	95
13.	REFERENCIAS.....	97
14.	ANEXO.....	101
	Anexo I.....	101
	Anexo II.....	103

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICAS**FIGURAS**

	Pág.
1. Etapas en el desarrollo de un fármaco.....	6
2. Esquema del corazón.....	14
3. Esquema del sistema arterial.....	17
4. Esquema del sistema venoso.....	20
5. Anatomía de los vasos sanguíneos.....	21
6. Esquema de Sístole Auricular.....	22
7. Esquema de Sístole Ventricular.....	22
8. Esquema de Diástole Cardíaca.....	23
9. Esquema del Ciclo Cardíaco.....	24
10. Esquema del Sistema Renina- Angiotensina Aldosterona.....	28
11. Esquema de la Hiperactividad Simpática e Hipertensión Arterial.....	28
12. Esquema de la Hipertensión Arterial e Hiperactividad del Sistema Renina- Aldosterona.....	29
13. Esquema de la determinación de la Presión Arterial no invasiva.....	31
14. Esquema de la afectación vascular en la génesis de la Hipertensión Arterial.....	40
15. Esquema de los principales mecanismos de acción de los medicamentos antihipertensores.....	44
16. Esquema de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonista del receptor angiotensínico.....	51
17. Esquema de los fármacos antagonistas de Calcio.....	53
18. Esquema de la división de la molécula de la Changrolina.....	58
19. Esquema de la Reacción Química de síntesis de la serie de compuestos dimorfolínicos, tiomorfolínicos, piperidinicos y de cobre.....	59

TABLAS

1. Clasificación por nivel de la Hipertensión Arterial.....	34
2. Clasificación de los fármacos antihipertensores por su mecanismo principal de acción.....	44
3. Diuréticos utilizados en el tratamiento de la Hipertensión Arterial.....	46

4.	Clasificación de los antagonistas α -adrenérgicos en función del tipo de bloqueo.....	49
5.	Clasificación de los diferentes fármacos antihipertensivos.....	55
6.	Reacciones Adversas más comunes de los diferentes Fármacos Antihipertensores.....	56
7.	Estructura química y nombre de la serie de compuestos dimorfolínicos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal.....	60
8.	Estructura química y nombre de la serie de compuestos tiomorfolínicos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal.....	61
9.	Estructura química y nombre de la serie de compuestos piperidínicos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal.....	62
10.	Material de laboratorio.....	67
11.	Serie de compuestos LQM a evaluar.....	68
12.	Eficacia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y de Cobre en la Presión Sistólica a dosis de 1mg/Kg.....	85
13.	Eficacia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y de Cobre en la Presión Diastólica a dosis de 1mg/Kg.....	86
14.	Eficacia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y de Cobre en la Frecuencia Cardiaca (dosis 1mg/Kg).....	87

GRÁFICAS

1.	Curva tiempo-efecto del compuesto LQM 324.....	72
2.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 328.....	73
3.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 329.....	74
4.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 336.....	75
5.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 337.....	76
6.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 341.....	77
7.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 343.....	78
8.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 344.....	79
9.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 345.....	80
10.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 352.....	81
11.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 353.....	82
12.	Curva tiempo -efecto del compuesto LQM 401.....	83
13.	Curva tiempo -efecto del Captopril.....	84

14.	% de Efecto de la Serie de Compuestos LQM sobre la Presión Arterial Sistólica.....	85
15.	% de Efecto de la Serie de Compuestos LQM sobre la Presión Arterial Diastólica.....	86
16.	% de Efecto de la Serie de Compuestos LQM sobre la Frecuencia Cardíaca.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS

ACV	Accidente Cerebrovascular
AMPc	Adenosin Monofosfato Cíclico
ATP	Adenosina de Trifosfato
AT₁	Receptores específicos de Angiotensina tipo 2
AT₂	Receptores específicos de Angiotensina tipo 2
AV	Auriculoventricular
BT	Biotecnología
Ca²⁺	Calcio
CADD	Computer Assisted Drug Desing
CI	Cardiopatía Isquémica
DOPA	Enzima Dopamina Descarboxilasa
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ENSA	Encuesta Nacional de Salud
ECG	Electrocardiograma
FC	Frecuencia Cardiaca
GC	Gasto Cardiaco
GFR	Velocidad de Filtración Glomerular
F	Fisher
FD	Función Diastólica
FS	Función Sistólica
g	gramos
HA	Hipertensión Arterial
Ha	Hipótesis alterna
HCl	Ácido Clorhídrico
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda

Ho	Hipótesis nula
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMA	Infarto Agudo al Miocardio
IVI	Insuficiencia Vascul ar Izquierda
K+	Potasio
Kg	Kilogramos
L	Litros
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LQM	Siglas utilizadas para los compuestos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
mg	miligramos
ml	mililitros
mmHg	milímetros de Mercurio
MLV	Músculo Liso Vascul ar
MVZ	Medico Veterinario Zootecnista
n	Número de experimentos
N	Concentración Normal
NO	Oxido Nítrico
NQE	Nueva Entidad Química
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PC	Procesador de Computadora
PGI 2	Prostaglandinas tipo 2
pO₂	Presión Parcial de Oxígeno

pCO₂	Presión Parcial de Dióxido de Carbono
RP	Resistencia Periférica
RPT	Resistencia Periférica Tisular
RVP	Resistencia Vasculat Periférica
SHR	Rata Hipertensa Espontánea
SNC	Sistema Nervioso Central
SRA	Sistema Renina Angiotensina
VI	Ventrículo Izquierdo
VS	Volumen Sistólico

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial o presión sanguínea anormalmente alta, es la enfermedad más común del corazón y vasos sanguíneos. Aunque a veces ha sido considerada una enfermedad asintomática o un parámetro físico, no tiene un consenso universal en cuanto a su definición, cada vez es más generalizada la aceptación de un criterio de 120/80 mmHg de presión sanguínea como normal y deseable en adultos sanos. Por lo común se considera que los valores 140/90 mmHg constituyen el umbral de la hipertensión y otros más altos, en especial los mayores de 160/95 mmHg, se clasifican como correspondientes a hipertensión riesgosa. (4,11, 21)

En el 90% de los casos la causa es desconocida por lo cual se le ha denominado hipertensión arterial esencial, con una fuerte influencia hereditaria. En 5 a 10% de los casos existe una causa directamente responsable de la elevación de las cifras tensionales y a esta forma de hipertensión se le denomina hipertensión arterial secundaria. La hipertensión arterial ocasiona daño a diversos órganos y el grado de éste y el tiempo requerido para que aparezcan se relacionan directamente con el grado de hipertensión arterial. (8, 11, 13)

Las estadísticas indican que ataca a uno de cada cinco adultos, en algunos países. En México existen cerca de 18 millones de personas hipertensas, de las cuales un 61% ignora que padecen esta enfermedad. Y solo un 3% sigue un tratamiento de control. Las consecuencias médicas de no tratarla, consideradas en términos de tasas de mortalidad y morbilidad, se manifiestan dando lugar a un riesgo tres veces superior de padecer enfermedad coronaria, fallos cardíacos y accidentes cardiovasculares en general. Así pues, lo que se pretende mejorar con el empleo de los agentes antihipertensores es la disminución de la probabilidad de padecer estos riesgos. (3, 4, 7, 15)

En nuestro país las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de fallecimientos (próximas al 50% de todas las causas de muerte), los principales factores de riesgo relacionados son las modificaciones de estilos de vida insanos que conducen a la obesidad, moderación en la ingesta de sodio y alcohol, tabaquismo e hipertensión, se presentan como una necesidad terapéutica de primer orden. (8, 13, 15)

Debido a la importancia que presenta la hipertensión por el alto índice de mortalidad y morbilidad en la población mexicana, el Laboratorio de Farmacología del Miocardio en

colaboración con el Laboratorio de Química Medicinal ubicados en el Edificio de Posgrado FES–Cuautitlán, bajo la coordinación de la Dra. en C. Luisa Martínez Aguilar y el Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano, han planteado diversas estrategias para obtener nuevos compuestos capaces de ofrecer mayor número de efectos benéficos, con lo que han desarrollado técnicas basadas en el diseño de nuevos fármacos asistidos por computadora pretendiendo su síntesis y evaluación biológica para la obtención de una serie de nuevos compuestos orgánicos, derivados de morfolina, tiomorfolina, piperidina y cobre, con características antihipertensivas.

Este trabajo esencialmente reporta los estudios sobre la evaluación farmacológica antihipertensiva, en una especie de rata que generalmente es hipertensa.

ANTECEDENTES

1. ANTECEDENTES

1.1 DISEÑO, SÍNTESIS Y DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

Los fármacos pueden ser considerados como el descubrimiento más importante del siglo XX, el arsenal terapéutico del que actualmente dispone la humanidad se ha desarrollado a partir de un pequeño número de prototipos, que en química farmacéutica se denominan “cabezas de serie”. La historia del descubrimiento de los fármacos se encuentra íntimamente relacionada con el desarrollo de las ciencias experimentales, en general y de la química orgánica. Con el desarrollo de métodos de síntesis, la aparición de técnicas instrumentales que han originado métodos de análisis más eficaces, la aplicación de la informática, así como el desarrollo de la biología molecular, se ha podido conocer la estructura de los receptores o se tienen una idea aproximada de los mismos y en muchos casos, se ha establecido la relación entre la estructura química de un fármaco y su acción biológica. (2, 8, 9, 36)

La vida de un nuevo fármaco pasa por varias fases que, en general, se pueden considerar bien definidas. La mayor dificultad radica normalmente en delimitar la frontera que separa la fase de “investigación” de la de “desarrollo”. (2, 7)

Se inicia con el “descubrimiento” (o investigación) de una nueva entidad química (NEQ). Actualmente en la obtención y el diseño de NEQ se utilizan múltiples métodos, desde los más clásicos (por ejemplo, el cribado) que permitirán conocer la actividad de los productos naturales o sintéticos hasta las más modernas técnicas de química combinatorial y biotecnología (BT), para llegar a un concepto nuevo la terapia génica, todavía en sus primeras fases de desarrollo. (7)

Hoy en día se obtienen muchas NEQ mediante técnicas conducentes a obtener un compuesto “cabeza de serie” que presente cierta actividad biológica y del que se producirán múltiples análogos mediante modificaciones en su estructura química. A estos compuestos se les somete a pruebas “in vitro” que presenten el perfil actividad/toxicidad más favorable. A partir de este momento termina la fase de “investigación” de la NEQ y se pasa a la fase de “desarrollo”. Esta se inicia con nuevas pruebas de experimentación animal (farmacocinética, farmacodinamia, toxicología) que permitan conocer el compuesto en mayor profundidad y en última instancia someter los datos a la autoridad sanitaria pertinente con objeto de solicitar el inicio de los Ensayos Clínicos en esta fase, además de

los ensayos en seres humanos se realizarán estudios a largo plazo de toxicología animal, formulación galénica, producción industrial, etc. ^(5, 7)

Los avances en este sector de la bioorgánica, junto con los extraordinarios progresos de la fisiología, la bioquímica, la medicina y las técnicas de computación han promovido una revolución en el ámbito del diseño y producción de fármacos. ^(2,7)

En el diseño de fármacos los compuestos naturales han sido una de las grandes fuentes de fármacos prototipos. La época del desarrollo de programas de ensayos farmacológicos sistemáticos con productos sintéticos fue inaugurada por el químico alemán Paul Erlich (1845–1915), uno de los pioneros de la quimioterapia contemporánea. ^(2, 5, 7)

1. 2 ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN FÁRMACO

La investigación de fármacos nuevos, eficaces y seguros se ha convertido en un proceso cada vez más complicado y costoso. Esto es así a causa del creciente conocimiento de los peligros potenciales engendrados en el cuerpo por agentes externos. Es necesario demostrar que un fármaco no tiene efectos nocivos sobre la salud a corto ni a largo plazo o que no dejará una huella sobre el material genético que afecte a la descendencia. Es necesario probar que un fármaco desempeñará el papel farmacológico para el que se ha creado. ^(5, 13)

En la figura 1 se indican algunas de las etapas más representativas del desarrollo de un fármaco. Dado la enorme inversión económica y de tiempo que se requiere para alcanzar la fase de comercialización es fácil comprender la importancia de las etapas iniciales (identificación y optimización de un “cabeza de serie o hit”) en el conjunto del proceso. Otro aspecto a destacar del mismo es que puede quedar interrumpido o requerir la vuelta a una etapa anterior, si las propiedades de la molécula en desarrollo no son las adecuadas. ⁽⁸⁾

En la mejora de los fármacos ya existentes, el objetivo de su estrategia suele ser la obtención de nuevos fármacos por modificación estructural más o menos profunda de los fármacos ya conocidos. La finalidad es la de mejorar tanto el perfil terapéutico o toxicológico como las propiedades fisicoquímicas del fármaco, de modo que resulten adecuadas para formulaciones galénicas del medicamento o que representen una mejora de sus características organolépticas. ⁽⁸⁾

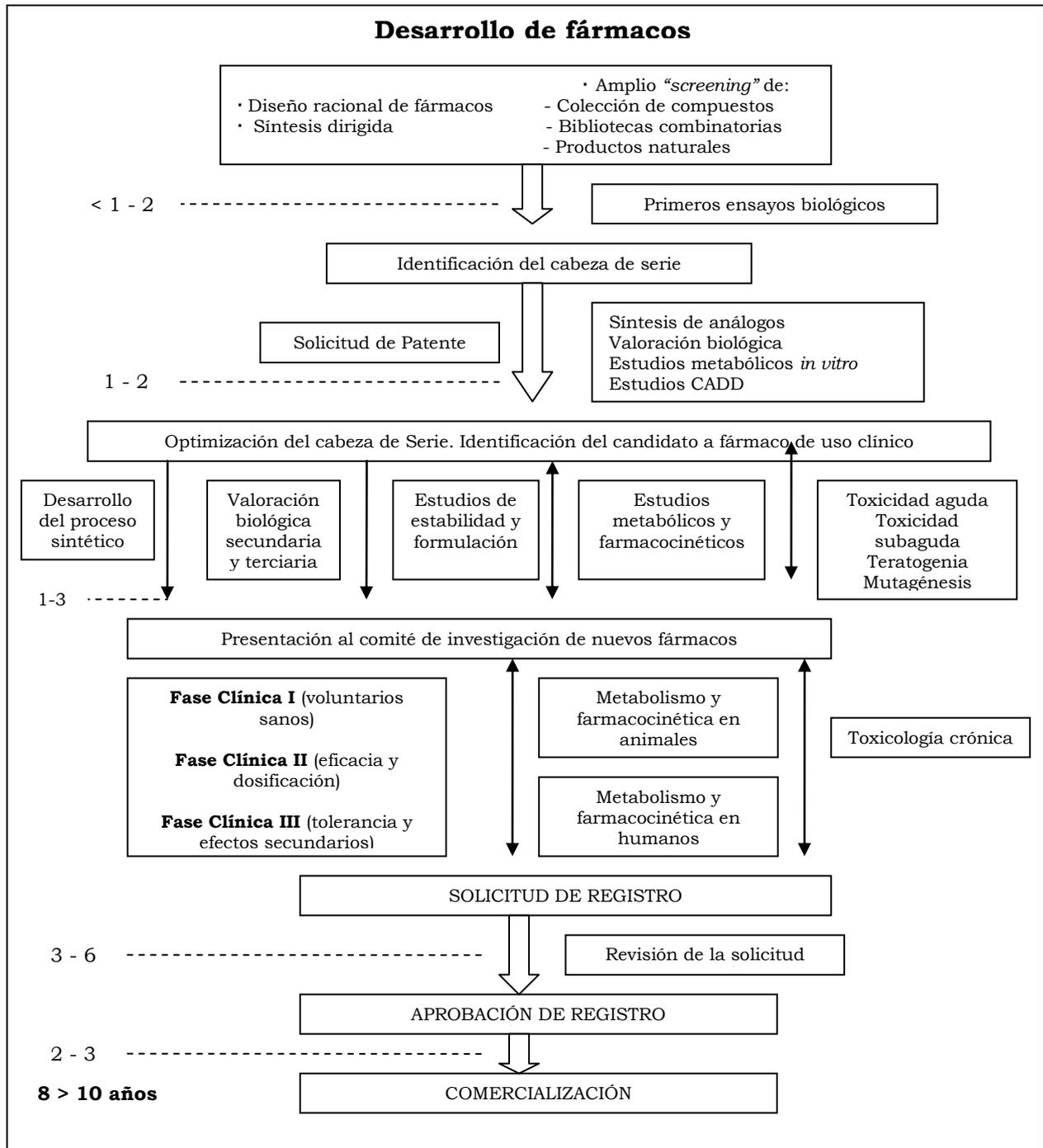


Fig. 1 Etapas en el desarrollo de un fármaco. (8)

La observación clínica de efectos secundarios inesperados a partir de fármacos conocidos constituye una fuente prácticamente inagotable de nuevas cabezas de serie. (8, 14)

Dada la complejidad de la acción terapéutica de un fármaco, es prácticamente inevitable la aparición de efectos secundarios en la mayoría de ellos. En aquellos casos en que los efectos secundarios pueden resultar terapéuticamente útiles, las estrategias de diseño se orientan

hacia modificaciones moleculares que permitan potenciar dicho efecto que pasará así a ser el efecto terapéutico principal de la nueva molécula. (2, 8, 14)

1. 3 DISEÑO RACIONAL

El diseño racional de nuevos fármacos puede llevarse a cabo a partir de diversos planteamientos. Los ejemplos clásicos de diseño racional se han basado en el conocimiento del proceso bioquímico responsable de la disfunción que se pretende combatir. Este método puede presentar una serie de limitaciones derivadas del conocimiento de la estructura de la macromolécula receptora sobre la que se pretende actuar por ello, cada vez es más común el diseño a partir de datos estructurales del propio receptor. (2, 8)

1. 4 DISEÑO ASISTIDO POR COMPUTADORA

El diseño de fármacos asistidos por computadora, también conocidos como CADD (del inglés *Computer Assisted Drug Design*) constituye una de las estrategias de más reciente desarrollo para la obtención de nuevos fármacos. En la práctica puede llevarse a cabo según dos aproximaciones denominadas directa e indirecta. (2, 8)

La *aproximación directa* solamente es posible cuando se dispone de datos sobre la estructura tridimensional de la macromolécula diana sobre la que se pretende diseñar algún ligando selectivo. Una vez que se dispone de información acerca de la unión de un ligando con su diana específica, pueden proponerse nuevos ligandos de mayor afinidad como consecuencia de la ocupación de zonas accesorias del receptor. (8, 12).

Cuando se dispone de la estructura tridimensional del receptor, el diseño de nuevos ligandos puede plantearse de acuerdo con dos estrategias diferentes:

- a) *Diseño interactivo*. Basado en la aplicación de técnicas de modelización molecular. Con la ayuda de programas de computadora adecuadas, se colocan fragmentos moleculares de diversas zonas estratégicas del centro activo del receptor de manera que consiga el máximo número de interacciones favorables. Por adiciones sucesivas de fragmentos, unidos entre sí, se puede llegar a definir una estructura base que ocupe la mayor parte del receptor con el máximo número de interacciones enlazantes. (2, 8)
- b) *Cribado virtual*. Basado en el empleo de bases de datos estructurales de compuestos químicos. Estas bases de datos pueden generarse de acuerdo con los principios de

la química combinatoria, la cual describe un grupo de técnicas que tienen como objetivo la producción de series con un importante número de términos de los que se van a estudiar luego sus propiedades biológicas ⁽²⁾. La predicción de la afinidad de cada una de dichas moléculas sobre una determinada diana, empleando para ello técnicas de modelización molecular, constituye el denominado cribado virtual o cribado “in silico”. La base racional de esta estrategia es la suposición de que las moléculas que se ajusten mejor al ligando en los estudios de modelización serán las más activas en la realidad. Aunque de carácter eminentemente predicativo, el empleo de este método de diseño es cada vez más frecuente en la investigación farmacéutica. Ello es debido a la posibilidad de acceder a amplias bases de datos estructurales de dianas moleculares, así como a la elevada capacidad de almacenamiento y velocidad de cálculo de las computadoras actuales. Por otra parte su costo es bajo en comparación con la síntesis y cribado reales. ⁽⁸⁾

Cuando no se dispone de datos acerca de la estructura tridimensional de la molécula diana, el diseño de nuevo fármaco solo puede llevarse a cabo siguiendo una *aproximación indirecta*. En este caso, de la superposición gráfica de un conjunto de ligandos selectivos frente a un determinado receptor, puede obtenerse una imagen del fragmento estructural común a todas las moléculas utilizadas en el estudio. A partir de ahí se deberá seleccionarse un receptor definido como una región del espacio con determinadas características electrónicas, estéreas o de lipofilia, que deberá estar presente en las nuevas moléculas que se diseñen para asegurar la interacción con el receptor considerado. ⁽⁸⁾

Algunas de las ventajas de los métodos computacionales es la aportación al diseño de nuevos cabezas de serie sin relación estructural con otros compuestos activos sobre el mismo sistema biológico. Con el auge experimentado en los últimos años por la biología molecular, que ha culminado con el conocimiento del genoma humano, el número de dianas moleculares que pueden generarse en la actualidad por técnicas de clonación y expresión es elevadísimo así que durante los próximos años será posible el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, así como de nuevos fármacos más eficaces. ^(2, 8)

1. 5 COSTO DE LA INNOVACIÓN

El descubrimiento de nuevos fármacos supone un elevado costo, que ha motivado el replanteamiento no sólo de los enfoques en la investigación, sino también de las estrategias empresariales. ^(5, 7, 9)

La cantidad de dinero gastado en investigación y desarrollo en todo el mundo ha pasado de 4.109 millones de pesos en 1984 a 20.109 en 1997. La sociedad espera tener compuestos cada vez más seguros y eficaces, lo que está haciendo que el tiempo necesario para encontrar estos nuevos compuestos vaya aumentando igualmente, calculándose en 15 años el tiempo necesario para que un compuesto pase del laboratorio de síntesis al mercado farmacéutico. Si en este punto se considera que el tiempo de vigencia de una patente es de 25 años y que ésta generalmente se hace en los tres primeros años, una vez identificada la actividad biológica en la nueva estructura, se comprende que el tiempo disponible para recuperar las inversiones es realmente corto. ^(2, 7)

1. 6 FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

Por lo comentado hasta aquí, lo lógico es pensar que el futuro de la Investigación y Desarrollo de nuevos fármacos estará ineludiblemente ligado al de la Industria Farmacéutica. Pero no sólo al de ella, la labor de investigación básica realizada con fondos públicos en Institutos y Universidades es esencial para el futuro desarrollo de tecnologías aplicables en la Investigaciones y Desarrollo de nuevos fármacos. ^(2, 5, 7)

La investigación biomédica en general y la farmacológica en particular, se encuentran en una difícil encrucijada. En los últimos años se asiste a una limitación de los compromisos y en los presupuestos públicos para la investigación biomédica, tanto básica como clínica. ⁽⁷⁾

La investigación y desarrollo de nuevos fármacos la financia fundamentalmente la Industria Farmacéutica que a diferencia de lo que ocurre en otras Industrias Tecnológicas, recibe poca ayuda de los poderes públicos en cuanto a inversiones directas, por lo que en gran medida se autofinancia. La situación que la Industria Farmacéutica está atravesando desde hace unos años no invita al optimismo. En un mundo donde la norma es la contención del gasto en medicamentos, la escalada de los costos de Investigación y Desarrollo de nuevos fármacos ha sido una de las razones que frecuentemente se ha esgrimido para explicar las fusiones y adquisiciones de compañías farmacéuticas en los últimos años. No hay que olvidar que la supervivencia de las compañías de la Industria Farmacéutica como las de cualquier otro sector se base en producir beneficios para sus accionistas. El gasto en Investigación y desarrollo de la Industria Farmacéutica se puede producir gracias a las ventas de los productos que están en el mercado. ^(2, 7)

En la década de los años noventas desde las agencias de regulación y la Industria Farmacéutica se está produciendo una sintonía de voluntades e intereses que conducen a que la Investigación y Desarrollo de nuevos medicamentos se realice de forma más eficiente, más rápida y menos costosa manteniendo, claro está, los estándares de seguridad, eficacia y calidad de aquellos que se introducen en el mercado. En efecto, en los últimos 5 años se está desarrollando el concepto, originando en la década previa, de la globalización de la Industria y desarrollo de nuevos medicamentos. Esto se ha producido por dos razones fundamentales: a) como resultado de las fusiones a las que antes se ha aludido, las compañías farmacéuticas son cada vez más potentes en un mayor número de países, lo que les permite establecer y b) las agencias de regulación han decidido armonizar los requerimientos para la aprobación de nuevos medicamentos. ^(2, 7)

La necesaria colaboración entre las universidades e institutos de investigación con la Industria señalada repetidamente desde hace años y que debe sustentarse en la transparencia que evite los conflictos de intereses, se hace más necesaria si cabe en la actualidad, donde se requiere aunar esfuerzos que permitan asegurar el futuro de la investigación biomédica en su conjunto, financiada con fondos públicos y privados. ⁽⁷⁾

SISTEMA CARDIOVASCULAR

2. SISTEMA CARDIOVASCULAR

2.1 FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular está formado por el corazón y los vasos sanguíneos. El corazón es una bomba que irriga el cuerpo con sangre la cual se distribuye por todo el cuerpo mediante los vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos se conocen en conjunto como Sistema Vascular. Junto con los vasos sanguíneos el corazón proporciona una irrigación sanguínea que mantiene un entorno óptimo para los tejidos corporales suministrando oxígeno y nutrientes y eliminando productos de desecho. Las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre oxigenada son:

^ pO_2 : 105 mmHg

^ pCO_2 : 40 mmHg

El corazón se contrae en promedio de 70 veces por minuto y bombea aproximadamente 7000 L de sangre diarios. ^(6, 27)

Los vasos sanguíneos forman una red de conductos que transportan la sangre desde el corazón hacia los tejidos del cuerpo para después regresarla al corazón mismo. Las arterias son los vasos por los que viaja la sangre del corazón a los tejidos. Las arterias elásticas de gran calibre que nacen del corazón se dividen en vaso musculares de calibre medio, que se ramifican en las diversas regiones del cuerpo. Estos vasos de calibre medio dan origen a arterias de pequeño calibre, que a su vez se dividen en otras de calibre menor, las arteriolas. Al entrar estas últimas en un tejido, se ramifican en vasos microscópicos innumerables, los capilares. El intercambio de sustancias entre la sangre y los tejidos se realiza a través de las paredes de los capilares. Antes de salir del tejido que corresponda los grupos de capilares se unen y forman vasos de poco calibre, las vénulas, que a su vez se fusionan y forman otras de calibre cada vez mayor, las venas. En consecuencia, estos son los vasos sanguíneos que transportan sangre de los tejidos del organismo al corazón, Los vasos sanguíneos requieren oxígeno y nutrimentos, al igual que los demás tejidos, de modo que poseen vasos sanguíneos en sus propias paredes. ^(31, 37)

2. 2 ANATOMIA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

2. 2. 1 CORAZÓN

El corazón es un órgano situado en la zona media inferior del tórax, a la izquierda ⁽¹⁸⁾ se sitúa de manera oblicua entre los pulmones y forma parte del mediastino, masa de tejidos

que esta entre las pleuras hacia los lados y el esternón en la columna vertebral hacia delante y atrás respectivamente, el corazón pesa alrededor de unos 342g. ⁽³⁷⁾ Está compuesto por tres partes: músculo cardíaco, válvulas y arterias coronarias. ⁽³⁵⁾

El músculo se configura como un órgano hueco y sus paredes están compuestas de tres capas; la más interna o endocardio, la media o muscular, llamada miocardio y la más extensa o epicardio. ⁽³⁸⁾ El epicardio (capa visceral del pericardio seroso) es la capa delgada, transparente y más externa de la pared cardíaca y consiste en tejido seroso y mesotelio. El miocardio constituye la mayor parte de la masa del corazón, sus fibras son involuntarias, estriadas y ramificantes y este tejido está dispuesto en la forma de haces de fibras entrelazadas. Es el tejido que se encarga de la contracción cardíaca. El endocardio es una capa delgada de endotelio sobrepuesta a otra igualmente delgada de tejido conectivo. Reviste la cara interna del miocardio y cubre las válvulas del corazón y los tendones que las mantienen abiertas. ^(31, 37)

A su vez el corazón se encuentra rodeado del pericardio y existe en el corazón y dicho pericardio una cavidad casi virtual donde se almacenan unos 15-20 ml de líquido en condiciones normales. ⁽¹⁸⁾ El pericardio consiste en dos porciones, fibrosa y serosa, la finalidad del pericardio es mantener al corazón en su posición mediastínica al tiempo que le permite libertad de movimientos suficiente para que se contraiga con fuerza y rapidez. ⁽³⁷⁾ Consta de cuatro cavidades: dos aurículas y dos ventrículos. ⁽¹⁸⁾ El músculo cardíaco o miocardio es un músculo estriado cuya diferencia fundamental con los músculos estriados esqueléticos es que se contrae de manera automática. El automatismo cardíaco es posible gracias a un circuito eléctrico constituido por células altamente diferenciales el tejido nodal. ^(30, 31)

Cada una de las dos aurículas, derecha e izquierda, se comunica con su ventrículo correspondiente a través de una válvula auriculoventricular (Fig. 2). Estas válvulas son dos: la derecha, o tricúspide por tener velos o cúspides, y a la izquierda, con dos cúspides, también llamada mitral por recordar su forma a la de una mitra. La estructura de ambas válvulas es parecida, pues se componen de velos o cúspides y del denominado “aparato subvalvular” que se tensan en la sístole lugares del corazón y que son las únicas de todo el organismo que presentan la propiedad del automatismo. Esto significa que tienen la capacidad de despolarizarse espontáneamente sin recibir ninguna orden para ello “se ponen en funcionamiento” por su cuenta unas 72 veces por minuto. Dichas células forman el impulso eléctrico (son las células que forman el nódulo sinusal situado en la unión de la cava superior con la aurícula derecha). Este estímulo se transmite a través de las aurículas,

produciendo su contracción, hasta otro grupo de células que forman el llamado nódulo auriculoventricular y que se encuentra en la unión de aurículas y ventrículos cerca de la válvula tricúspide. Desde allí el impulso se desplaza por un haz de dichas células (haz de His) hacia los ventrículos y allí a su vez pasa a las dos ramas de dichos haz (ramas derecha y rama izquierda). Durante este trayecto se producen la contracción de los ventrículos. (18, 30, 31)

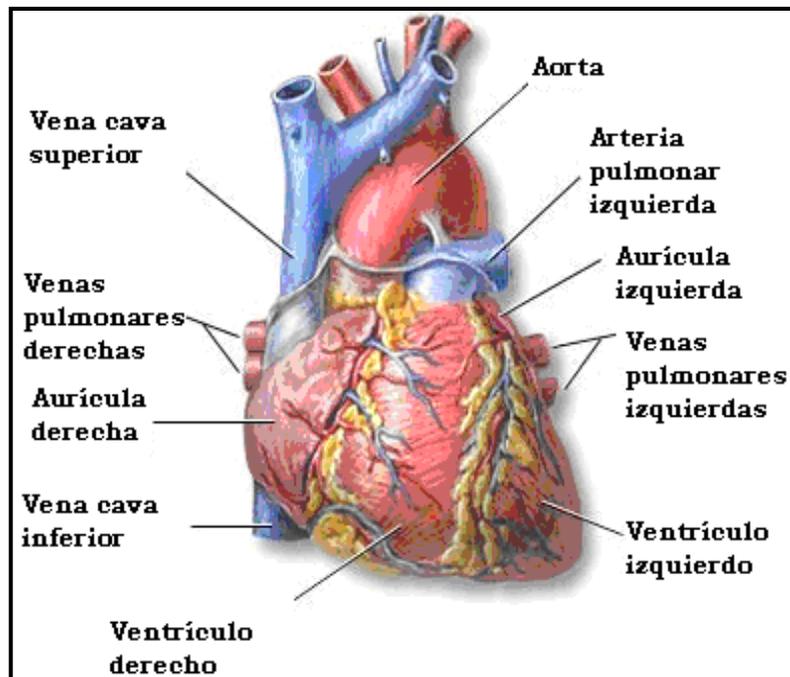


Fig. 2 Anatomía del Corazón (43)

2. 2. 2 VASOS SANGUÍNEOS

Los vasos sanguíneos poseen músculo liso en sus paredes, en general dispuesto en capas circulares. El músculo liso vascular (MLV) permite la reducción del diámetro del vaso por medio de su contracción, así como su relajación produce vasodilatación. EL MLV mantiene un estado de semicontracción llamado tono vascular, resultado de un equilibrio de estímulos relajantes y constrictores que actúan en forma simultánea y en proporciones diferentes según distintas situaciones. El principal estímulo constrictor del MVL es el sistema simpático. (3, 30, 31)

Los vasos sanguíneos son conductos por los que transcurre la sangre bombeada por el corazón, son conductos musculares elásticos que distribuyen y recogen la sangre de todos los rincones del cuerpo, consiste en un sistema cerrado de tubos que transporta sangre hacia todas las partes del cuerpo y de regreso al corazón. (31)

2. 2. 3 ARTERIAS

El sistema arterial como su nombre lo indica está constituido por los mayores vasos sanguíneos del cuerpo: las arterias (Fig. 3). Por este sistema se distribuye la totalidad de la sangre oxigenada encargada de nutrir y mantener en buenas condiciones el organismo. ^(18, 30) La función de las arterias es transportar la sangre a alta presión a los tejidos para lo que cuentan con fuertes paredes vasculares, ⁽³⁾ las arterias tienen paredes consistentes en tres capas o túnicas o un espacio interior o luz por el cual fluye la sangre. Las arterias poseen dos propiedades importantes elasticidad y contractilidad. Cuando los ventrículos del corazón se contraen y expulsan la sangre hacia las grandes arterias estas se extienden para dar cavida al volumen sanguíneo adicional. Acto seguido al relajarse los ventrículos el rebote elástico de las arterias fuerza el desplazamiento anterógrado de la sangre. La contractilidad de las arterias proviene de su músculo liso, dispuesto longitudinalmente y en anillos alrededor de la luz arterial e inervada por ramas simpáticas del sistema nervioso autónomo. Con la estimulación simpática el músculo se contrae presiona la pared alrededor de la luz del vaso y angosta esta última. ^(30, 37)

Los vasos arteriales de gran calibre son expandibles y elásticos y absorben buena parte de la energía que otorga el ventrículo a la sangre para devolverla con retroceso elástico durante la diástole, lo que rectifica el flujo. Cuando el sistema arterial pierde propiedades elásticas y se convierte en un sistemas rígido el ventrículo debe impartir mucha más energía. ⁽³⁾

Están formados histológicamente por tres capas. La interna se denomina túnica íntima y se encuentra formada por un endotelio que le da a las arterias un revestimiento interno totalmente liso. La capa media de estos vasos llamada túnica media, está formada por músculo liso y tejido conjuntivo elástico que integra las láminas elásticas interna y externa, por último la capa más externa que recubre las arterias es la adventicia que está constituida por tejido conjuntivo fibroso. La capa de tejido muscular liso es la más gruesa de las tres que conforman las arterias. Las arterias se dividen en tres tipos según el tamaño y las características de la túnica media:

- Grandes arterias o arterias elásticas.
- Arterias medianas o musculares.
- Arterias pequeñas y arteriolas. ^(30, 31, 37)

Las *arterias elásticas* tienen láminas de tejido elástico en la pared, son las arterias de mayor diámetro. Sirven principalmente como vías conductoras pero también facilitan el

movimiento continuo de la sangre, la distensión de las arterias es limitada por la red de fibras colágenas de las tunicas media y adventicia. (30, 31, 37, 43)

La túnica íntima es relativamente gruesa compuesta por:

- Un revestimiento endotelial con su lámina basal.
- Una capa subendotelial de tejido conectivo.
- La membrana elástica interna. (30, 31, 37, 43)

La túnica media es la capa más gruesa de las tres que forman las arterias elásticas y consisten en:

- Elastina, en forma de laminas entre las capas musculares.
- Células musculares lisas distribuidas en capas
- Fibras colágenas. (30, 31, 37, 43)

La túnica adventicia es una capa de tejido conectivo relativamente delgada que mide aproximadamente menos de la mitad del espesor de la túnica media consiste en:

- Fibras colágenas
- Fibras elásticas (no laminillas)
- fibroblastos y macrófagos. (18, 30, 31, 37, 43)

Las *arterias musculares* poseen mayor cantidad de músculo liso y menos elastina en la túnica media que las arterias elásticas. Uno de los rasgos que diferencian las arterias musculares de las arterias elásticas es la presencia de una membrana elástica interna y una membrana elástica externa prominentes. La túnica íntima es mas delgada en las arterias musculares que en las elastinas y consisten en un revestimiento endotelial con su lamina basal, escasa capa subendotelial de tejido conectivo y una notable membrana elástica interna. La túnica media de las arterias musculares consiste en células musculares lisas entre fibras colágenas y relativamente escaso material elástico. Las células musculares lisas están dispuestas en forma de espiral en la pared arterial, al igual que en las arterias elásticas no hay fibroblastos. La túnica adventicia de las arterias musculares esta compuesta por fibras colágenas, fibras elásticas y fibroblastos y adipositos dispersos. (30, 31, 37, 43)

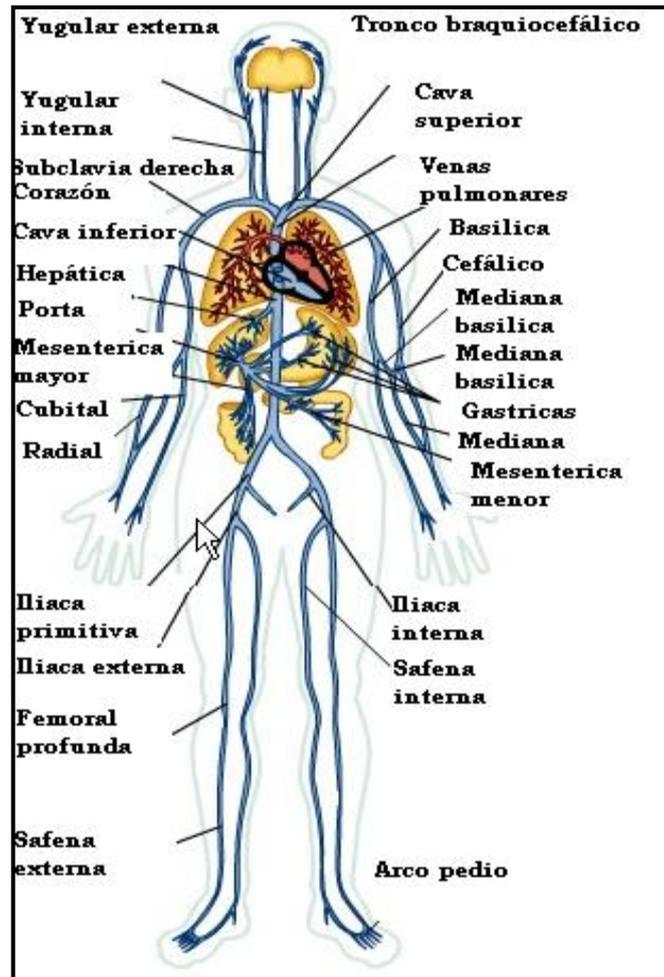


Fig. 3 Sistema arterial ⁽⁴⁴⁾

2. 2. 4 ARTERIOLAS

A medida que el sistema arterial se divide en arterias de menor calibre se modifica su pared con reducción de la cantidad de fibras elásticas y aumento en la cantidad de músculo liso vascular. Las arteriolas son las ramas más pequeñas de este sistema y actúan como válvulas de control de flujo hacia los capilares. Las arteriolas tienen una pared muscular importante que ante estímulos adecuados puede cerrar el flujo hacia un lecho determinado o bien dilatarse y aumentarlo. ^(3, 18)

Las arteriolas son las ramas terminales del sistema arterial y son vasos de resistencia al flujo, convierten el flujo cardiaco intermitente en un flujo continuo en el nivel capilar. En algunos lechos vasculares hay ramas más pequeñas que las arteriolas llamadas *metaarteriolas*, que sólo tienen parte de su pared rodeada por músculo y pueden dirigir el flujo hacia el lecho capilar o derivarlo y llevarlo en forma directa a la circulación venosa si los esfínteres precapilares están cerrados. ⁽³⁾

2. 2. 5 CAPILARES

Los capilares son vasos microscópicos con un diámetro entre siete y nueve micras que usualmente conectan arteriolas con vénulas y están presentes en la cercanía de casi todas las células del organismo. La función principal de los capilares es permitir el intercambio de líquidos, oxígeno, nutrientes, electrolitos, hormonas y otras sustancias como desechos, entre el líquido intravascular y el líquido intersticial, es decir, la sangre y los tejidos del cuerpo ^(3, 37) por lo que sus paredes son muy delgadas y con uniones permeables que permiten ese pasaje. Los capilares carecen de tejido muscular o elástico. ⁽³⁷⁾

Están compuestos por una sola capa de endotelio monoestratificado plano de origen mesodérmico asentado sobre una lámina basal. Se distinguen tres tipos de capilares:

- Capilares continuos característicos del músculo, los pulmones y el sistema nervioso central. En los capilares continuos las células del endotelio están imbricadas de forma que el capilar está sellado. La función de este tipo de capilares es fundamentalmente de conducción pues las sustancias deberán atravesar las células para salir o entrar en el vaso.
- Capilares fenestrados, propios de las glándulas endocrinas y de los sitios de absorción de líquidos y metabolitos tales como la vesícula biliar y el tubo digestivo.
- Capilares discontinuos, característicos del hígado, el bazo la medula ósea también llamados sinusoides son mas grandes y tienen forma mas irregular que otros capilares, la estructura de estos capilares es muy variable, incluyen la presencia de células especializadas (células de Kupffer) y las células de almacenamiento de vitamina A en el hígado, presencia de aberturas inusualmente anchas entre las células endoteliales, como en el hígado y el bazo. Algunos poseen ausencia parcial o total de lámina basal subyacente al endotelio. ^(30, 31, 37, 43)

2. 2. 6 VENAS

El sistema venoso está formado por todas las venas del organismo, su función orgánica es vital, pues transporta la sangre impura cargada de desechos hasta los pulmones, para ser nuevamente renovada, son vasos de paredes delgadas y poco elásticas que recogen la sangre y la devuelven al corazón, desembocan en las aurículas (Fig. 4). En la aurícula derecha desembocan: la vena cava superior formada por las yugulares que vienen de la cabeza y las subclavias que proceden de los miembros superiores, la vena cava inferior a la

que van las ilíacas que vienen de las piernas, las renales de los riñones y la suprahepática del hígado. ^(15, 20) Las venas se clasifican en tres tipos según su tamaño:

- I. Venas pequeñas o vénulas, se subclasifican en vénulas poscapilares y musculares.
- II. Venas medianas.
- III. Venas grandes. ^(3, 18, 30, 31, 37, 43)

Las *venas grandes y medianas* poseen tres capas llamadas túnica íntima, media y adventicia y estas no están definidas como en el caso de las arterias. Las venas se caracterizan por tener paredes más finas y luces mayores que las arterias, muchas venas como es el caso de las de las extremidades contienen válvulas que permiten el flujo sanguíneo solo en un sentido de regreso hacia el corazón. Las válvulas son invaginaciones o repliegues semilunares que consisten en un fino centro de tejido conectivo revestido por células endoteliales. ^(3, 18, 30, 31, 37)

En las *venas de mediano calibre* las tres túnicas de la pared venosa son más evidentes en las venas de mediano calibre. La túnica íntima consiste en un endotelio con su lámina basal, una fina capa subendotelial con algunas células musculares lisas dispersas entre los elementos del tejido conectivo. ^(3, 18, 37)

La túnica media de las venas de mediano calibre es mucho más delgada que la misma capa en las arterias medianas y contienen células musculares lisas y fibras colágenas en disposición circular. La túnica adventicia suele ser más gruesa que la túnica media y está compuesta por haces de células musculares lisas, fibras colágenas y redes de fibras elásticas dispuestas en forma longitudinal. ^(3, 18)

En las *venas de gran calibre*, la túnica media es relativamente delgada y la túnica adventicia bastante ancha. La túnica íntima de las venas de gran calibre consisten en un endotelio, con su lamina basal, una pequeña cantidad de tejido conectivo subendotelial y algunas células musculares lisas. ^(3, 18, 37)

La túnica media es relativamente fina y contiene células musculares lisas, fibras colágenas y algunos fibroblastos. Las células musculares cardíacas se extienden hasta el interior de la túnica media de las venas de mayor calibre, las venas cava y las venas pulmonares, cerca de su unión al corazón. La túnica adventicia de las venas de mayor calibre, por ejemplo en las venas subclavias y las venas cava se encuentran haces de

células musculares lisas dispuestas longitudinalmente a lo largo de las fibras de colágenas, elastina y fibroblastos. (3, 18, 37)

Las *venas atípicas* se pueden localizar en los canales venosos de la cavidad craneana, denominados senos venosos o dúrales, que son espacios revestidos por células endoteliales. (18, 30) Las venas tienen la suficiente capacidad de dilatación para adaptarse a las variaciones de volumen y presión de la sangre que fluye por ellas. (37)

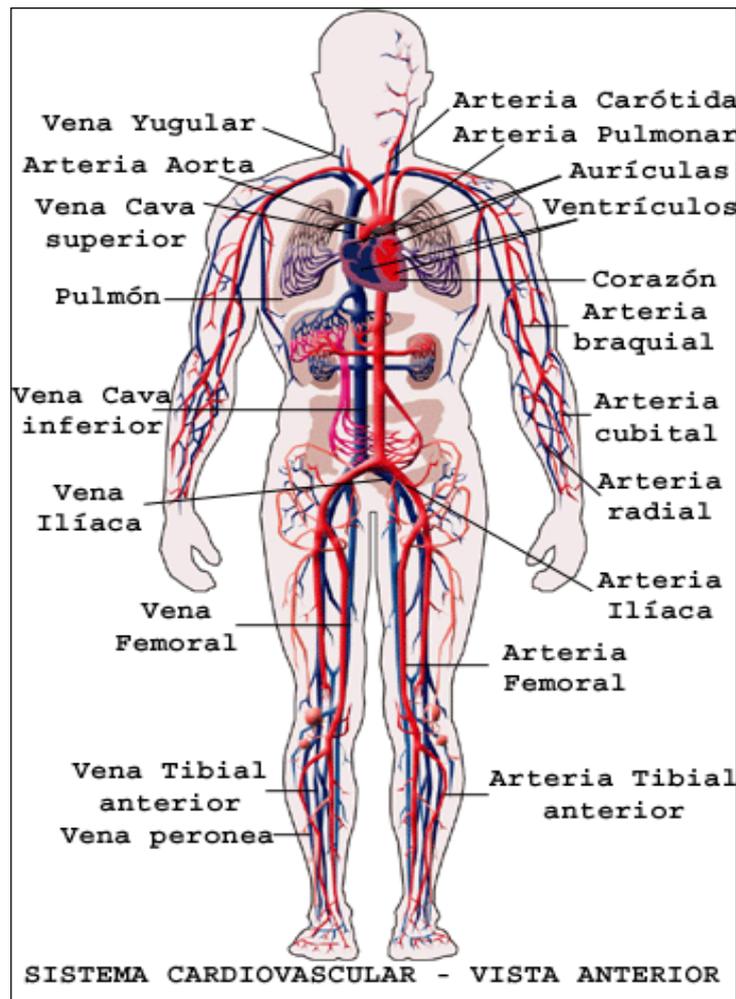


Fig. 4 Sistema Venular. (44)

2. 2. 7 VENULAS

Al unirse varios capilares forman venas de poco calibre, las vénulas. Éstas reciben sangre de los capilares y drenan en venas (Fig. 5). (37) Las vénulas son similares a los capilares con una pared delgada compuesta por un tejido epitelial y una capa pequeña de tejido conectivo. Recolectan sangre desde los capilares y fluyen de manera gradual en troncos venosos de mayor diámetro para conducir la sangre de regreso al corazón. (3, 37)

En ellas se centra el mayor porcentaje de sangre, alrededor del 65% del total; el 13% en las arterias, el 7% en arteriolas y capilares y el resto en el corazón y los pulmones. ⁽³⁾

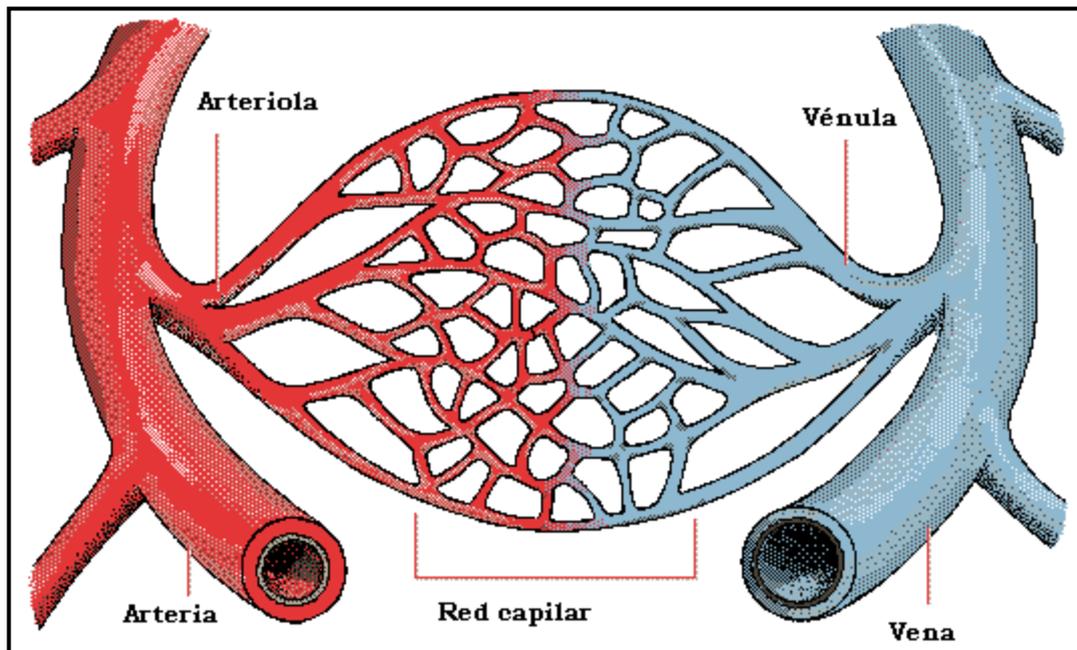


Fig. 5 Anatomía de los vasos sanguíneos. ⁽⁴⁶⁾

2.3 CICLO CARDIACO

El ciclo cardíaco es el término que comprende al conjunto de eventos relacionado con el flujo de sangre que debe ocurrir desde el comienzo de un latido del corazón hasta el comienzo del siguiente. La frecuencia de un ciclo cardíaco es la frecuencia cardíaca. Cada latido del corazón incluye tres etapas principales: la sístole auricular, la sístole ventricular y la diástole cardíaca. El término diástole es sinónimo de relajación muscular. A lo largo del ciclo cardíaco, la presión arterial aumenta y disminuye. El ciclo cardíaco es la secuencia temporal repetitiva de tres sucesos básicos: contracción, relajación y llenado ventriculares.

^(22, 24, 27)

2.3.1 SÍSTOLE AURICULAR

Se le llama sístole auricular a la contracción del músculo (miocardio) de la aurícula cardíaca izquierda y derecha. Normalmente, ambas aurículas se contraen simultáneamente. El término *sístole* es equivalente a contracción muscular, mientras que sístole eléctrica es la actividad eléctrica que estimula al miocardio de las cámaras del corazón para contraerlas. Esto es inmediatamente seguido por una sístole mecánica, el cual es la contracción

mecánica del corazón. A medida que las aurículas se contraen, la presión sanguínea en ellas aumenta, forzando la sangre a salir hacia los ventrículos (Fig. 6). La sístole auricular dura aproximadamente 0.1 segundo ^(3, 15)

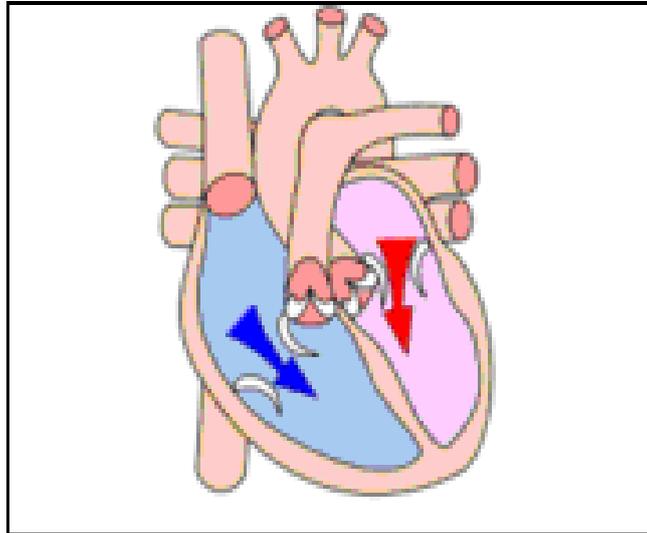


Fig. 6 Sístole auricular

2.3.2 SÍSTOLE VENTRICULAR

La sístole ventricular es la contracción de la musculatura del ventrículo derecho e izquierdo y continúa la sístole auricular (Fig. 7). La sístole ventricular dura aproximadamente 0.3 segundos. ^(3, 15, 27)

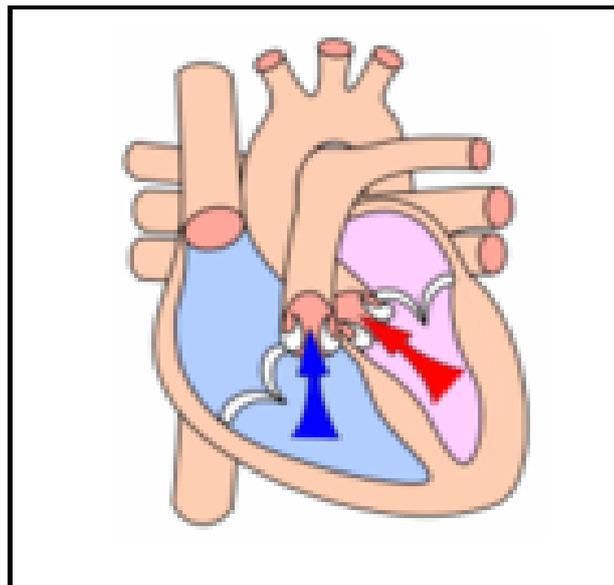


Fig. 7 Sístole ventricular

2.3.3 DIÁSTOLE CARDÍACA

La diástole cardíaca es el período de tiempo en el que el corazón se relaja después de una contracción, en preparación para el llenado con sangre circulatoria. La diástole ventricular es cuando los ventrículos se relajan, y la diástole auricular es cuando las aurículas están relajadas. Juntas se les conoce como la diástole cardíaca, y duran aproximadamente la mitad de la duración del ciclo cardíaco, es decir, unos 0.4 segundos. ^(3, 15, 27)

Durante la diástole ventricular, la presión de los ventrículos cae por debajo del pico al que llegó durante la sístole. Cuando la presión en el ventrículo izquierdo cae por debajo de la presión de la aurícula izquierda, la válvula mitral se abre, y el ventrículo izquierdo se llena con sangre que se había estado acumulando en la aurícula izquierda. Un 70% del llenado de los ventrículos ocurre espontáneamente. Así mismo, cuando la presión del ventrículo derecho cae por debajo de la de la aurícula derecha, la válvula tricúspide se abre, y el ventrículo derecho se llena de la sangre que se acumulaba en la aurícula derecha (Fig. 8). ^(15, 30)

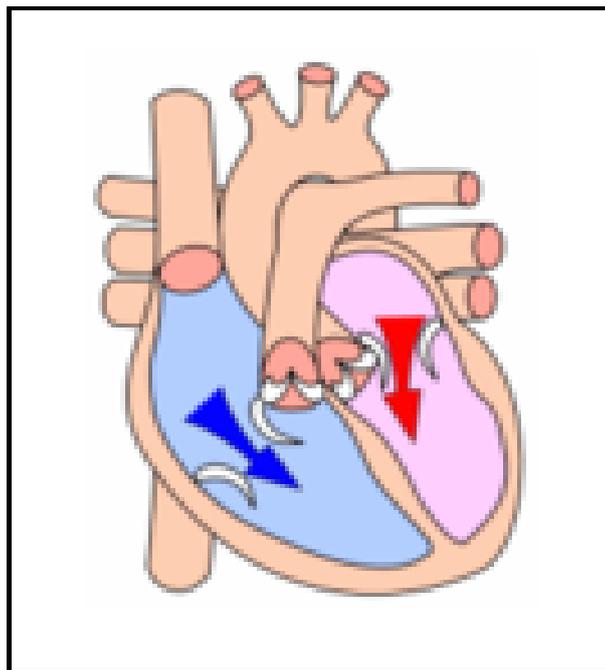


Fig. 8 Diástole cardíaca

2.3.4 REGULACIÓN DEL CICLO CARDÍACO

El músculo cardíaco es *miogénico*, es decir que es auto-exitatorio. Ello está en contraste con la musculatura esquelética, la cual requiere un estímulo nervioso consciente o reflejo. Las contracciones rítmicas del corazón ocurren espontáneamente, aunque la frecuencia de las

contracciones puede ser cambiada por influencias nerviosas u hormonales, tales como el ejercicio físico o la percepción de situaciones de peligro.^(22, 24, 30)

La secuencia rítmica de contracciones es coordinada por los nódulos sinusal (SA) y auriculoventricular (AV). El nodo sinusal, llamado a veces el marcapaso cardíaco, se localiza en la pared superior de la aurícula derecha y es responsable por la onda de estimulación eléctrica que inicia la contracción auricular al crear un potencial de acción. Una vez que la onda alcanza el nodo AV, situado en la parte inferior de la aurícula derecha, se retrasa en el AV antes de continuar su conducción a lo largo del haz de His y de vuelta hacia arriba por las fibras de Purkinje, produciendo la contracción de los ventrículos (Fig. 9). ^(22, 27, 30)

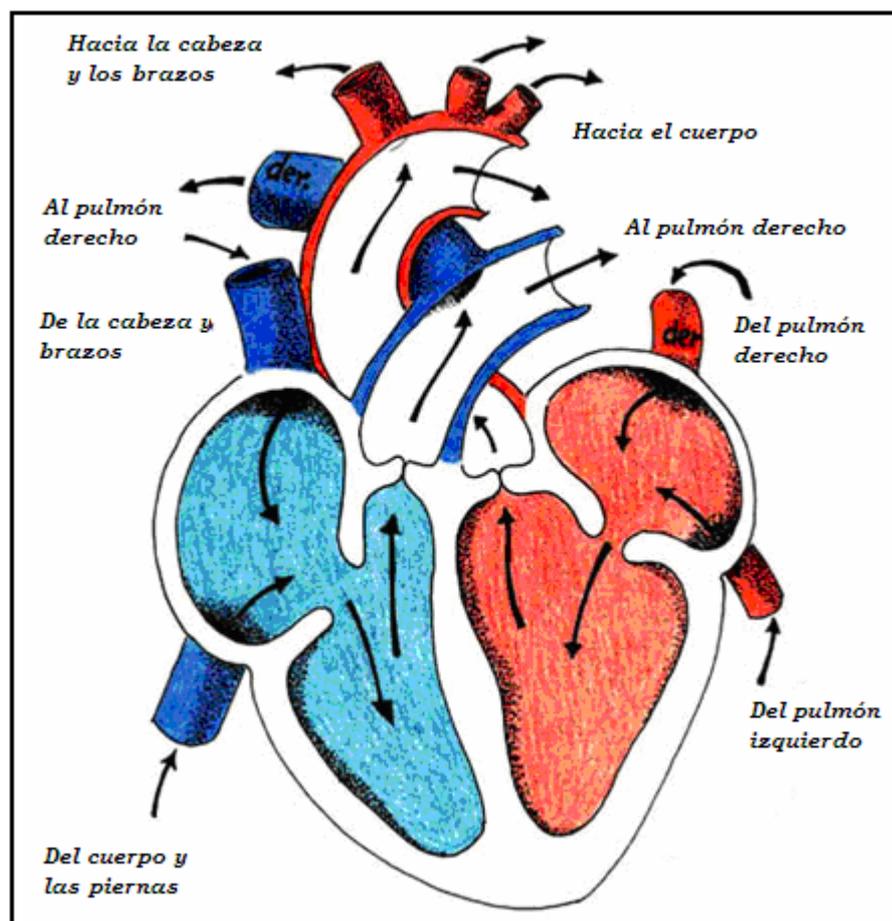


Fig. 9 Ciclo Cardíaco

El retraso en el nodo AV, permite el tiempo suficiente para que toda la sangre en las aurículas llene los respectivos ventrículos. En el evento de una patología severa, el nodo AV puede actuar como marcapaso; usualmente ese no es el caso, porque la velocidad de disparo eléctrico espontáneo es considerablemente más baja que el de las células del nodo SA. La función sistólica (FS) permite la expulsión ventricular y la función diastólica (FD)

permite el llenado. La secuencia adecuada de este ciclo está determinada por un marcapaso capaz de generar el estímulo por sí solo y un sistema especializado en la conducción del estímulo. (24, 27)

2. 4 PRESIÓN ARTERIAL

Las células requieren un aporte de oxígeno y nutrientes, así como la remoción de sus desechos metabólicos en forma continua. El trabajo celular es constante por lo que es crucial el mantenimiento de una perfusión tisular adecuada con aporte continuo de oxígeno y nutrientes, sumado a la necesidad de una correlación eficiente de los desechos metabólicos. Para movilizar la sangre y generar flujo se requiere una bomba que imprima fuerza a la columna de la sangre. El corazón funciona como dos bombas separadas (corazón derecho y corazón izquierdo) que trabajan en serie. El corazón de lado derecho bombea sangre hacia los pulmones, luego la recibe el corazón de lado izquierdo, que la bombea al resto del organismo. La sangre abandona el corazón e ingresa en el sistema arterial, inicialmente en vasos de gran calibre que reducen su diámetro en forma progresiva hasta llegar a los capilares. (3, 18)

2. 4. 1 FLUJO, PRESIÓN Y RESISTENCIA

El flujo es la cantidad de sangre que pasa por un punto en un determinado tiempo y se expresa en general en ml o L por minuto. El flujo a través de los vasos sanguíneos está determinado por dos factores: la diferencia de presión entre los extremos del vaso que es la fuerza que impulsa la sangre y la resistencia que le imprime el vaso (Ley de Ohm). (3)

La resistencia al flujo está determinada por varios factores de los cuales el más importante es el diámetro del vaso, otros factores de menor importancia son la viscosidad de la sangre y la longitud del vaso. Otro factor que influye en la resistencia al pasaje de la sangre es el régimen del flujo. El flujo arterial es laminar con células que circulan por el centro del vaso con la velocidad máxima y el plasma que contacta con la pared a la menor velocidad. Los vasos de gran diámetro con velocidad elevada y viscosidad disminuida predisponen al flujo turbulento, así como las variaciones bruscas en los diámetros del vaso o las irregularidades de sus paredes. (3, 18, 36, 37)

La diferencia de presión está determinada por el trabajo ventricular. Como el corazón bombea sangre hacia la aorta, la presión se mantiene elevada, con una medida de 100 mm Hg. La función de bomba del corazón es cíclica (sístole y diástole) por lo tanto, las presiones

oscilan entre un valor en sístole (PAS) de alrededor de 120 mm Hg y una en diástole (PAD) de 80 mm Hg en un adulto normal. La PAS depende en mayor medida del volumen sistólico (VS) y de la elasticidad de la aorta, además se ve influida en forma indirecta por la resistencia periférica (RP).^(3, 18) La PAD es la que puede medirse justo antes del VS y depende sobre todo de la RP y de la distensibilidad del sistema arterial.⁽³⁾

2. 5 MECANISMOS REGULADORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los humanos y otros mamíferos desarrollaron múltiples mecanismos reguladores de la función cardiovascular. Estos mecanismos aumentan el suministro de sangre a los tejidos activos e incrementan o disminuyen la pérdida de calor corporal mediante la redistribución sanguínea.⁽¹⁵⁾

Como todo sistema hidráulico con cañerías, la presión dentro del sistema depende básicamente del volumen que contenga, de las características elásticas de los vasos o las cañerías, del volumen sistólico y de la resistencia al flujo que le imprima el sistema.⁽³⁾

El flujo para cada tejido es regulado en mayor medida por factores locales que dependen de sus necesidades metabólicas ya que cuando se encuentran en actividad sus requerimientos pueden ser varias veces mayores que en el reposo.⁽³⁾

2. 5. 1 REGULACIÓN LOCAL

La regulación local o la autorregulación se refieren a un ajuste local y automático del flujo sanguíneo en una región corporal dada como respuesta a las necesidades particulares de los tejidos del área.⁽³⁷⁾

Las sustancias vasodilatadoras tienden a acumularse en los tejidos activos y estos metabolitos contribuyen a la autorregulación debido a que cuando disminuye el flujo sanguíneo se acumulan y los vasos se dilatan, cuando aumenta el flujo sanguíneo, tienden a eliminarse de la región.^(13, 15)

2. 5. 2 SUSTANCIAS SECRETADAS POR EL ENDOTELIO

Las células endoteliales constituyen un órgano grande e importante. Este órgano secreta muchas factores de crecimiento y sustancias vasoactivas que incluyen prostaglandinas, óxido nítrico y endotelinas.⁽¹⁵⁾

2. 5. 3 REGULACIÓN HORMONOHUMORAL

Muchas hormonas circulantes influyen en el sistema vascular, como las hormonas vasodilatadoras que incluyen cininas, péptido intestinal vasoactivo y péptido natriurético auricular. Las hormonas vasoconstrictoras circulantes incluyen vasopresina, noradrenalina, adrenalina y angiotensina II. ^(13, 15)

2. 5. 3. 1 SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA (SRA)

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un elemento importante de los mecanismos interrelacionados que regulan la hemodinámica y el equilibrio de agua y electrolitos (Fig. 10, 11 y 12). Los factores que activan el sistema son: la disminución del VS, la presión de perfusión renal o de concentración de sodio en plasma. ⁽¹⁵⁾

Los que inhiben el sistema son los factores que aumentan estos parámetros. El factor limitante en la formación de angiotensina II es la producción de renina y la fuente principal es el riñón. Es sintetizado, almacenado y secretado en la circulación arterial renal por las células yuxtaglomerulares que se encuentran en las paredes de la arteriola aferente a su entrada en el glomérulo. ⁽¹⁵⁾

La renina y otros componentes de este sistema también se encuentran en el SNC. ⁽¹⁷⁾ También pueden estimular la secreción de renina.

La liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares en respuesta a estímulos dolorosos. Las prostaglandinas, en particular PGI₂.

Las funciones del SRA son:

- Efecto sobre el SNC: aumento del consumo de agua y mayor secreción de vasopresina.
- Contracción de arteriolas y capilares (aumento de la RPT) y aumento de la PA.
- Ligera venoconstricción (aumento del GC)
- Estimula el corazón.
- Facilitación de transmisión simpática periférica: aumento de liberación de noradrenalina.
- Aumento de la retención de agua y electrolitos.
- Estimula síntesis y secreción de aldosterona. ⁽²¹⁾

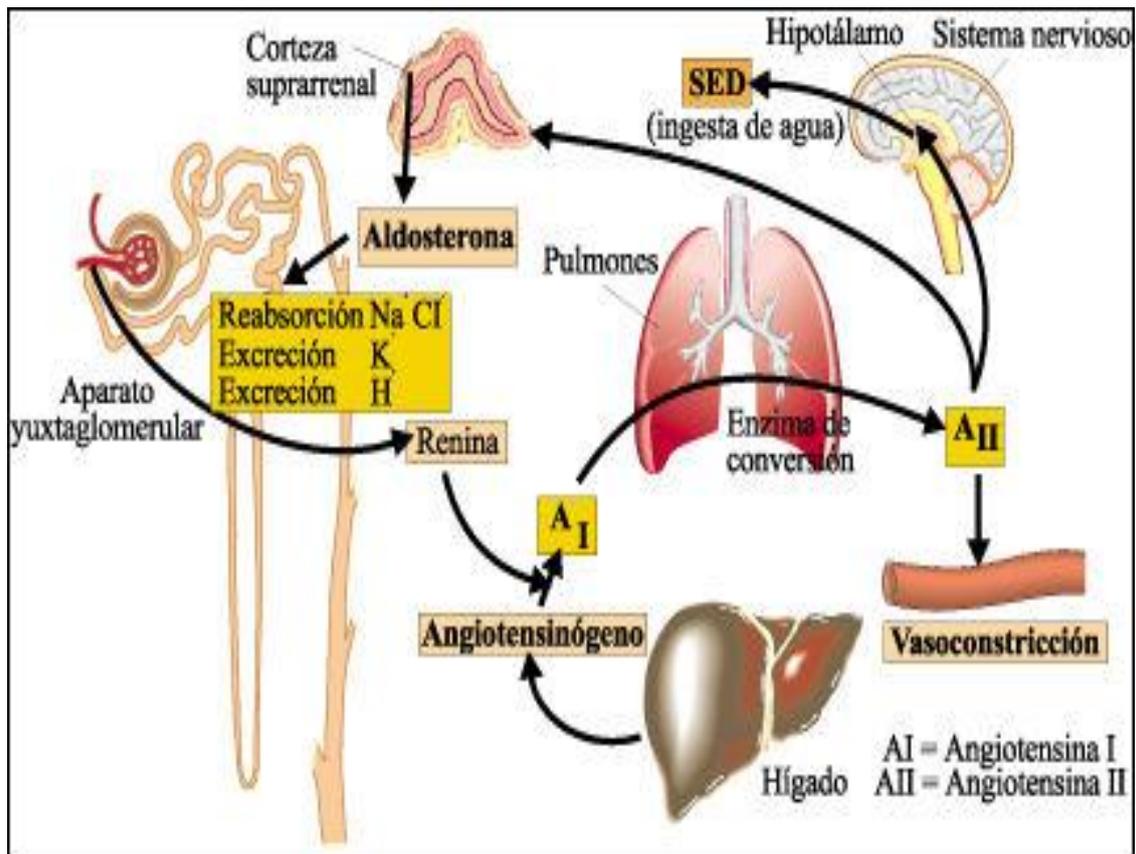


Fig. 10 Sistema Renina Angiotensina ⁽⁴⁶⁾

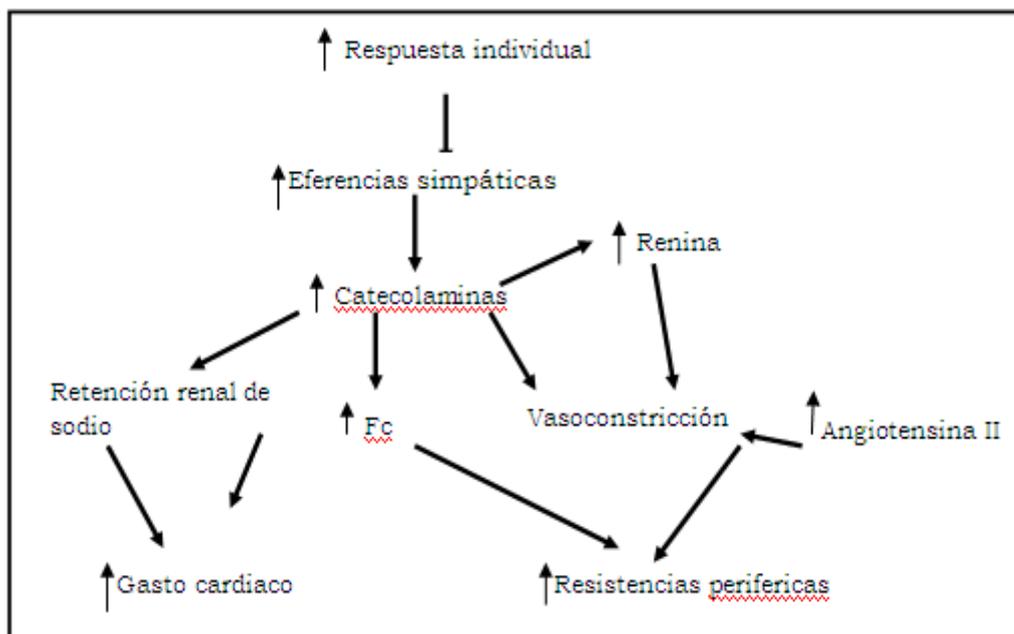


Fig. 11 Hiperactividad simpática e Hipertensión arterial

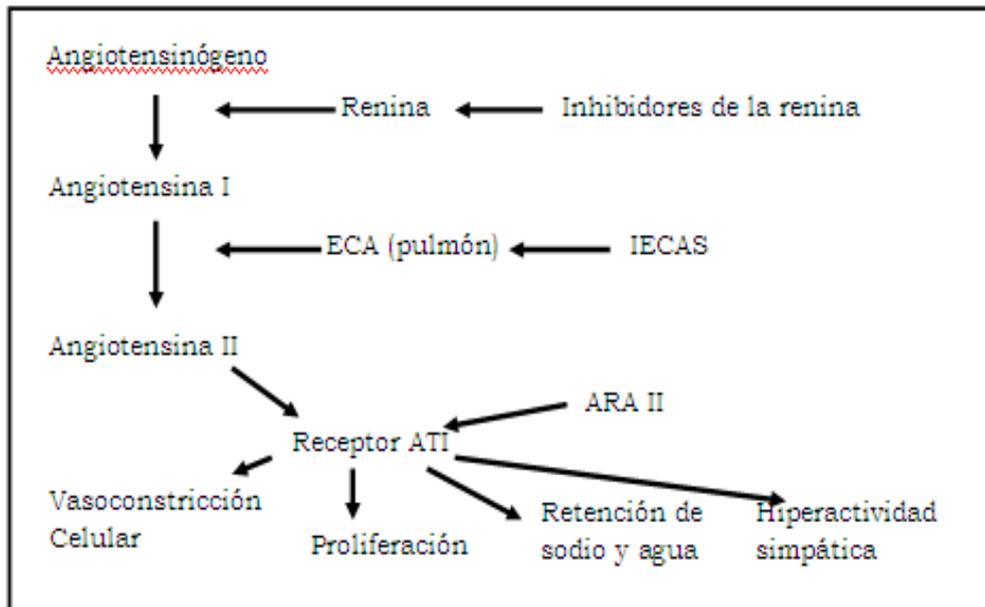


Fig. 12 Hipertensión Arterial e hiperactividad del Sistema Renina-Angiotensina.

2. 5. 4 REGULACIÓN SISTÉMICA POR EL SISTEMA NERVIOSO

Para mantener presión de perfusión adecuada y aporte apropiado de oxígeno y nutrientes al cerebro y el corazón hay diversos reflejos y no reflejos que están coordinados por el Sistema Nervioso Central. ^(3, 15)

Las fibras que llegan a los vasos de resistencia regulan el flujo sanguíneo tisular y la presión sanguínea arterial. Las fibras que llegan a los vasos de capacitancia modifican el volumen de sangre almacenado en las venas. La constricción venosa se produce por estímulos que también activan a los nervios vasoconstrictores de las arteriolas. El descenso consecuente en la capacidad venosa aumenta el retorno venoso, lo que desvía sangre hacia el lado arterial de la circulación. ⁽¹⁵⁾

2. 6 MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

2. 6. 1 PULSO ARTERIAL

El pulso arterial es la expresión palpatoria del volumen sistólico y depende además de la velocidad de expulsión del latido, de la distensibilidad del sistema arterial. Los pulsos pueden ser centrales cuando sin expresión directa de la actividad pulsátil en la aorta. Las características más importantes del pulso son:

La *frecuencia*, que es la cantidad de ondas que se perciben en la unidad de tiempo por lo general en un minuto. En un adulto en condiciones normales oscila entre 60 y 100/min, en

un niño entre 100 y 150/min. En condiciones normales aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración. (13, 15)

El incremento de la frecuencia se denomina taquisfigmia o taquicardia y sus causas más frecuentes son el ejercicio, las emociones u otros estados de hiperactividad simpática, la anemia, el exceso de hormonas tiroideas o un trastorno primario del ritmo cardiaco.

La bradicardia o bradisfigmia es la disminución de la frecuencia y sus principales causas son el reposo y el sueño, la actividad vagal aumentada, el déficit de hormonas tiroideas o un trastorno primario del ritmo cardiaco. (13, 15, 24)

La *regularidad*, que es la similitud de las ondas pulsátiles. El llamado pulso alternante es aquel que se presentan ondas de diferente amplitud, expresión en distintos volúmenes de expulsión que alternan en cada sístole y expresa una falla grave en la contractilidad por disfunción sistólica. (13, 15, 22)

El pulso alternante es característico de la insuficiencia cardiaca descompensada. Otras características menos importantes son la tensión o la dureza (la resistencia de la arteria al comprimirse para anular la onda pulsátil), la amplitud (es la magnitud o la altura de la onda pulsátil) y la forma (es la característica de la onda, con ascenso rápido y descenso más lento). (3, 24)

2. 6. 2 DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL NO INVASIVA

El método para la determinación de la presión arterial no invasiva es el auscultatorio y se realiza mediante un esfigmomanómetro. El procedimiento es el siguiente: se insufla un mango de presión alrededor del brazo hasta superar el valor de presión sistólica, impidiendo así el paso del flujo en la arteria humeral. Se coloca el estetoscopio en el canal bicipital interno del pliegue del codo y se comienza a desinflar el mango descendiendo la presión con lentitud. (3, 21, 34)

El descenso de presión permitirá el paso del flujo sanguíneo cuando la presión del mango caiga por debajo de la presión sistólica. El flujo circula ahora por un vaso de diámetro disminuido por lo que se vuelve turbulento y se hace audible con el estetoscopio y a partir de ese momento cada latido cardiaco será audible hasta que la presión en el mango que

continúa en caída libre por completo el vaso arterial, en ese momento el flujo sanguíneo volverá a ser laminar y retornará el silencio auscultatorio. (3, 21)

El primer ruido escuchado al desinflar el mango representa el valor de la presión arterial sistólica y el último audible el de la presión arterial diastólica. (3, 21) La presión sistólica indica la fuerza de la contracción ventricular izquierda, mientras que la diastólica aporta información acerca de la resistencia de los vasos sanguíneos. (21, 37)

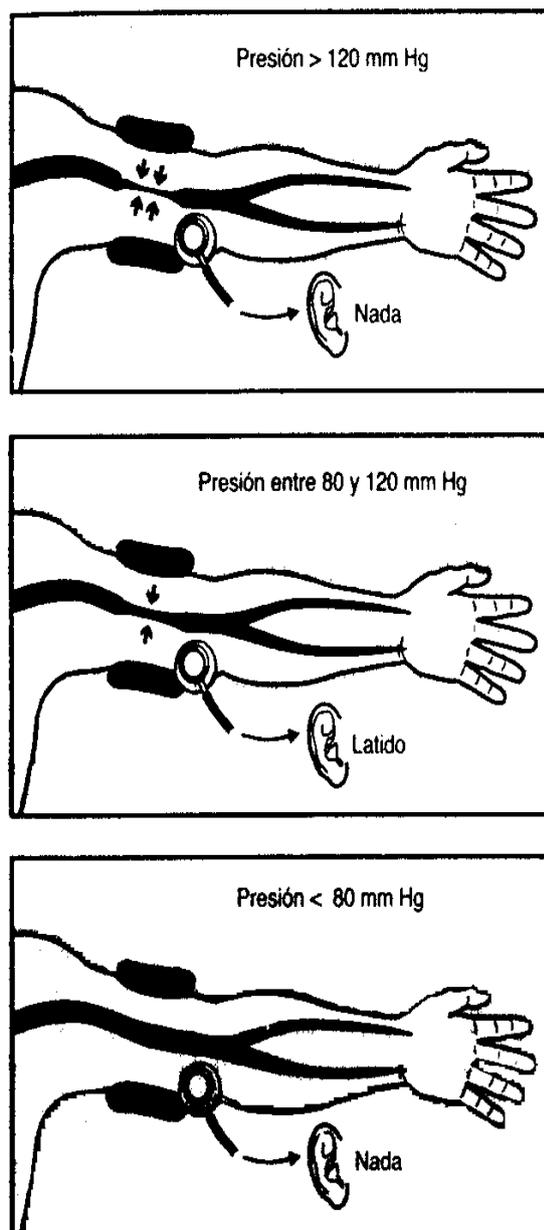


Fig. 13 Determinación de la presión arterial no invasiva. (3)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

3. 1 DEFINICIÓN

La hipertensión arterial se define como el registro sostenido de valores mayores que 130/85 mm Hg para la tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Tiene como órganos blanco el corazón, la pared arterial, el cerebro, la retina y el riñón. (3, 25)

La hipertensión arterial es un trastorno frecuente que si no se trata eficazmente aumenta en gran medida la probabilidad de trombosis coronaria, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. Hasta alrededor del año 1950 no existía ningún tratamiento eficaz. (25, 32)

La hipertensión es resultado del aumento del tono del músculo liso de los vasos periféricos que produce una mayor resistencia arteriolar y disminución de la capacitancia del sistema venoso. (19, 21, 25)

3. 2 CLASIFICACIÓN

La hipertensión arterial se puede clasificar de tres maneras distintas: por el nivel de la lectura de la presión arterial, por la importancia de las lesiones orgánicas y por su etiología.(25)

Clasificación por la importancia de las lesiones orgánicas, se dividen en tres fases:

Fase I. No se aprecian signos objetivos de alteración orgánica.

Fase II. Aparece por lo menos uno de los siguientes signos de afección orgánica.

1. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es detectada por rayos X, electrocardiograma (ECG) y ecocardiografía.
2. Estrechez focal y generalizada de las arterias retinianas.
3. Proteinuria y ligero aumento de la concentración de creatinina en el plasma o uno de ellos. (25, 29)

Fase III. Aparecen síntomas y signos de lesión de algunos órganos a causa de la HA en particular:

1. Corazón: Insuficiencia ventricular izquierda (IVI).
2. Encéfalo: Hemorragia cerebral, cerebelar o del tallo encefálico: encefalopatía hipertensiva.

3. Fondo de ojo: Hemorragia y exudados retineanos con o sin edema papilar, estos son signos patognomónicos de la fase maligna (acelerada). (25, 29)

Hay otros cuadros frecuentes en la fase III pero no tan claramente derivados de manera directa de la HA, éstos son:

1. Corazón: Angina pectoris, Infarto agudo del miocardio (IMA).
2. Encéfalo: Trombosis arterial intracraneana.
3. Vasos sanguíneos: Aneurisma disecante, Arteriopatía oclusiva.
4. Riñón: Insuficiencia renal. (25, 29)

Clasificación por el nivel de la presión arterial: (1)

PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mm Hg)	NIVEL DE LA PRESIÓN ARTERIAL
<85	Presión arterial normal
85-89	Presión arterial normal alta
90-99	Hipertensión arterial ligera (estadio I)
100-109	Hipertensión arterial moderada (estadio II)
>110	Hipertensión arterial severa (estadio III)
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg)	NIVEL DE LA PRESIÓN ARTERIAL
<130	Presión arterial normal
130-139	Presión arterial normal alta
140-159	Hipertensión arterial ligera (estadio I)
160-179	Hipertensión arterial moderada (estadio II)
>180	Hipertensión arterial severa (estadio III)

Tabla 1. Clasificación por nivel de la Hipertensión Arterial. (25, 29)

Clasificación etiológica: primaria y secundaria.

La hipertensión primaria, idiopática o esencial es el aumento persistente en la presión sanguínea que no puede atribuirse a una causa orgánica específica, afecta a un 90-95% de los pacientes hipertensos, aparece en pacientes de más de 50 años si existen habitualmente antecedentes familiares de hipertensión. (25, 29)

La hipertensión secundaria afecta a un 5-10% de los pacientes hipertensos, es aquella en la que se conoce la causa que la provoca. Dicha causa puede ser muy variada, siendo la más frecuente la vasculorenal, es decir, la producida como consecuencia de una falta de flujo a

nivel de uno de los dos riñones, por arterioesclerosis o por una malformación vascular que desencadena una hipertensión arterial en respuesta a la señal de mala perfusión que recibe el riñón. (33, 37)

3. 3 ETIOLOGIA

La HA tiene una etiología multifactorial por lo cual en su desencadenamiento participan factores ambientales como el sedentarismo, el tabaquismo y el consumo de alcohol así como factores genéticos. (3) Aunque la hipertensión puede ser secundaria a otras enfermedades, más del 90% de los casos representa una variedad conocida como hipertensión esencial, cuya causa se desconoce y afecta el mecanismo que regula la presión. El antecedente familiar de hipertensión aumenta la posibilidad de que una persona desarrolle la enfermedad. La hipertensión esencial es cuatro veces más frecuente entre la población negra que entre la blanca y es más frecuente entre los adultos de sexo masculino respecto de las mujeres de la misma edad. (19, 25, 40)

Como se deduce de su nombre “esencial” o “primaria”, la etiología es totalmente desconocida. Es más común en la mujer que en el hombre, muestra una tendencia familiar y por lo regular se inicia entre los treinta y los cincuenta años. Los efectos hemodinámicos de la hipertensión afectan principalmente al hemicardio izquierdo. El ventrículo izquierdo debe compensar el aumento de carga impuesto por la resistencia periférica elevada, la cual tiene a limitar su gasto sistólico. Mayor volumen residual provoca distensión de las fibras miocárdicas con aumento de tensión inicial que conduce a una mayor fuerza de la contracción para reestablecer el gasto sistólico. (20, 25) La presión de los capilares y pequeños venas esta dentro de límites normales y el descenso de la presión a lo largo de estos vasos prácticamente no se distingue del de los sanos. En muchos casos de hipertensión no hay modificación notable en la presión venosa, tiempo de circulación, volumen de sangre y viscosidad. (20, 25)

3. 4 EPIDEMIOLOGIA

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000) estimó una prevalencia 30.05%, es decir que en México existen 15.2 millones de personas que tienen HA entre los 20 y 69 años, sin embargo a partir de los 50 años la prevalencia supera el 50% o dicho de otra manera uno de cada 2 mexicanos la padece. (34, 38, 40) El incremento en la prevalencia se debe a varios factores: el aumento de la población en riesgo, mayor esperanza de vida y asociación de otros factores de riesgo como obesidad, tabaquismo, diabetes y factores genéticos. De

acuerdo a la ENSA 2000, la prevalencia de HA se relaciona directamente con la edad y a partir de los 50 años la prevalencia en la mujer es mayor. (21, 34, 38, 40)

De todos los pacientes hipertensos, sólo una proporción (39%) tenía diagnóstico médico previo y el resto lo ignoraba (61%). A su vez, de los pacientes con diagnóstico médico previo, sólo el 46.9% se encontraba bajo tratamiento médico al momento de la entrevista, mientras que el 53.1% a pesar de saberse hipertenso, no tomaba tratamiento. De los hipertensos con tratamiento farmacológico, el 23.9% se encontraron controlados (< 140/90 mm Hg). (29, 34, 38, 40)

3. 5 INCIDENCIA

En el año 2003 se notificaron 435,579 casos nuevos de hipertensión arterial con una tasa de 41.9/10,000 habitantes. Se observó un incremento con respecto a los años 2001 en donde se notificaron 371,443 casos y 2002 con 390,664 casos. (29, 34, 38, 40) En el mundo cada 4 segundos ocurre un infarto agudo del miocardio y cada 5 segundos un evento vascular cerebral. En México, en la población adulta (20-69 años) hay más de 17 millones de hipertensos, más de 14 millones de dislipidémicos, más de 6 millones de diabéticos, más de 35 millones de adultos con sobrepeso u obesidad y más de 15 millones con grados variables de tabaquismo. (3, 29, 34, 38, 40)

Nuestra pirámide poblacional determina que la mayoría de nuestros adultos (75%) tienen menos de 55 años y a pesar de que la prevalencia en porcentaje de los factores de riesgo cardiovascular es mayor después de los 40 años, en datos absolutos el número de millones portadores de estos factores de riesgo, se ubica en la población económicamente activa, con sus consecuencias devastadoras, tanto sociales, económicas y de calidad de vida. Así, las afecciones cardiovasculares caen dentro del rubro de gastos catastróficos. (3, 29, 34, 38, 40)

3. 6 MORTALIDAD

La Encuesta Nacional de Salud del año 2000 (ENSA) informó que la prevalencia de HA en la República Mexicana es del 30%, por lo que es la primera causa de morbilidad y mortalidad del adulto entre 20 y 69 años. (34, 35, 40)

La HA forma parte de un síndrome que incluye alteraciones metabólicas (dislipidemias, resistencia a la insulina, obesidad central y diabetes tipo II), hiperactividad del tono adrenérgico y modificaciones de la reabsorción renal de sodio. Todo este complejo de alteraciones es conocido como síndrome metabólico. (32, 34, 38, 40)

La hipertensión es un trastorno preocupante por las lesiones que puede causar en corazón, encéfalo, retina y riñones, si no se controla. Las consecuencias medicas de no tratarla, consideradas en términos de tasa de mortalidad y morbilidad, se manifiestan dando lugar a un riesgo tres veces superior de padecer enfermedad coronaria, fallos cardíacos y accidentes cardiovasculares en general. (3, 21, 23, 24)

3. 7 ASOCIACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL CON OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

3. 7. 1 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

Se define factor de riesgo vascular como aquella situación o circunstancia que se asocia estadísticamente, con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Un factor de riesgo puede estar implicado en la etiopatogenia de la enfermedad o asociarse con la misma. Para que se le pueda atribuir un papel etiológico son necesarias varias premisas: que sea anterior al comienzo de la enfermedad, que exista una relación entre la intensidad del factor de riesgo y la patología cardiovascular, que dicha relación persista en las diferentes poblaciones estudiadas y que se demuestre una reducción en la prevalencia de la enfermedad al disminuir o eliminar dicho factor de riesgo. (1, 21, 23)

Los principales factores de riesgo en la evaluación de la hipertensión arterial son los siguientes:

3. 7. 1. 1 ACTIVIDAD FÍSICA

El ejercicio físico aeróbico regular reduce el riesgo de Cardiopatía Isquémica (CI). Este beneficio puede deberse en parte a los efectos de reducción de la presión arterial que tiene el ejercicio físico, aunque también es posible que el ejercicio active otros factores metabólicos, entre los que se encuentran un aumento del colesterol HDL. (1, 21, 23)

3. 7. 1. 2 ALCOHOL

Un grado elevado de consumo de alcohol puede causar otros trastornos cardíacos y se asocia a un aumento del riesgo de ACV en especial después de un consumo puntual excesivo, así como a unas cifras más altas de presión arterial y a un mayor riesgo de varias enfermedades y lesiones no vasculares.

El riesgo de CI parece reducirse en los consumidores regulares de cantidades moderadas de alcohol. (1, 21, 23, 40)

3. 7. 1. 3 DIABETES, HIPERINSULINEMIA E HIPERGLUCEMIA

Globalmente, la diabetes eleva de forma característica el riesgo relativo de muerte por CI y de muerte por ACV en unas 3 veces. Además en los individuos sin diabetes se ha observado que el riesgo de CI está relacionado de manera directa y continua con las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina. (1, 21, 23)

3. 7. 1. 4 EDAD Y SEXO

El riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aumenta de manera constante a medida que avanza la edad y es mayor en los hombres que en las mujeres, aunque esta diferencia disminuye al aumentar la edad y es mayor para la cardiopatía isquémica que para el accidente cerebrovascular. La relación de la edad y el sexo con la prevalencia de HA es evidente. La prevalencia de HA en el varón aumenta progresivamente hasta la década de los 70 que se mantiene o aún se reduce ligeramente. En mujeres, el incremento mayor se produce en la década de los 50, aumentando progresivamente hasta la década de los 80. La prevalencia es muy elevada para ambos sexos en la década de los 70 y 80 debido especialmente al componente sistólico. (1, 10, 21, 23)

3. 7. 1. 5 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREEXISTENTE

Los antecedentes de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta, constituyen un factor predecible específicamente importante para el futuro riesgo de desarrollo de episodios cardiovasculares graves. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva presentan de forma característica una tasa de mortalidad de un 10% o más al año. Los pacientes con antecedentes de ACV presentan un riesgo de nuevo ACV de un 3% a un 5% ó más al año y el riesgo de otros accidentes cardiovasculares graves es como mínimo, de algunas unidades porcentuales mayores. En los pacientes con antecedente de infarto de miocardio o angina inestable, la incidencia anual de recidivas de infartos o de muerte por CI es igual o superior a un 4% y el riesgo de otros episodios cardiovasculares graves que suponen un 1 ó 2% adicional. (1, 13, 16, 21, 23)

3. 7. 1. 6 HERENCIA

Cuando se transmite de padres a hijos se hereda una tendencia o predisposición a desarrollar cifras elevadas de tensión arterial. Se desconoce su mecanismo exacto pero la experiencia acumulada demuestra que cuando una persona tiene un progenitor (o ambos) hipertensos, las posibilidades de desarrollar hipertensión son el doble que las de otras personas con ambos padres sin problemas de hipertensión. (5, 13, 16)

3. 7. 1. 7 LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

Las concentraciones crecientes de colesterol total y de colesterol LDL se asocian a incrementos del riesgo de CI. El riesgo relativo parece disminuir a medida que avanza la edad aunque es característico que el riesgo absoluto aumente. ^(1, 17)

3. 7. 1. 8 OBESIDAD

El aumento del índice de masa corporal se asocia a un incremento del riesgo de CI. Es probable que el riesgo asociado con la obesidad se deba en parte a una elevación de la presión arterial, aunque también es posible que intervenga la reducción de colesterol HDL y el aumento en los niveles de glucosa e insulina. Aunque la mayoría de enfermedades renales se asocian a un aumento del riesgo, la nefropatía diabética parece ser la que confiere el máximo riesgo.

En los diabéticos sin una nefropatía franca, se ha observado que la microalbuminuria se asocia a un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares graves de 2-3 veces. ^(1, 17, 21, 23)

3. 7. 1. 9 ORIGEN ÉTNICO

El origen étnico tiene también una intensa asociación con el riesgo de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes. En muchos países los grupos de minorías étnicas, como los minorías de Nueva Zelanda y los indígenas de los Estados Unidos, presentan un riesgo de CI considerablemente superior al de la mayoría de la raza blanca. Los individuos de raza negra tienen el doble de posibilidades de desarrollar hipertensión que los de raza blanca. ^(16, 19, 20)

3. 7. 1. 10 TABAQUISMO

El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de CI y de ACV a todas las edades, pero tiene especial importancia en las personas más jóvenes. En los varones de menos de 65 años, se ha observado que el tabaquismo aumenta el riesgo de muerte cardiovascular al doble, mientras que en los hombres de edad igual o superior a 85 años, se observó que el riesgo aumentaba tan solo en un 20 %. ^(16, 19, 20)

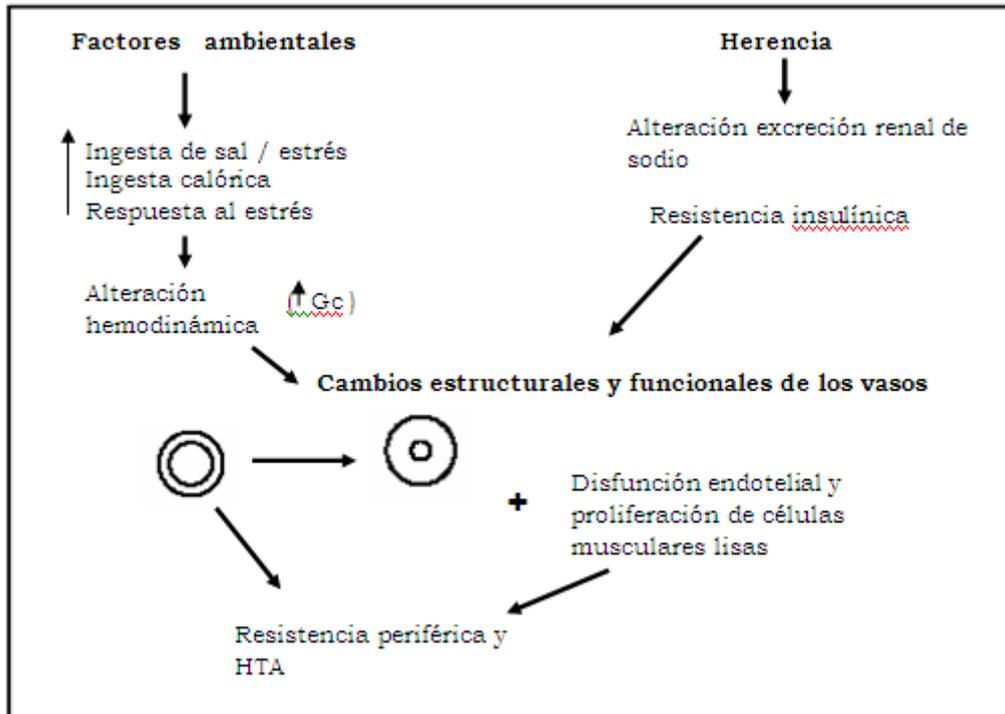


Fig.14 Afectación vascular en la génesis de la Hipertensión Arterial

3. 8 CONSECUENCIAS

La terapéutica farmacológica trata la disminución de la presión arterial con el objetivo de mejorar los síntomas, prevenir las complicaciones (cardíacas, cerebrales, oculares, renales) y mejorar la esperanza de vida. Aunque los fármacos antihipertensores no están exentos de riesgos, la morbilidad y la mortalidad de la hipertensión arterial son lo suficientemente importantes para que toda hipertensión arterial deba ser tratada con medios adaptados a su gravedad y a las características del paciente y de su entorno. ^(10, 11, 16)

Los pacientes con elevación crónica de la presión arterial sufren daño en los llamados “órganos blanco”. Los principales órganos blanco de la HA son el corazón, el cerebro, el riñón y la retina. ⁽³⁾

Corazón: Cuando el VI debe expulsar sangre contra presiones crónicamente elevadas sufre una sobrecarga de presión. Ante esta circunstancia sobreviene hipertrofia ventricular izquierda como respuesta adaptativa y se aceleran los procesos ateroscleróticos de los vasos coronarios. Esto afecta tanto la demanda de oxígeno (el aumento de la masa ventricular y de las presiones sistólicas incrementadas, como la oferta (disminución del flujo sanguíneo), lo que aumenta en grado significativo el riesgo de isquemia. En términos funcionales, en un corazón debe bombear sangre ante una presión crónicamente elevada es una alteración de relajación. Esto implica presiones de fin de diástole aumentadas,

reducción de la fase de llenado rápido (que dependía de la diferencia de presión) con aumento del trabajo auricular en el llenado activo. La HVI con lleva entonces aumento del consumo de oxígeno miocárdico, incremento de las presiones de llenado que lleva a la congestión pulmonar y suele manifestarse con disnea. ^(3, 10, 11, 16)

Cerebro: La PAS elevada es un factor de riesgo demostrado para la enfermedad cerebrovascular. En la enfermedad cerebrovascular se produce aterosclerosis intracraneana y extracraneana. Si la presión arterial elevada tuvo repercusión cardiaca, el riesgo de ataques cerebrovasculares es mayor. El accidente cerebrovascular es infarto o muerte de tejido nervioso con pérdida de funciones neurológicas, como el habla, el movimiento de alguna parte del cuerpo o la pérdida de las funciones superiores. ^(10, 19, 20)

Riñón: El daño producido por la hipertensión glomerular, que induce glomerulosclerosis y nefrosclerosis. Un marcador del compromiso renal es la pérdida de proteínas por la orina (proteinuria). ⁽³⁾

Retina: Se estudia mediante el examen del fondo del ojo, donde la hipertensión produce estrechamiento arteriolar difuso, esclerosis, aumento de la permeabilidad capilar, exudados y hemorragias que dañan la retina. ⁽³⁾

TRATAMIENTO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

4. TRATAMIENTO

4.1 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

La decisión de iniciar tratamiento farmacológico depende de los niveles de presión arterial y del riesgo cardiovascular global del paciente. La reducción de la PA obtenida con el tratamiento farmacológico ha demostrado que reduce la morbilidad y mortalidad cardiovascular disminuyendo las complicaciones asociadas a la HA (accidentes vasculares cerebrales, isquemia coronaria, insuficiencia cardiaca, progresión de enfermedad renal, hipertensión acelerada-maligna). (3, 4)

En la actualidad se dispone de un número extraordinariamente elevado de fármacos que por mecanismos diferentes en uno u otro caso consiguen un buen control de la presión arterial. En la tabla 2 se establece una clasificación en función del mecanismo fundamental de acción; pero el mecanismo no siempre establece la intensidad del efecto perseguido. Por otra parte, la acción fundamental que condiciona la reducción de la presión arterial puede originar otras acciones compensadoras que contrarrestan en parte esa reducción de la presión arterial y restan eficacia antihipertensora al fármaco. Resulta entonces recomendable asociar un segundo fármaco que controle estos mecanismos compensadores, y potenciar así la acción antihipertensora del fármaco original. (10, 11)

1. *Diuréticos*

- Tiazidas
- Diuréticos del asa
- Ahorradores de K⁺

2. *Inhibición de la actividad simpática*

- Bloqueadores β – adrenérgicos
- Bloqueadores α – adrenérgicos
- Bloqueadores α y β – adrenérgicos: labetalol
- Inhibidores centrales: α – metildopa, clomidina, guanfacina, guanabenz.
- Inhibidores de la actividad en la terminación simpática: guanetidina, debrisoquina, reserpina
- Bloqueadores de la transmisión ganglionar: trimetafán

3. *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)*

- Captopril, enalapril, lisinopril, quinapril

4. *Antagonistas de calcio*

- Nifedipino, varapamilo, diltiazem

5. *Vasodilatadores arteriales*

- Por abrir canales de K⁺: pinacidil, diazóxido, minoxidil
- Por formar radicales NO: nitroprusiato sódico
- Por otros mecanismos: hidralazina, endralazina, cadralazina

6. Bloqueadores de receptores 5-HT₂

- Ketanserina

7. Agonistas dopaminérgicos

- Fenoldopam, ibopamina

Tabla 2. Clasificación de los fármacos antihipertensores por su mecanismo principal de acción. ^(10, 11)

Los distintos fármacos antihipertensivos tienen que dar lugar finalmente a una reducción del gasto cardiaco, una disminución de las resistencias periféricas o en mayor o menor grado ambos efectos simultáneamente por mecanismos de acción no siempre suficientemente conocidos y generalmente de naturaleza multifactorial (Figura 12). ⁽¹¹⁾

En la siguiente figura se muestra de forma general el sitio de acción y el tipo de modulación que llevan a cabo, algunos fármacos antihipertensivos.

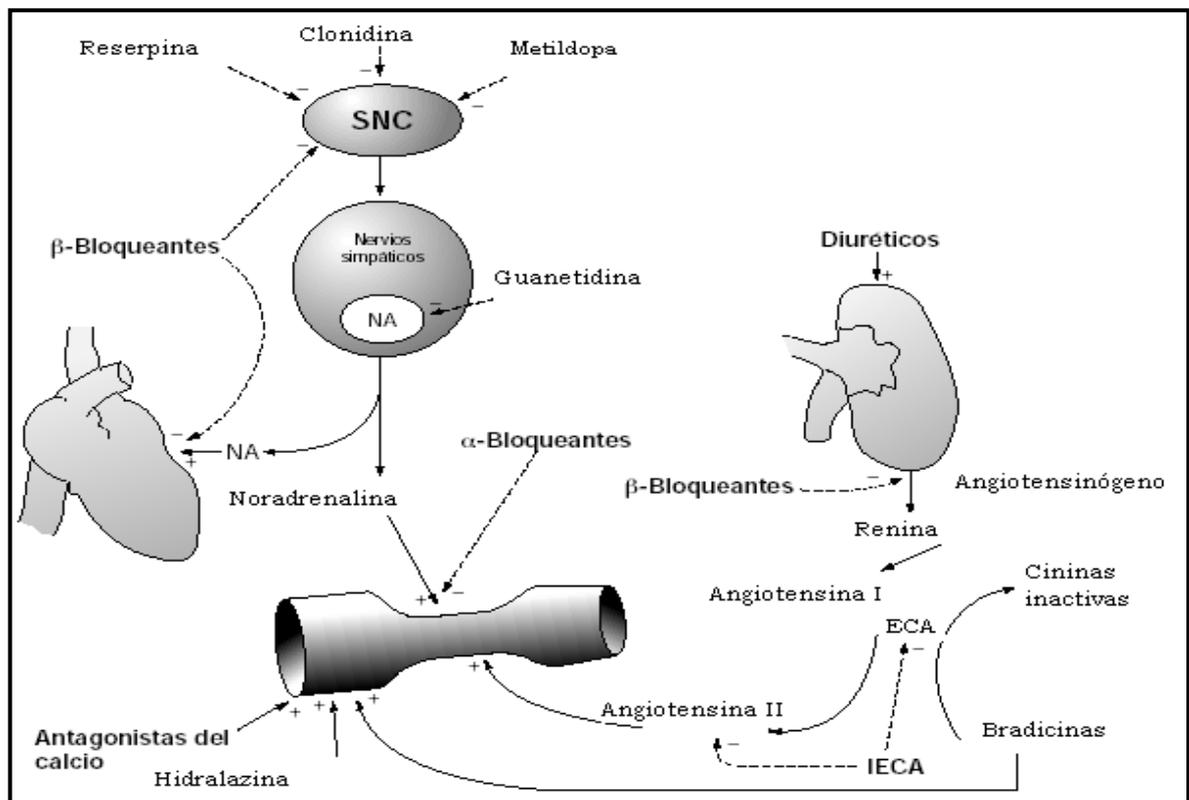


Fig. 15 Principales puntos de acción de los medicamentos antihipertensivos Línea continua: acción facilitadora; Línea discontinua: acción inhibitoria. ⁽¹¹⁾

4. 1. 1 FÁRMACOS DIURÉTICOS

Los diuréticos más utilizados para el tratamiento de la hipertensión son las tiazidas y su derivado la clortalidona y los diuréticos del asa (Tabla 3). Todos incrementan la pérdida de sal y agua con la consiguiente reducción del volumen plasmático a corto plazo, unos y otros actúan de manera diferente a nivel renal. En lo que se refiere a la acción antihipertensora la diferencia principal entre ellos estriba en que las tiazidas precisan de una función renal aceptable para tener efecto, mientras que los diuréticos del asa incluso pueden actuar con función renal disminuida. Las tiazidas interfieren en el transporte de sodio en el segmento de dilución cortical de la nefrona, incrementando la eliminación de sodio, cloruros y agua; asimismo aumenta la excreción de potasio, magnesio, fosfatos, bromuros y yodo. De forma paralela, se produce un descenso tensional dosis- dependiente hasta un máximo de 30 mg/día de hidroclorotiazida – o equivalente - dosis por encima de la cual no se obtienen efectos hipotensores proporcionados. Este descenso tensional se atribuye inicialmente a la disminución del volumen extracelular, del volumen plasmático y del gasto cardíaco, parámetros que descienden respecto a los valores iniciales. Las resistencias vasculares periféricas disminuyen y por ello se tiende a restaurar el valor previo de gasto cardíaco e incluso aumenta moderadamente. La acción antihipertensiva se atribuye a la dilatación arteriolar y consiguiente disminución de resistencias periféricas por disminución del contenido celular en sodio y disminución de la excitabilidad. (10, 11, 17, 19, 24)

Los diuréticos en estudios clínicos controlados y a largo plazo, han demostrado ser capaces de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, así como todas las causas de mortalidad. (10)

Los diuréticos ahorradores de potasio espirolactona y amilorida poseen una actividad antihipertensora moderada. La propiedad de reducir la eliminación renal de iones K^+ produce mejores efectos que el suplemento de K^+ sobre las concentraciones celulares de éste. Por ello se utilizan ampliamente como medicación combinada con las tiazidas y análogos en el tratamiento de la hipertensión. (10, 11, 26)

Se utilizan como diuréticos antihipertensivos todas las tiazidas, sus compuestos afines que poseen un grupo sulfonamida (furosemida, clortalidona, clopamida, indapamida, xipamida) y los diuréticos ahorradores de potasio (espirolactona, triamtereno, amilorida). (11, 22, 26, 29)

	Dosis diaria (mg)
<i>Tiazidas y análogos</i>	
Bendroflumetiazida	2,5-5
Clopamida	1-2
Clorotiazida	125-500
Clortalidona	12,5-50
Hidroclorotiazida	12,5-50
Indapamida	2,5-5
Metolazona	2,5-5
Polítiazida	1-2
Quinetazona	50
Triclormetiazida	2-4
Xipamida	10-20
<i>Diuréticos del asa</i>	
Bumetanida	1
Furosemida	20-40
Torasemida	5
<i>Ahorrradores de potasio</i>	
Amilorida	5-10
Espironolactona	25-100
Triamtereno	50-150

Tabla 3. Diuréticos utilizados en el tratamiento de la Hipertensión Arterial

4. 1. 1. 1 MECANISMO DE ACCIÓN

La acción común de compuestos tan variados por su estructura y su sitio de acción es la acción diurética que hace perder sodio y con ello, reducir el volumen plasmático y extracelular. Por eso se piensa que la acción hipotensora es consecuencia de la natriurética y que en general existe una relación cuantitativa entre la intensidad de una y otra acción.^(32, 33, 34)

En la acción hipotensora suelen distinguirse dos fases. En la inicial predomina la acción deplecionadora de sodio, el volumen plasmático y el espacio extracelular, que origina reducción del volumen minuto cardíaco y por tanto de la presión arterial. En esta fase no disminuye la resistencia periférica, incluso puede aumentar.

En la fase diferida tras varias semanas de tratamiento el gasto cardíaco se recupera, si bien la carga total de sodio en el organismo permanece disminuida. Predomina entonces la reducción de la resistencia vascular periférica que, según algunos autores, obedece a una reducción en la actividad de la pared arteriolar a los estímulos neurógenos y químicos que normalmente provocan vasoconstricción.^(32, 33, 34)

4. 1. 1. 2 EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

La acción hipotensora es moderada, de unos 10 – 15 mm Hg, y se suma a la que por sí misma ejerce la restricción de sodio de la dieta; de ahí que los diuréticos sean hipotensores de primera línea o escalón en las hipertensiones moderadas. (24, 26)

4. 1. 2 BLOQUEADORES β – ADRENÉRGICOS

Los fármacos bloqueadores de los β_1 -adrenorreceptores han mostrado utilidad terapéutica en un amplio número de enfermedades cardiovasculares, incluyendo isquemia coronaria, la hipertensión y fallo cardíaco crónico. En su empleo como antihipertensores, ha sido de utilidad para la prevención primaria de las complicaciones cardiovasculares en el paciente hipertenso. (10, 11, 26)

4. 1. 2. 1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los β -bloqueantes disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, así como la frecuencia cardíaca, por lo que inicialmente reducen el gasto cardíaco. Ello pone en marcha un reflejo mediante barorreceptores, que tienden a incrementar las resistencias vasculares periféricas a pesar de lo cual la tensión arterial desciende. Estos cambios precoces son más evidentes con los β -bloqueantes desprovistos de actividad simpaticomimética intrínseca. Cuando la administración se mantiene durante períodos prolongados, persiste la acción hipotensora y bradicardizante. Este efecto es de instauración gradual, así como su desaparición, una vez que el tratamiento se retira. Esta evolución temporal tiene la ventaja de permitir mayor separación entre las tomas y por ende un cumplimiento más fácil del tratamiento. (10, 11, 26)

Existen dos tipos de β -receptores adrenérgicos en base a su respuesta a las catecolaminas. Los receptores β_1 predominan fundamentalmente en el tejido cardíaco cuya activación produce taquicardia y aumento de la contractilidad y excitabilidad miocárdica y los β_2 que se encuentran sobre todo en pulmón y vasos induciendo dilatación arteriolar sistémica. (4, 26)

Producen pues un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas. Reducen las resistencias vasculares periféricas por un mecanismo mixto en el que están implicados el bloqueo de los receptores β_2 -presinápticos, una acción central (reajuste de los barorreceptores), la inhibición de la secreción de renina y un aumento de la síntesis vascular de prostaglandina I_2 y óxido nítrico. Así pues, su efecto antihipertensivo se debe a varios mecanismos, siendo los más importantes:

- Disminución del gasto cardíaco: La disminución del gasto cardíaco trae consigo un aumento de las resistencias periféricas los primeros días del tratamiento, pero este fenómeno refleja un acomodo en días, volviendo las resistencias periféricas a su situación basal mientras que el gasto cardíaco sigue bajo.
- Inhibición de la actividad de renina plasmática: El bloqueo de los receptores β_1 de las células yuxttaglomerulares del riñón inhibe la liberación de renina. La inhibición de la renina plasmática trae consigo una disminución de la síntesis de angiotensina I y II, cuestión que puede ser útil en el tratamiento de pacientes hipertensos con niveles elevados de renina, serían pues más útiles en pacientes jóvenes que en ancianos, ya que la actividad de renina plasmática en los primeros está más elevada. (4, 26)

4. 1. 2. 2 EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

Los β -bloqueantes se han mostrado efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial ligera-moderada y en sus complicaciones cardiovasculares. Su efectividad se pone de manifiesto tanto en monoterapia como asociados a otros grupos farmacológicos. Los β -bloqueantes son útiles en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda así como en la prevención de reinfarto en pacientes que previamente lo habían tenido. Reducen la progresión de las placas de ateroma en modelos de experimentación animal. (26, 32, 35)

En general responden mejor a β -bloqueantes los hipertensos varones blancos y son particularmente útiles en aquellos con renina alta, palpitaciones, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, estrés, ansiedad, hipertiroidismo, glaucoma o migraña. En general se prefieren los β - bloqueantes, β_1 -selectivos y los que permiten una única dosis al día, pues facilitan el seguimiento del tratamiento. Asociados a vasodilatadores que reducen la actividad neurohormonal y la taquicardia que estos producen, a la vez que potencian su actividad antihipertensiva. (35, 36, 38)

4. 1. 3 BLOQUEADORES α – ADRENÉRGICOS

La estimulación α -adrenérgica determina una respuesta presora que se previene por la administración de los antagonistas, disminuyendo las resistencias periféricas e implicando a los vasos de capacitancia en los que asimismo producen relajación. Esta respuesta hipotensora se registra tanto durante el reposo como con el ejercicio y no se acompaña de cambios en el gasto. Los α_1 -bloqueantes prazosina, terazosina y doxazosina se pueden utilizar en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada, presentando una eficacia similar, en monoterapia, a otros compuestos de primera fila. (10, 11, 32)

1.	<i>Antagonistas α_1</i>
a)	Bloqueo reversible Quinazolinas: prazosina, doxazosina, trimazosina, terazosina y alfuzosina Imidazolinas: fentolamina y tolazolina (similar actividad antagonista α_2) Ergóticos: ergotamina, LSD25 y derivados Varios: famsulosina, urapidilo, indoramina, corinantina, ketanserina y algunos neurolépticos
b)	Bloqueo irreversible Haloalquilaminas: fenoxibenzamina y dibenamina (cierta actividad antagonista α_2) Imidazolinas: cloroetilclonidina Varios: prazobind
2.	<i>Antagonistas α_2</i>
a)	Bloqueo reversible Indolalquilaminas: yohimbina y rauwolscina Imidazolinas: metoxi-idazoxán (RX821002), idazoxán, efaroxán, midaglizol e imiloxán Varios: mirtazepina y fluparoxán
b)	Bloqueo irreversible Varios: benextramina y EEDQ (similar actividad antagonista α_1)
3.	<i>Antagonistas α y β</i>
	Varios: labetalol, prizidilol y medroxalol

Tabla 4. Clasificación de los antagonistas α -adrenérgicos, en función del tipo de bloqueo. ⁽¹¹⁾

4. 1. 3. 1 MECANISMO DE ACCIÓN

Son sustancias de gran heterogeneidad estructural que muestran afinidad estereoquímica por los α -adrenorreceptores e inhiben tanto la actividad simpática endógena en su manifestación α -adrenérgica, como la acción de los fármacos agonistas α -adrenérgicos. La afinidad de estos fármacos por los α -adrenorreceptores puede no ser muy selectiva, de forma que algunos de ellos pueden ocupar también receptores de otra naturaleza. ^(32, 36)

Algunos bloqueantes α -adrenérgicos se comportan como agonistas parciales: estimulan o bloquean el receptor α -adrenérgico en función de la existencia y concentración de otros agonistas con mayor o menor actividad intrínseca que ellos mismos. Al distinguir dos familias de α -adrenorreceptores, se han diferenciado también antagonistas con mayor afinidad por uno u otro subtipo. En la actualidad, el mayor fruto terapéutico se obtiene del bloqueo de los receptores α_1 , por lo que son los más ampliamente utilizados, estando en estudio las posibilidades terapéuticas del bloqueo selectivo de los α_2 -adrenorreceptores. ^{(28,}

29)

Los antagonistas de los α -adrenoreceptores producen, de manera específica, el fenómeno denominado inversión de la respuesta a la adrenalina, ya que al bloquear la actividad α_1 se mantiene la actividad β_2 vasodilatadora; en cambio sólo reducen o inhiben (pero no invierten) la respuesta hipertensora a la noradrenalina. ⁽¹¹⁾

4. 1. 3. 2 EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

Como agentes únicos producen hipotensión mantenida en las hipertensiones leves y moderadas. Pueden administrarse de forma combinada según la intensidad de la hipertensión y la tolerancia del enfermo. En el hipotenso no afecta la filtración glomerular ni al flujo renal, por lo que puede administrarse en enfermos renales. ^(10, 11)

4. 1. 4 INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA

Los inhibidores de la enzima de conversión (IECA), actúan inhibiendo la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), que convierte la angiotensina I en angiotensina II que es la sustancia vasoconstrictora más potente del organismo, aumenta el tono simpático y libera vasopresina y aldosterona con la consiguiente retención hidrosalina. Los IECA interfieren, por tanto, en las acciones vasopresoras y antinatriuréticas de la angiotensina II y de la aldosterona y esto se traduce en una vasodilatación que es diferente en los distintos tejidos, dependiendo de la sensibilidad de cada uno de ellos, lo cual permite una redistribución de los flujos locales. ^(32, 33, 35)

Además, la inhibición de la enzima de conversión impide la degradación de las cininas contribuyendo a la dilatación y a la diuresis y aumenta la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras y óxido nítrico. ^(35, 36)

4. 1. 4. 1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) disminuyen los niveles de angiotensina II y de aldosterona, incrementan las concentraciones de bradicinina. Se modifican los equilibrios de todo el sistema, por lo que, además, aumentan la actividad renina y angiotensina I. Los IECA ejercen una potente acción hipotensora por disminución de las resistencias periféricas totales. Este efecto, que se produce en los territorios arterial y venoso, es resultante de la acción combinada sobre los sistemas renina-angiotensina y del incremento en bradicinina, que su vez genera producción de óxido nítrico. No obstante, el componente principal de la acción sería el primero, esto es, el bloqueo de la conversión del decapeptido angiotensina I al octapeptido angiotensina II. La mayor parte de los IECA actúan como profármacos que precisan una transformación a nivel hepático —

desesterificación— previa a la posibilidad de ejercer su actividad. Las excepciones a este respecto más destacadas son el lisinopril y el captopril. (10, 11, 35)

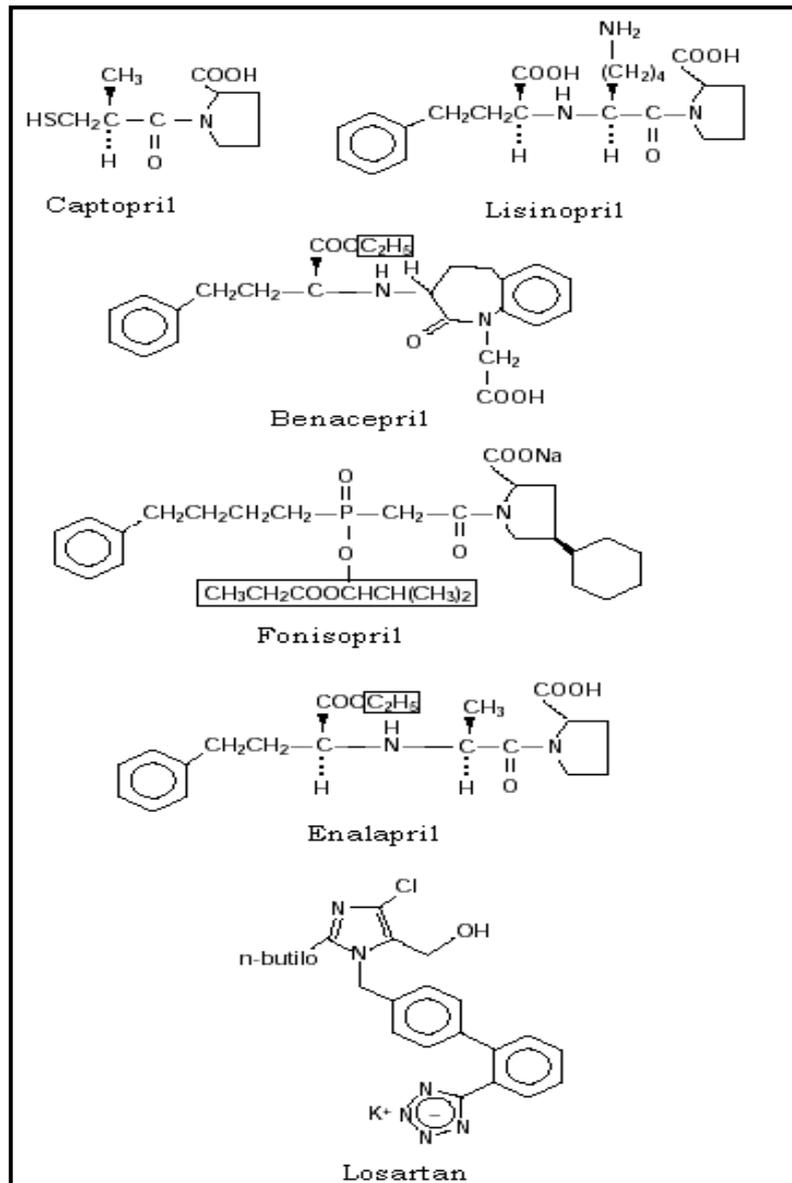


Fig.16 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonista del receptor angiotensínico. (11)

4. 1. 4. 2 EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

Su eficacia antihipertensora se consigue tanto en forma de monoterapia como combinada, especialmente con diuréticos y antagonistas del calcio en pacientes de todas las edades. No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a su eficacia clínica, si bien existen diferencias de tipo farmacocinético y de duración del efecto hipotensor. Su eficacia está demostrada especialmente en el paciente hipertenso con insuficiencia cardíaca congestiva y en el paciente hipertenso con afectación renal y/o diabético en el que han mostrado un claro efecto renoprotector. (35, 36)

4. 1. 5 ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

Producen relajación del músculo liso y así favorecen la vasodilatación, incrementan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen plasmático, disminuyen la hipertrofia celular y no solo evitan la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, son también la desintegración mediada por la bradisinina y la Sustancia P van a actuar en dos subtipos de receptores de angiotensina II. ⁽³⁶⁾

La angiotensina II actúa por la estimulación de receptores específicos, clasificados en dos subtipos que se denominan, respectivamente, AT₁ y AT₂. Los antagonistas de los receptores AT₁ interactúan con los aminoácidos del dominio transmembrana del receptor, previniendo la unión del agonista. Asimismo existe un mecanismo que es el que da lugar a la desensibilización de las células diana, consistente en la «interiorización» de los receptores. La unión de los antagonistas a estos receptores previene este mecanismo, de tal manera que su administración continuada no conlleva la pérdida de sus efectos. ^(39, 40)

4. 1. 6 ANTAGONISTAS DE CALCIO

4. 1. 6. 1 MECANISMO DE ACCIÓN

El estado contráctil de la fibra muscular lisa de los vasos arteriales y venosos depende muy estrictamente de la penetración de Ca²⁺ y de la movilización de los depósitos endógenos. Y aunque la respuesta contráctil inicial a la noradrenalina y la adrenalina dependen de la movilización endógena y no de la contracción exógena de Ca²⁺, tanto la respuesta contráctil mantenida a dichos ligandos como la respuesta contráctil a otros estímulos es función de la penetrabilidad del Ca²⁺ por el canal correspondiente. ^(11, 17)

La principal alteración hemodinámica en el hipertenso es un aumento de las resistencias vasculares periféricas que, a su vez, está en relación con un aumento en la concentración de Calcio intravascular. Los antagonistas del calcio inhiben el flujo de entrada de Ca²⁺ y [Ca²⁺] intravascular, produciendo una potente vasodilatación arteriolar que reduce las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. Esta vasodilatación arteriolar se acompaña de una reducción en [Ca²⁺] en la pared arterial así como en la reactividad vascular a diversos agentes vasoconstrictores. Sin embargo, los antagonistas de calcio apenas modifican el tono venoso. ^(11, 16, 17)

La administración aguda de dihidropiridinas produce una rápida reducción de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial, que se acompaña de un aumento

de la fracción de eyección y del volumen minuto cardíaco. Esta reducción de la presión arterial activa por vía refleja los barorreceptores y aumenta el tono simpático y la actividad del sistema renina-angiotensina. ⁽¹⁷⁾

Ello explica por qué la acción antihipertensora de las dihidropiridinas se acompaña de un aumento de la frecuencia sinusual y de los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y angiotensina II, aunque no modifican los niveles de dopamina, adrenalina y aldosterona. Al cabo de 4-6 semanas de tratamiento se produce un reajuste de los barorreceptores, por lo que la frecuencia, el volumen minuto y los niveles de noradrenalina y angiotensina II vuelven a sus valores control a pesar de que la reducción de la presión arterial y de las resistencias periféricas se mantienen. ^(10, 11)

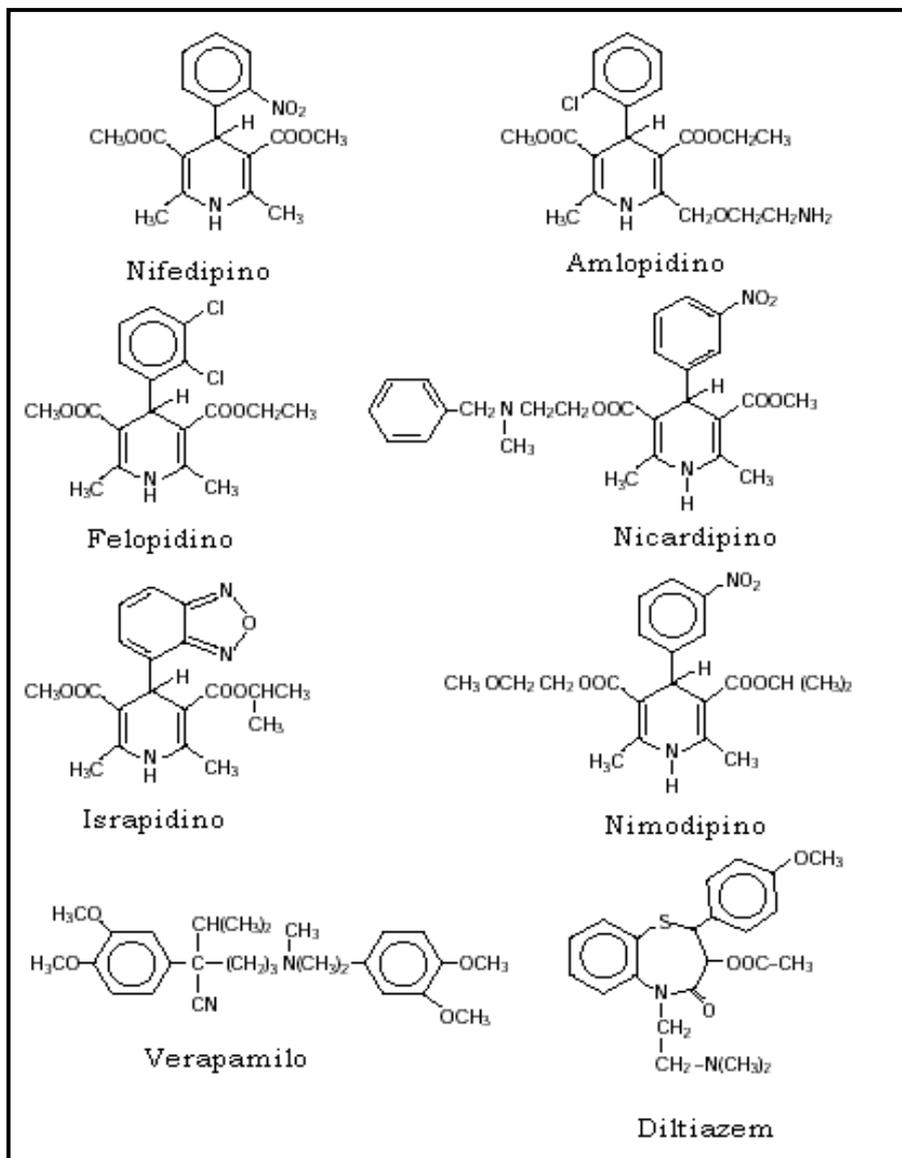


Fig. 17 Fármacos antagonistas de Calcio. ⁽¹¹⁾

4. 1. 6. 2 EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

Son fármacos de primer escalón en el tratamiento de la hipertensión. Son útiles en la hipertensión leve o moderada que cursa con renina baja y en la que no responde o está contraindicada la administración de diuréticos o bloqueadores. Son de elección en la hipertensión asociada a cardiopatía isquemia, encefalopatía hipertensiva, accidentes cerebrovasculares, migraña, vasculopatías periféricas, taticardias supraventriculares o miocardiopatía hipertrófica. (10, 11, 17)

A diferencia de otros vasodilatadores, no producen retención hidrosalina, depresión, hipotensión postural o broncoconstricción, no agravan vasculopatías periféricas ni producen cambios de la esfera sexual y no alteran la tolerancia a la glucosa, los niveles plasmáticos de ácido úrico, de triglicéridos o de LDL-colesterol. Poseen propiedades antianginosas y antiarrítmicas, reducen la hipertrofia cardíaca y en tratamientos crónicos, ejercen un efecto protector de las lesiones titulares cardíacas, cerebrales y renales, posiblemente por inhibir la acumulación patológica de Ca^{2+} intracelular. (32, 35)

4. 1. 7 HIPOTENSORES DE ACCIÓN CENTRAL

Los agonistas centrales actúan como agonistas de los receptores α_2 fundamentalmente sobre los centros vasomotores que se encuentran en el encéfalo con lo que dan lugar a una disminución de la estimulación simpática procedente del SNC. Como resultado de ello, el gasto cardíaco se reduce ligeramente pero el principal efecto hemodinámico es una disminución de la resistencia vascular periférica. (4, 32, 35)

La Clonidina presenta como actividad principal la estimulación de los α_2 -adrenorreceptores en el SNC determinado una disminución de las descargas pre y posganglionares en el sistema noradrenérgico dando lugar a la hipotensión, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. Sólo a dosis elevadas es capaz de causar vasoconstricción inicial por estimulación α_2 -adrenérgica en el propio músculo liso vascular. (4)

Mientras a la α -metildopa se le atribuía su actividad hipotensora a la inhibición de la enzima dopamina descarboxilasa (DOPA) descarboxilasa y la consiguiente inhibición de la síntesis de noradrenalina, pero estudios recientes demuestran que su actividad es similar clonidina, mediante un proceso en el cual la α -metildopa se transforma en α -metildopamina y finalmente en α -metilnoradrenalina, sustancia que actúa como falso neurotransmisor α_2 -agonista y determina la respuesta hipotensora con acción a nivel central del bulbo,

produciendo una disminución de la resistencia periférica total y por ende la presión arterial, con poca repercusión sobre el gasto cardiaco. ⁽³⁶⁾

4. 1. 8 VASODILATADORES PERIFÉRICOS

Llamados también vasodilatadores de acción directa, debido a que producen una relajación del músculo arteriolar, incrementando la frecuencia y el gasto cardíaco por un mecanismo múltiple que implica la producción de NO, cuyo papel vasodilatador esta mediado por AMPc dentro de la misma célula, otro mecanismo es la apertura de los canales de K⁺ provocando una hiperpolarización con la subsecuente relajación de la fibra vascular. ⁽³⁶⁾

En la siguiente tabla (Tabla 5) se encuentra la clasificación de algunos de los fármacos antihipertensivos comerciales.

CLASE	FÁRMACOS
Antagonistas de los receptores de Angiotensina II	Losartán
Bloqueadores de los receptores α	Prazonina Terazosina Doxazosina
Bloqueadores de los receptores β	Propranolol Nadolol Timolol
Bloqueadores de los canales de Ca ²⁺	Nifedipino Amlodipino Nicardipino
Diuréticos relacionados con las tiazidas	Clortalidona Indapamida Xipamida
Diuréticos tiazídicos	Vendroflumetiazida Banzotiazida Cloratiazida
Inhibidores de la ECA	Captopril Lisinipril Enalapril Perindopril

Tabla 5. Clasificación de los diferentes fármacos antihipertensivos. ⁽³⁶⁾

4. 2 REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Debido a que las reacciones adversas de los fármacos antihipertensivos son diversas entre cada tipo de fármaco, en la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas más significativas:

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSORES	REACCIONES ADVERSAS
Bloqueadores de los receptores α	La primera dosis puede producir un síndrome caracterizado por mareo, a veces desmayo y palpitaciones, que se debe a una fuerte caída de la presión arterial por vasodilatación arteriolar y venosa acompañada de bradicardia. Con menor frecuencia puede aparecer cefalea, somnolencia, debilidad, palpitaciones y náuseas. Más raramente hay congestión nasal, sequedad de boca y erupciones y muy rara vez, impotencia o dificultad de eyaculación. ⁽⁴⁾
Bloqueadores de los receptores β	Pueden producir bradicardia, brocoespasmo, nauseas, estreñimiento, alteraciones de sueño, sedación intensa, disfunción sexual, calambres, cansancio en las extremidades, aumento en triglicéridos y LDL-Colesterol. ⁽⁴⁾
Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}	Algunos de los efectos adversos que se pueden presentar son: cefalea, rubor facial, mareos o edema periférico, pueden ocasionar reflujo gastroesofágico, estreñimiento y taquicardia. ^(4, 35)
Diuréticos	Las principales reacciones adversas son: sedación, mareos, congestión nasal, impotencia sexual, sequedad de la boca, depresión y cefaleas. Se pueden presentar otros efectos menos comunes como la retención de agua y sodio, síndrome de mala absorción reversible del intestino delgado, aumento de enzimas hepáticas. ⁽³⁵⁾ Reducción de la velocidad de filtración glomerular (GFR) y el aumento de renina. En tratamientos crónicos pueden provocar ligeros aumentos de triglicéridos y colesterol, que se manifiestan en las lipoproteínas de baja densidad. ⁽¹⁰⁾
Inhibidores de la ECA	Algunas reacciones mayores que se presentan son: neutropenia, proteinuria, insuficiencia renal, angioedema, toxicidad fetal e hipotensión, otras reacciones que se presentan con menor frecuencia son exantema cutáneo y tos. ^(10, 11, 36)

Tabla 6. Reacciones Adversas más comunes de los diferentes Fármacos Antihipertensores.

COMPUESTOS DE LA SERIE LQM

5. COMPUESTOS DIMORFOLINICOS, TIOMORFOLINICOS Y PIPERIDÍNICOS

Como parte de una estrategia por conseguir nuevos fármacos capaces de ofrecer un mayor número de efectos benéficos con un mínimo de efectos adversos se han desarrollado técnicas basadas en el diseño de nuevos fármacos asistidos por computadora pretendiendo su síntesis y evaluación para la obtención de nuevas moléculas con actividad terapéutica. (5, 9, 12, 36)

A finales de los años 70's un grupo de investigadores de la Republica China examinaba las propiedades de derivados de la Febrifugina contra la malaria y notaron que un compuesto en prueba, la Changrolina poseía una acción antiarrítmica efectiva por lo que decidieron dividir en tres regiones a la molécula de dicho agente (Fig. 15): la primera de ellas es una porción aromática denominada químicamente 2,6-bis(1-metil-1-il-pirrolidin)fenol, la segunda porción en donde existe un enlace entre la región 1 y 3 resulta ser una región heteroaromática, la cual consiste en una molécula de quinazolina. (5, 9, 12, 36)

La región 1 es en la que se observa la actividad antiarrítmica, así mismo se observó que en la región 2 y 3 podían ser reemplazadas por una gran variedad de heterociclos y otros sustituyentes no cíclicos. (5, 9, 12, 36)

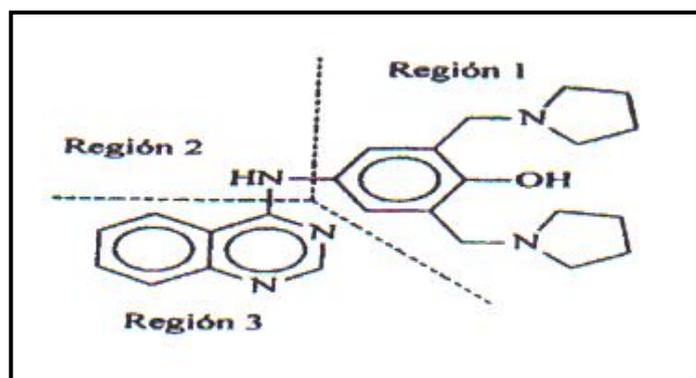


Fig.18 División de la molécula de la Changrolina, en tres regiones. Región 1: 2,6-bis(1-metil-1-il-pirrolidin) fenol, Región 2: existe el enlace entre la Región 1 y 3 (heteroaromática). (5, 9, 12, 36)

Años después los mismos investigadores iniciaron el estudio de la relación estructura química-actividad biológica, la cual consistía en cambiar los sustituyentes de la región 2 y 3, encontrando que los anillos pirrolidinicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos, como la morfolina, tiomorfolina y piperidina. (5, 9, 12, 36)

El grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal ubicado en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 a cargo del Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano, retomo la investigación de estos compuestos procediendo a su síntesis mediante la reacción química entre un fenol sustituido formaldehído y una molécula de morfolina o tiomorfolina (Fig. 16), obteniendo así una serie de compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos, piperidinicos y de cobre, con clave LQM, a los cuales se estudio su actividad biológica dentro del laboratorio de farmacología del Miocardio, a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, de la misma instancia académica, encontrándose que estos compuestos mostraban una actividad antihipertensiva mediante el modelo de rata consciente.

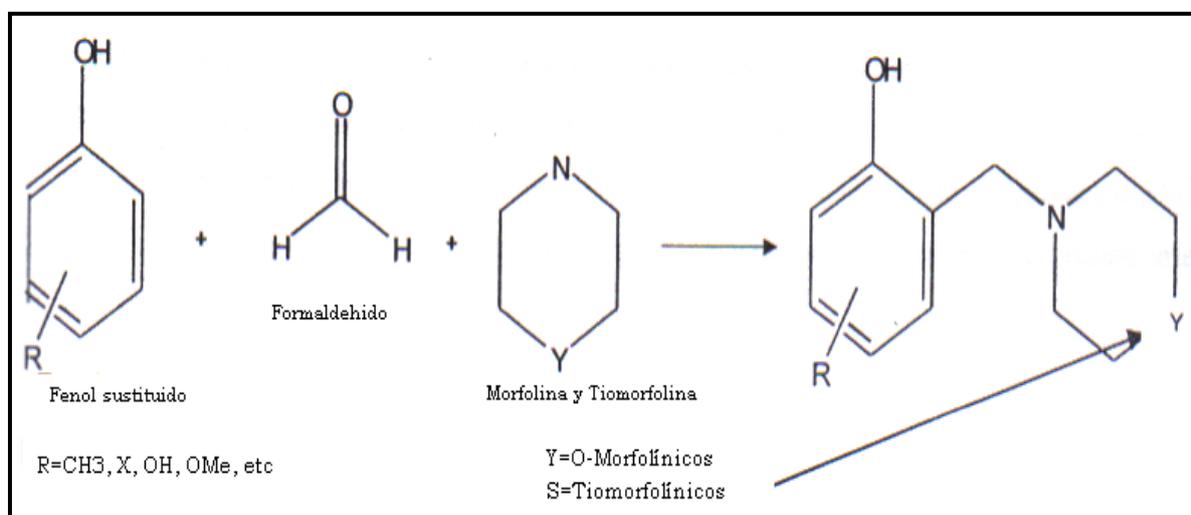
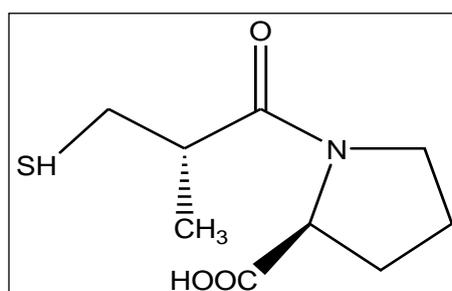


Fig. 19 Reacción química de síntesis de la serie de compuestos dimorfolínicos, tiomorfolínicos y piperidinicos. (5, 9, 12, 36)

En la siguiente tabla se muestran las diferentes estructuras de cada uno de los compuestos a evaluar de la serie LQM.

FÁRMACO DE REFERENCIA



CAPTOPRIL

Fig. 20 Estructura Química del Captopril

COMPUESTO DIMORFOLÍNICO

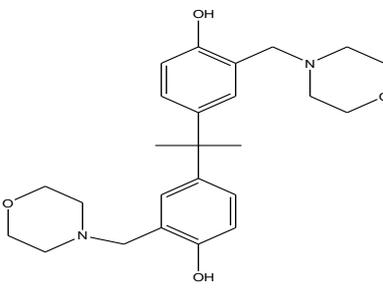
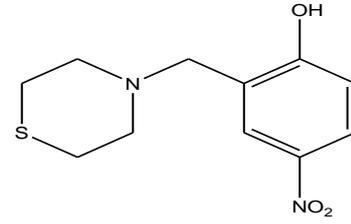
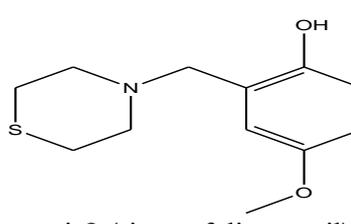
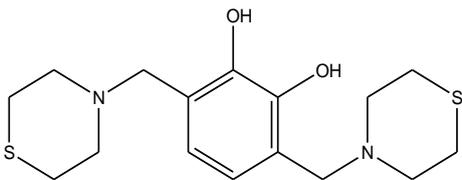
CLAVE DEL COMPUESTO LQM	ESTRUCTURA Y NOMBRE DEL COMPUESTO LQM
352	 <p style="text-align: right;">*HCl</p> <p style="text-align: center;">Sal de Clorhidrato del 302</p>

Tabla 7. Estructura química y nombre del compuesto dimorfolínico sintetizado en el Laboratorio de Química Medicinal.

COMPUESTOS TIOMORFOLÍNICOS

CLAVE DE LOS COMPUESTOS LQM	ESTRUCTURA Y NOMBRE DE LOS COMPUESTOS LQM
324	 <p style="text-align: center;">4-nitro-2-(tiomorfolinometil)fenol</p>
328	 <p style="text-align: center;">4-metoxi-2-(tiomorfolinometil)fenol</p>
329	 <p style="text-align: center;">3,6-bis(tiomorfolinometil)benzeno-1,2-diol</p>

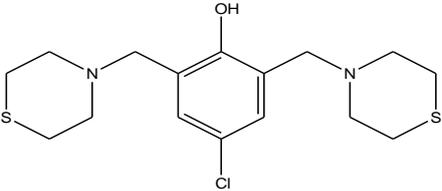
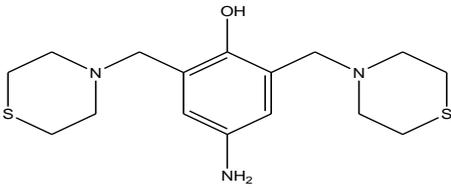
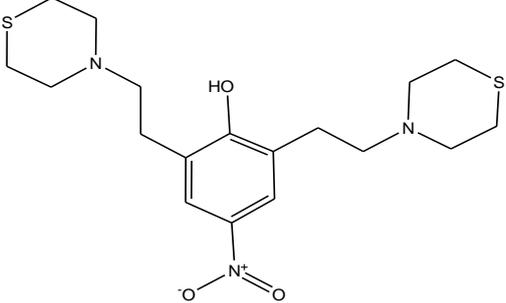
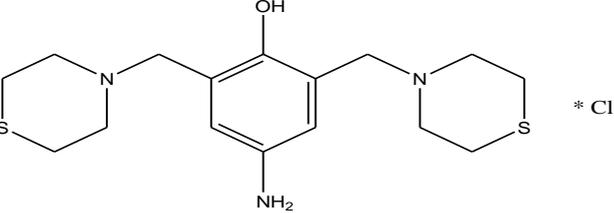
CLAVE DE LOS COMPUESTOS LQM	ESTRUCTURA Y NOMBRE DE LOS COMPUESTOS LQM
337	 <p>4-cloro-2,6-bis(tiomorfolinometil)fenol</p>
341	 <p>4-amino-2,6-bis(tiomorfolinometil)fenol</p>
343	 <p>4-nitro-2,6-bis(tiomorfolinoetil)fenol</p>
353	 <p>Clorhidrato de 4-amino-2,6-bis(tiomorfolinometil)fenol</p>

Tabla 8. Estructura química y nombre de la serie de compuestos tiomorfolínicos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal.

COMPUESTOS PIPERIDÍNICOS

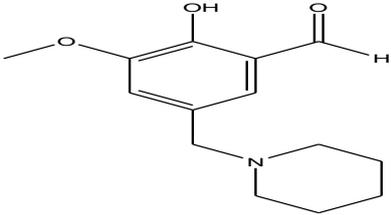
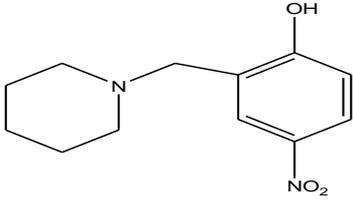
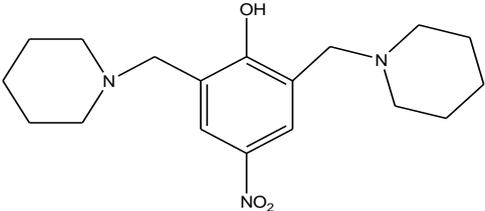
CLAVE DE LOS COMPUESTOS LQM	ESTRUCTURA Y NOMBRE DE LOS COMPUESTOS LQM
336	 <p data-bbox="587 674 1310 707">2-hidroxi-3-metoxi-5-(piperidin-1-ilmetil) benzaldehido</p>
344	 <p data-bbox="799 974 1246 1008">4-nitro-2-(piperidin-1-ilmetil)fenol</p>
345	 <p data-bbox="727 1294 1238 1328">4-nitro-2,6-bis(piperidin-1-ilmetil)fenol</p>

Tabla 9. Estructura química y nombre de la serie de compuestos piperidínicos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal.

6. JUSTIFICACIÓN

En México existen cerca de 18 millones de personas hipertensas, de las cuales un 61% ignora que padecen esta enfermedad. Y solo un 3% sigue un tratamiento de control. Se estima una mortalidad anual de 1 a 2% por causas directamente relacionadas en la población hipertensa no controlada en todo el mundo. En el año 2003 se notificaron 435,579 casos nuevos de hipertensión arterial con una tasa de 41.9/10,000 habitantes. Se observó un incremento con respecto a los años 2001 en donde se notificaron 371,443 casos y 2002 con 390,664 casos. ⁽¹²⁾

Debido a la importancia que presenta la hipertensión por el alto índice de mortalidad y morbilidad, se desarrolló en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, en colaboración con el Laboratorio de Química Medicinal, bajo la dirección de la Dra. Luisa Martínez Aguilar y el Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano, una nueva serie de Compuestos con clave LQM, derivados de morfolina, tiomorfolina, piperidina y cobre con el propósito de sintetizar compuestos asistidos por computadora con posible efecto antihipertensivo, obteniendo nuevas moléculas con actividad biológica menos dañinas y con menores efectos adversos.

7. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto antihipertensivo de nuevos compuestos derivados de la morfolina, tiomorfolina, piperidina y cobre, sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal y comparar este efecto con el fármaco de referencia Captopril, mediante el modelo de rata consciente, utilizando el programa SIEVART, con el cual se obtendrá la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca en Rata Hipertensa Espontánea (SHR)

7.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- Aprender el uso del programa SIEVART, así como la interpretación de los resultados que este modelo registra en forma de gráficos, para evaluar el efecto antihipertensivo de la serie de compuestos LQM.
- Evaluar el efecto de la serie de compuestos dimorfolínicos (LQM 352), tiomorfolínicos (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343, 353), piperidínicos (LQM 336, 344, 345) y de cobre (LQM 401) administrados por vía oral a rata hipertensa espontánea, mediante la elaboración de curvas temporales de presión arterial versus tiempo.
- Comparar el efecto de la presión sistólica, presión diastólica y la frecuencia cardiaca, de la serie de compuestos LQM con el Captopril, aplicando el modelo estadístico de Análisis de Varianza para la evaluación del efecto antihipertensivo.
- Determinar cual de los compuestos evaluados presenta el mejor efecto antihipertensivo, mediante la capacidad de disminución de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica.

8. HIPOTESIS

La Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán ha promovido el diseño y desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos asistidos por computadora, para un control óptimo de la hipertensión arterial en la población mexicana. Así los compuestos dimorfolínicos (LQM 352), tiomorfolínicos (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343, 353), piperidínicos (LQM 336, 344, 345) y de cobre (LQM 401), al ser probados en el modelo de rata consciente producirán este efecto, al medir la disminución de la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca en relación al tiempo.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

9. DESARROLLO EXPERIMENTAL

9.1. MATERIAL BIOLÓGICO

- 70 Ratas Hipertensas Espontáneas (SHR) de 6 meses de edad con un peso de 250g a 300g.

9.2. EQUIPO

- Equipo de evaluación de presión arterial no invasiva SPAM
- Software SIEVART 1, elaborado por el Instituto de Nacional de Cardiología por el MVZ Pedro Flores.
- Balanza analítica SARTORIUS BL 60 S. Serie 12803452.

MATERIAL DE LABORATORIO

CANTIDAD	MATERIAL	CAPACIDAD
2	Dispositivos orales	----
1	Espátula	----
12	Frascos viales	5 ml
5	Jeringas	1ml
2	Vasos de precipitados	50 ml

Tabla 10. Material de laboratorio

9.3. REACTIVOS

- Agua destilada
- Acido Clorhídrico 0.01 N

FÁRMACO DE REFERENCIA

- Captopril Store at RT, Lote CMG-994A. RBI Research Biomedical International

COMPUESTOS A EVALUAR

COMPUESTOS	SERIE LQM
Dimorfolínicos	352
Tiomorfolínicos	324, 328, 329, 337, 341, 343 y 353
Piperidínicos	336, 344 y 345
Cobre	401

Tabla 11. Serie de compuestos LQM a evaluar**9.4 MÉTODO DE EVALUACIÓN PARA DETERMINAR LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA EN RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA.**

1. Realizar 12 lotes de 5 ratas hipertensas espontáneas cada uno, por medio de una curva culebra japonesa.
2. Marcar a cada rata de acuerdo a la distribución.
3. Adiestrar cada rata tomando lecturas de presión arterial.
4. Tomar lecturas de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca (basales) cada 10 minutos por un lapso de 2 horas, con el uso del equipo SPAM.
5. Administrar por vía oral la serie de compuestos LQM (324, 328, 329, 336, 337, 341, 343, 344, 345 352, 353, y 401), según corresponda cada lote.
6. Tomar lecturas de la presión arterial cada 10 minutos por un lapso de dos horas a las ratas bajo tratamiento. Con ayuda del equipo SPAM, el cual fue elaborado en el Instituto Nacional de Cardiología por el M.V.Z. Pedro Flores.
7. De los datos obtenidos con ayuda del software SIEVART 1, realizar las curvas temporales de presión versus tiempo, para la evaluación del efecto antihipertensivo.
8. Comparar cada uno de los efectos con el efecto antihipertensivo de Captopril.
9. Evaluar por medio de un Análisis de Varianza cual de los compuestos presenta un mayor efecto farmacológico.

9.5 TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE LAS PRESIONES ARTERIALES SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA CON APOYO DEL EQUIPO SPAM.

- El animal de experimentación se introduce en una caja que en la superficie inferior tiene cuatro placas metálicas, mismas donde la rata coloca cada una de sus

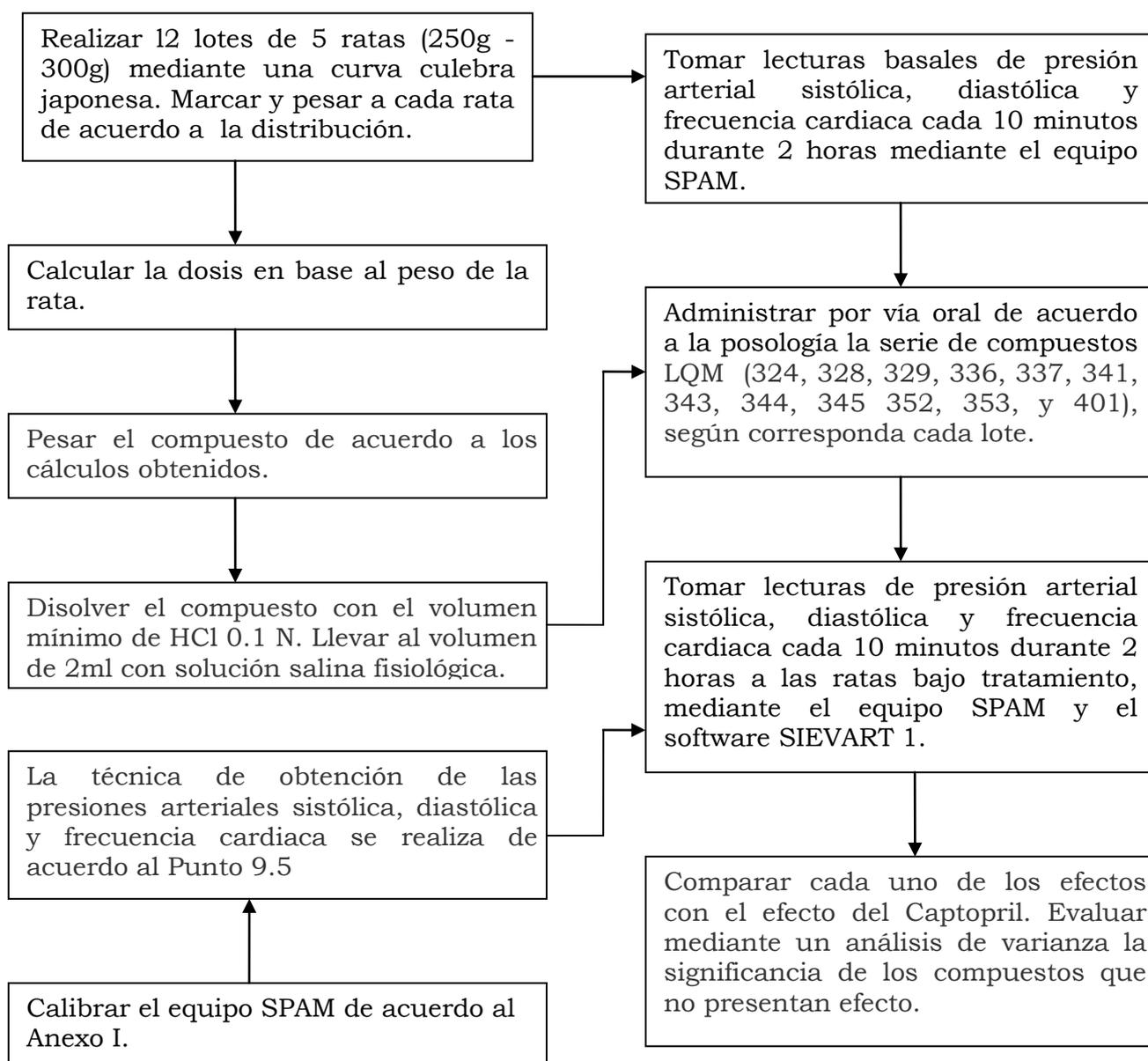
extremidades, estas placas metálicas tienen conectadas un cable transductor, cada una hasta un plug de salida donde se recibe la señal, misma que se introduce a un decodificador el cual convierte los impulsos provenientes del animal en señales gráficas que detecta la computadora.

- El modelo está provisto de un sensor de pulso, el cual se sujeta a la cola de la rata y percibe la señal de la misma en la vena de la cola. Este sensor traduce la señal hasta el decodificador, el cual pasa las señales a la PC en forma de gráficas con ayuda del software SIEVART 1 (Este software es capaz de registrar distintos parámetros como el pulso, presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca en mm Hg. Estos parámetros se reconocen como canales activos y son con los cuales se realizaron los monitoreos).
- Cuenta también con una bomba de aire conectada mediante una manguera a una membrana elástica en forma de anillo por donde se introduce la cola del animal y también se comunica hacia el decodificador. Se inyecta aire por medio de una jeringa que funge como bomba, la cual ejerce una presión directamente sobre la cola de la rata, esta presión de aire ejercida se registra en la computadora como incremento de presión en mm Hg y al retraer el émbolo de la misma jeringa disminuye la presión sobre la cola del animal.

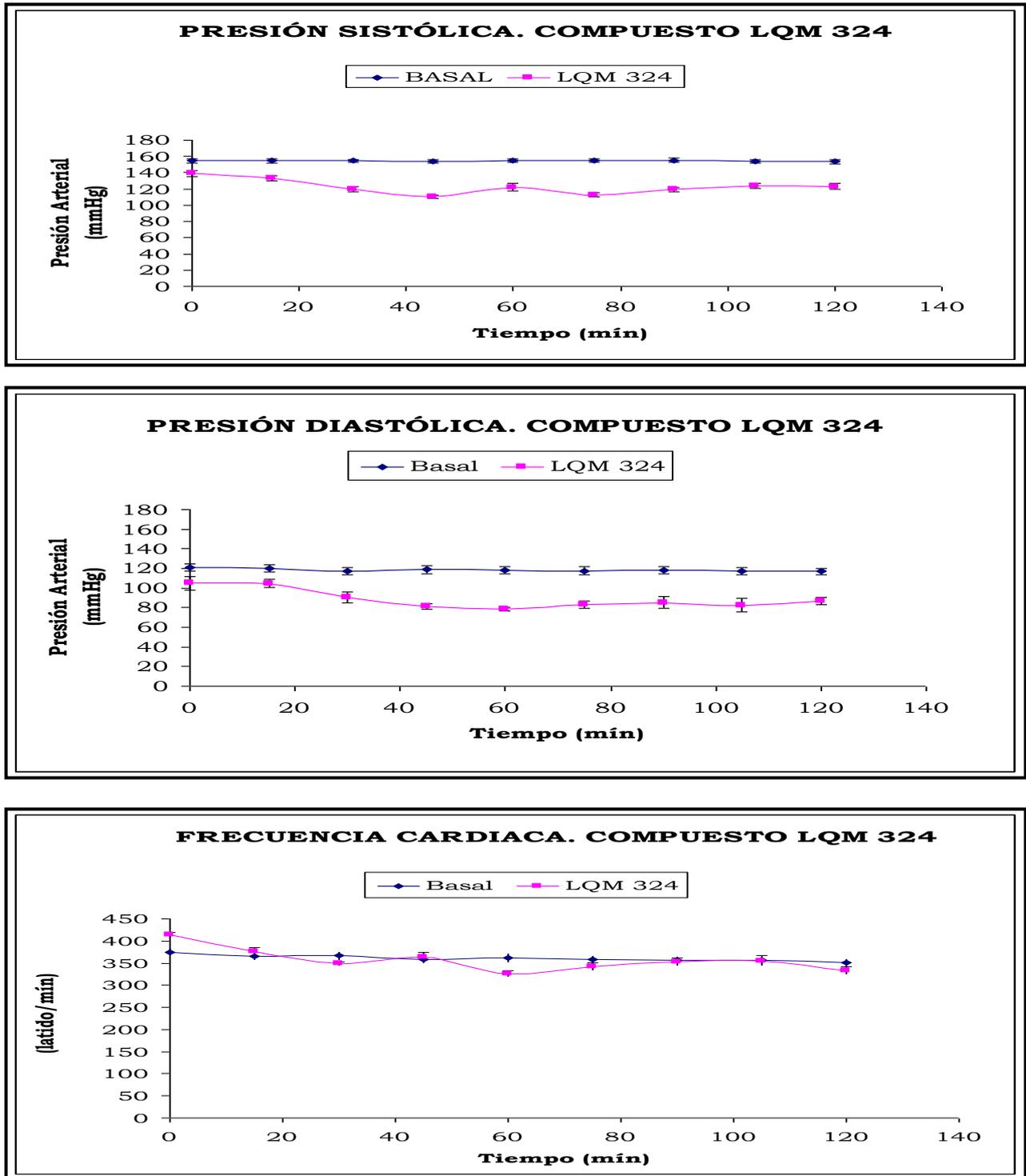
9.6 MÉTODO PARA LA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL DE LOS COMPUESTOS A VALORAR.

1. Pesar a la rata de experimentación.
2. Calcular la dosis en base al peso de la rata.
3. Pesar el compuesto de acuerdo a los cálculos obtenidos.
4. Disolver el compuesto con el volumen mínimo de HCl 0.1 N.
5. Una vez disuelto el compuesto, llevar a un volumen de 2ml con agua destilada.
6. Administrar el compuesto según la posología con ayuda de un dispositivo oral.

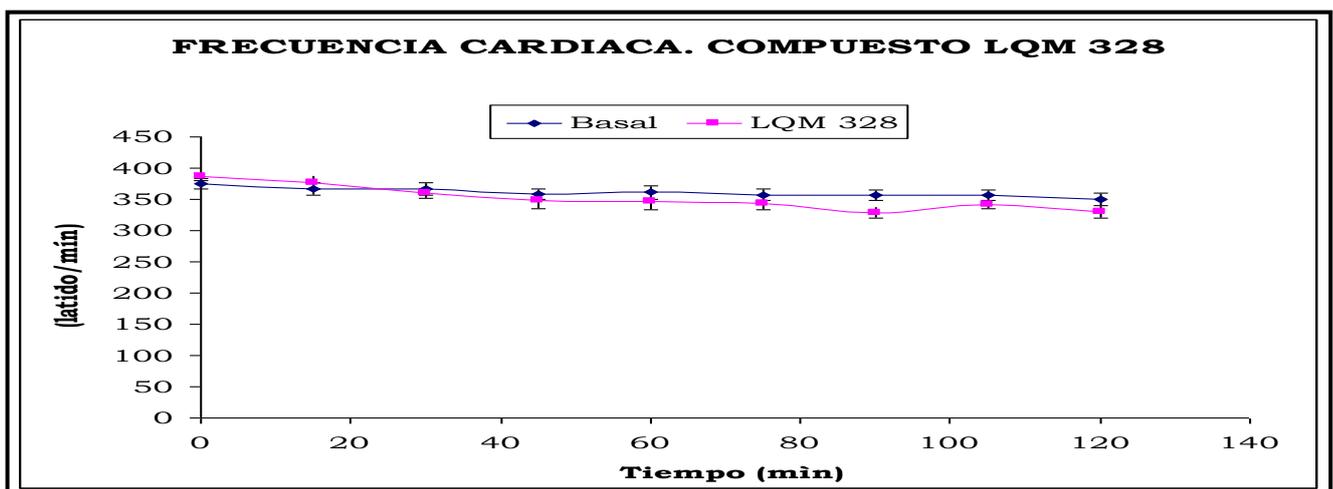
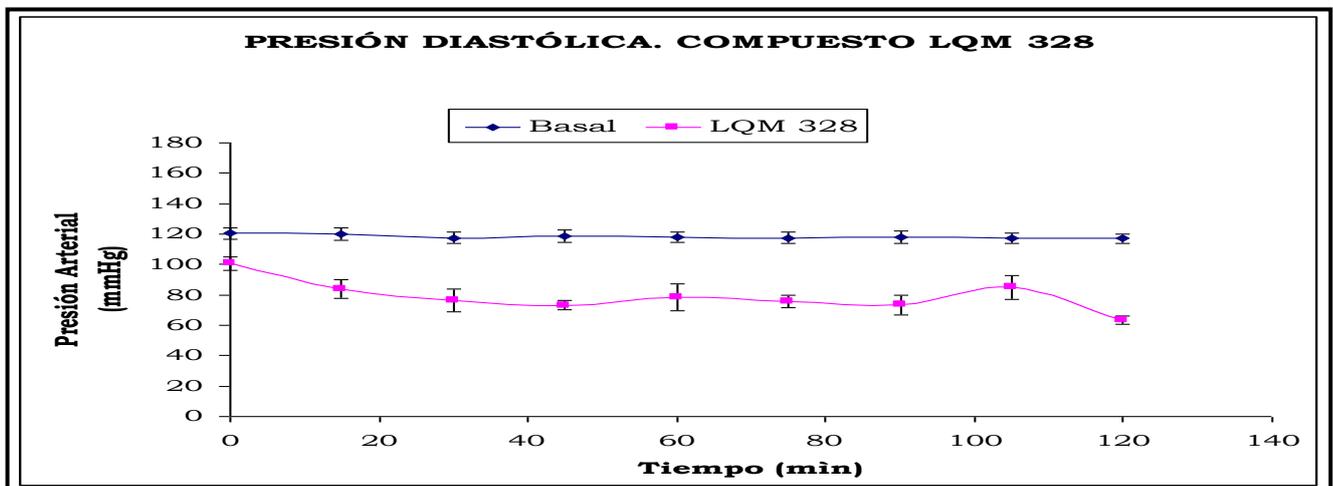
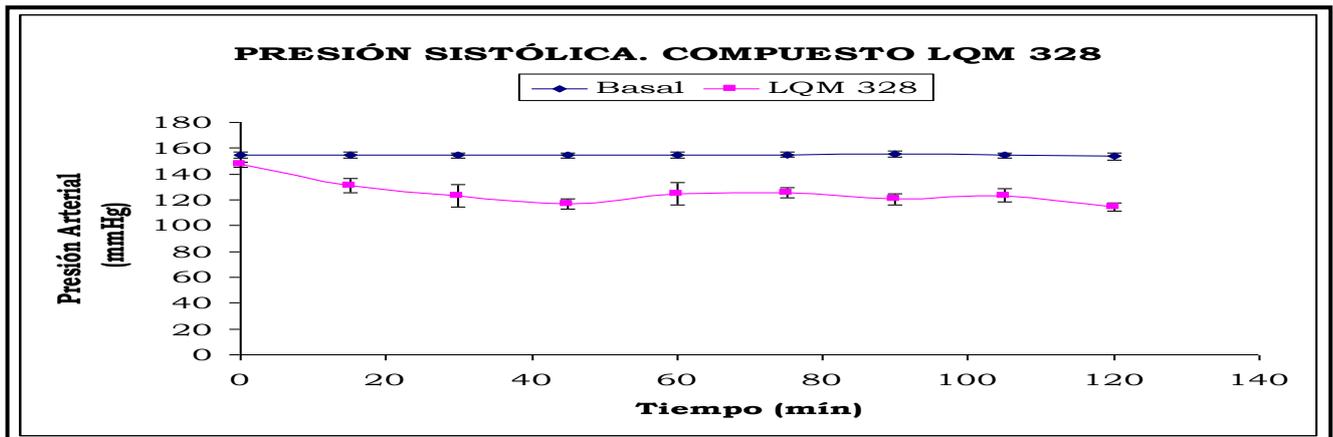
9.7 DIAGRAMA DE FLUJO DEL MÉTODO DE EVALUACIÓN PARA DETERMINAR LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA EN RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA.



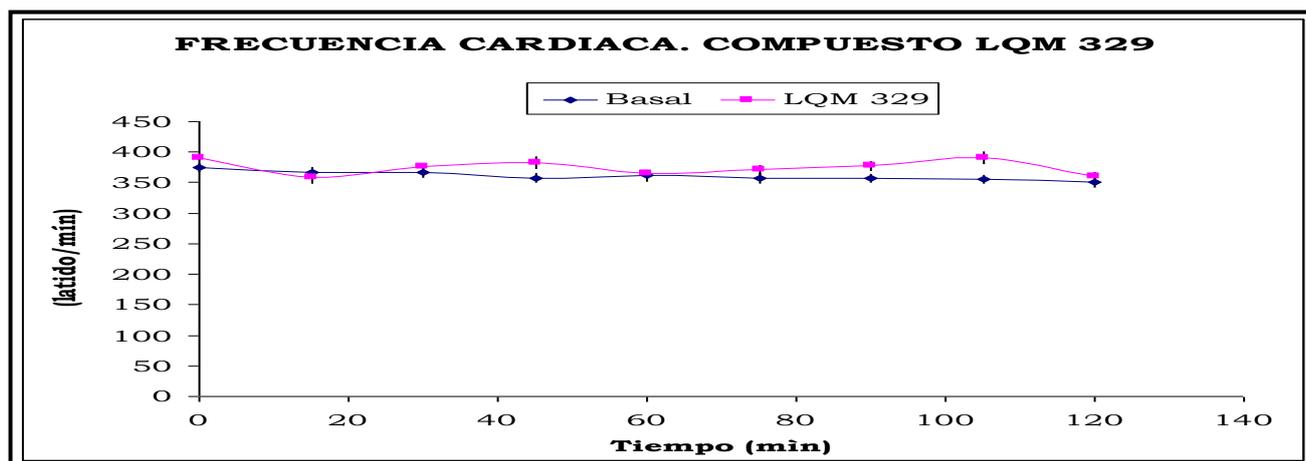
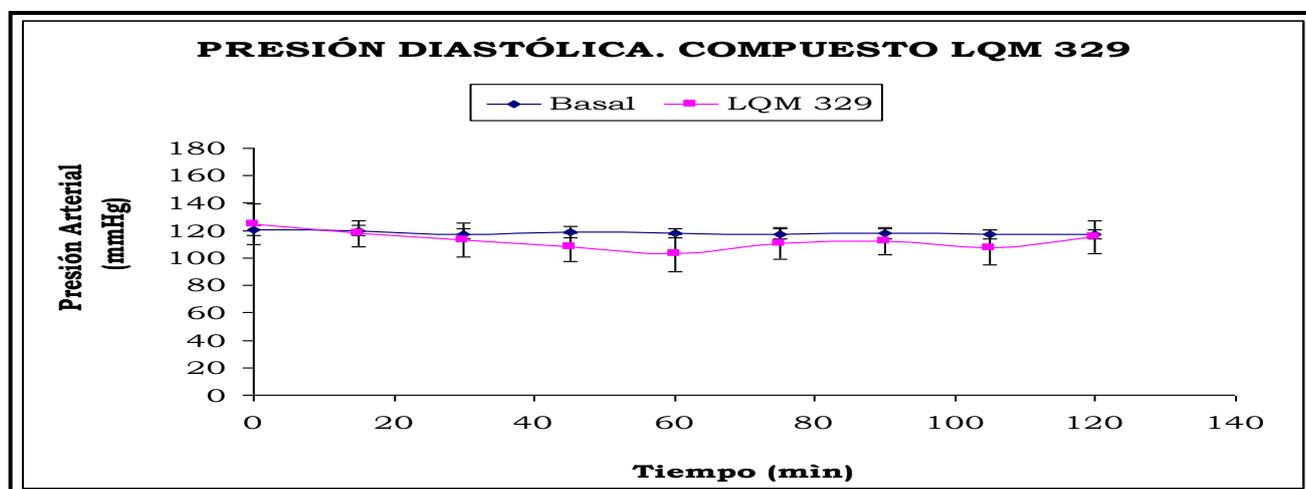
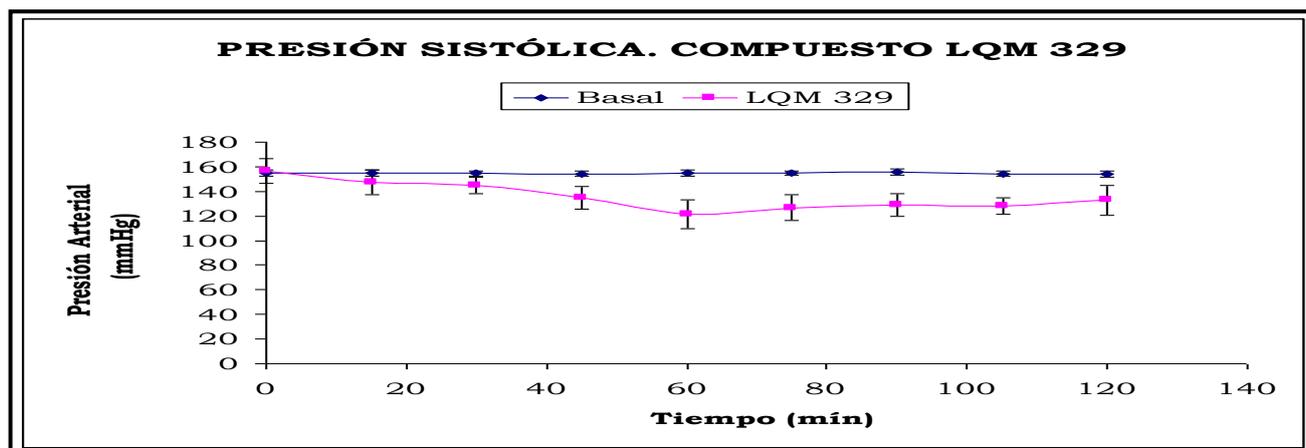
RESULTADOS

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 324

Gráfica 1. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 324 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 324 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 324. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

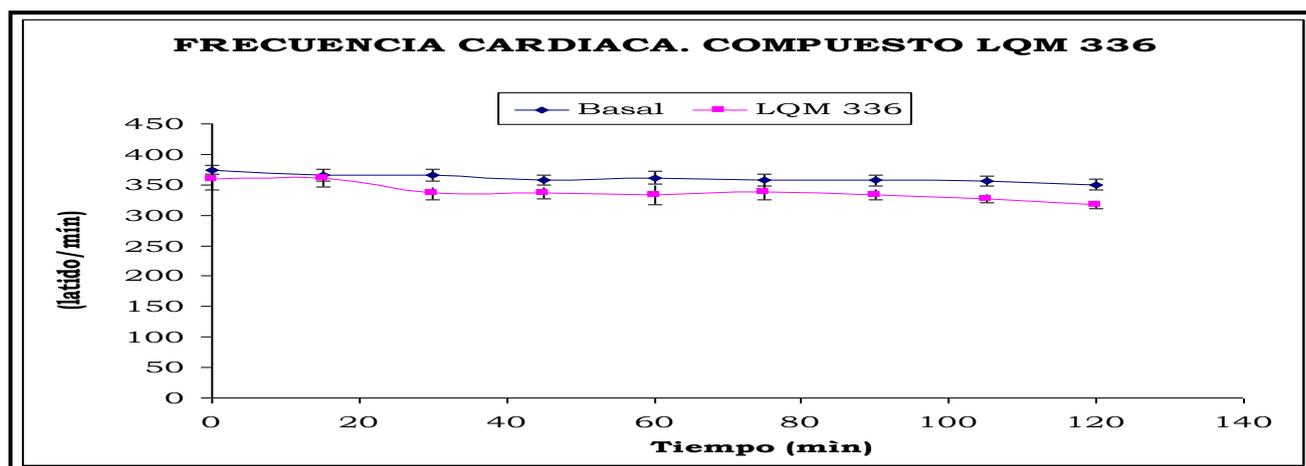
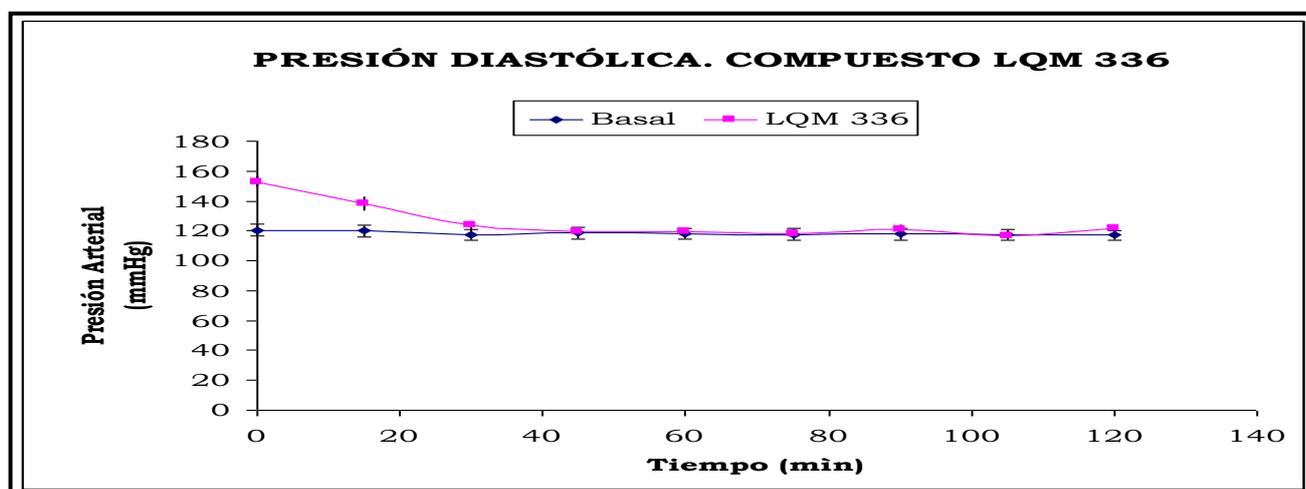
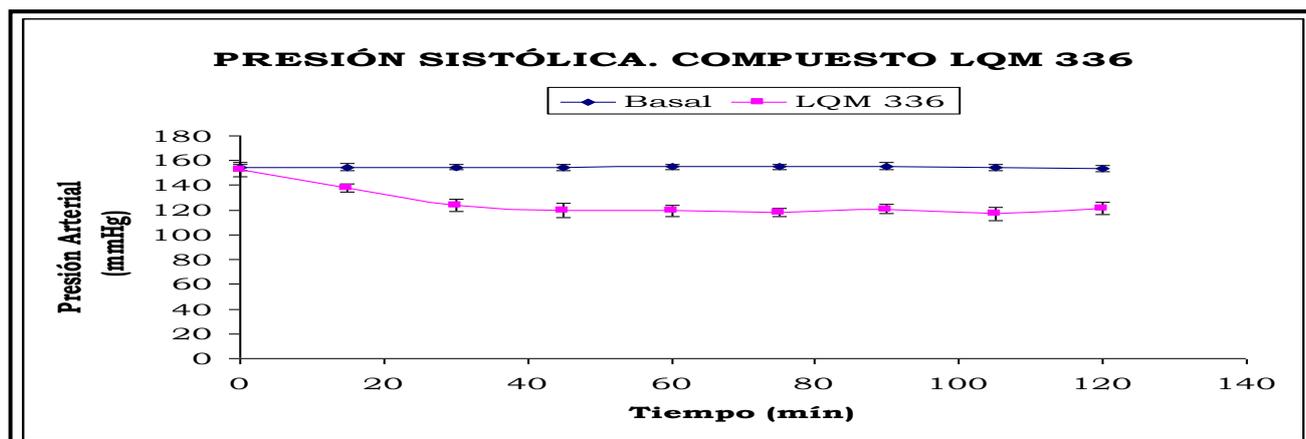
CURVA TIEMPO- EFECTO DEL COMPUESTO LQM 328

Gráfica 2. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 328 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 328 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 328. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

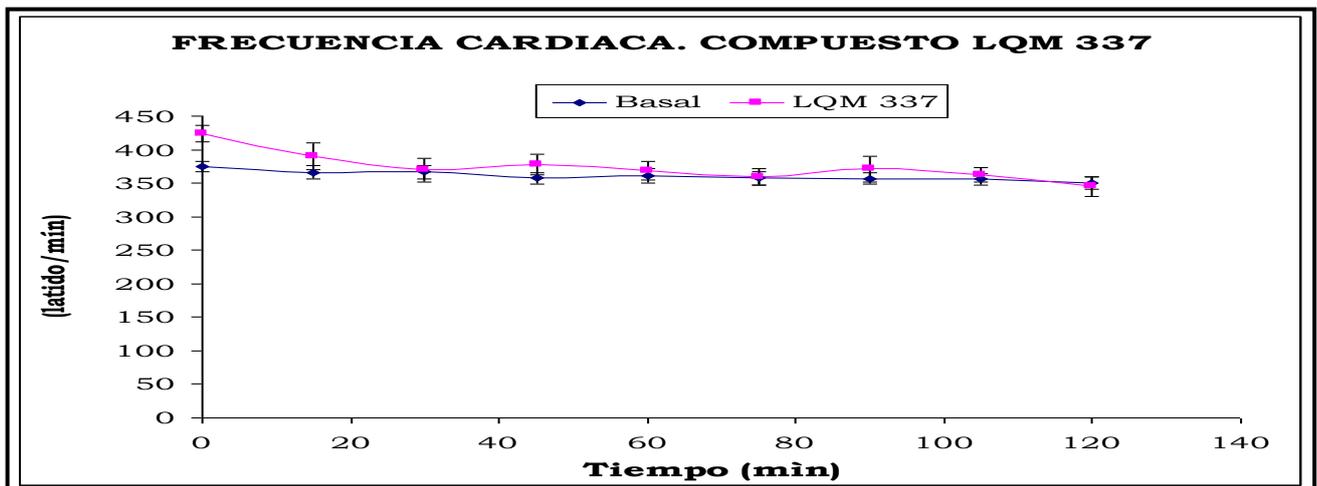
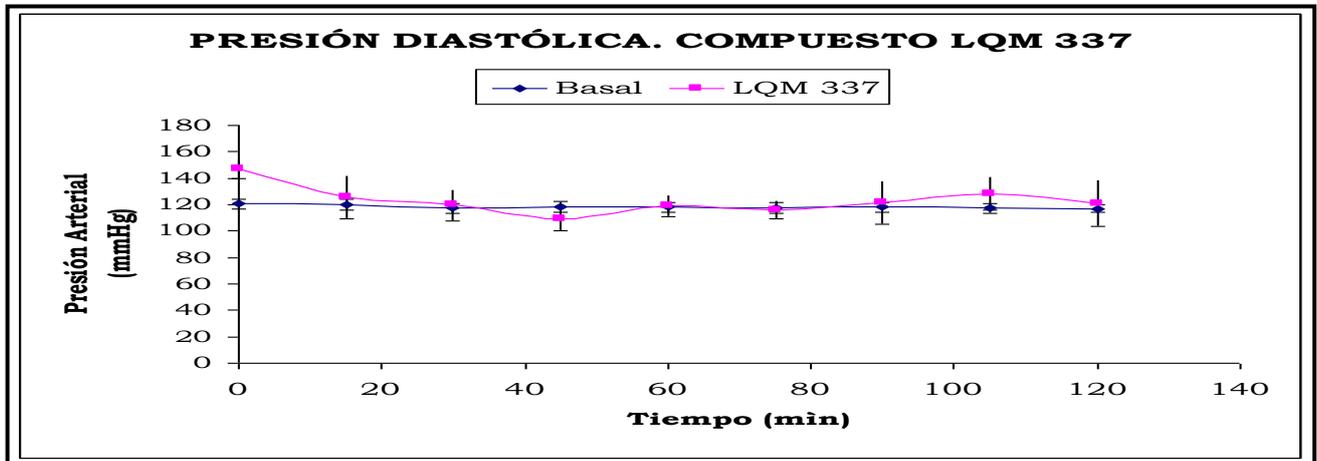
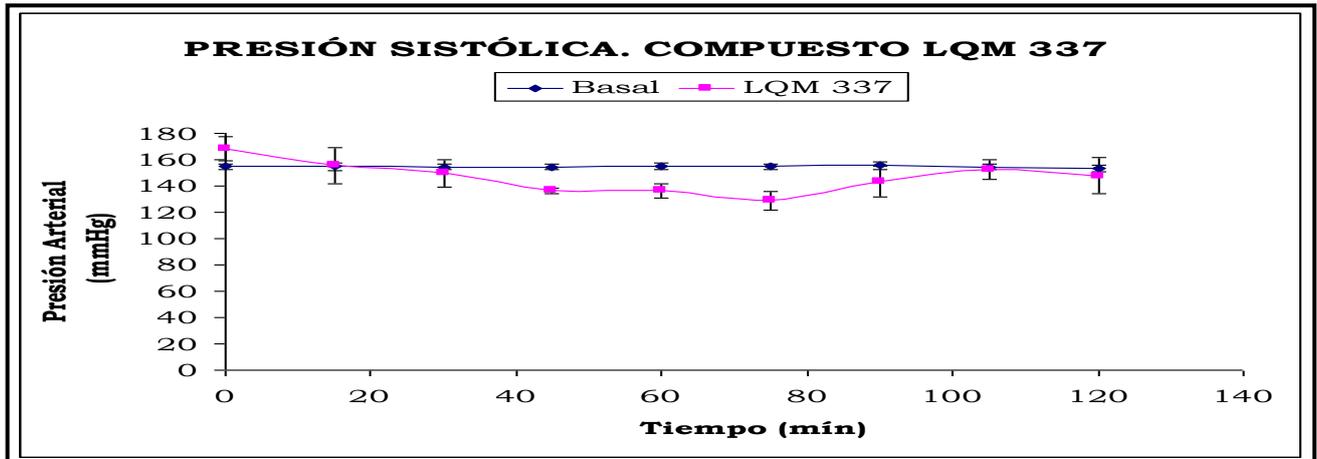
CURVA TIEMPO- EFECTO DEL COMPUESTO LQM 329

Gráfica 3. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 329 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 329 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 329. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

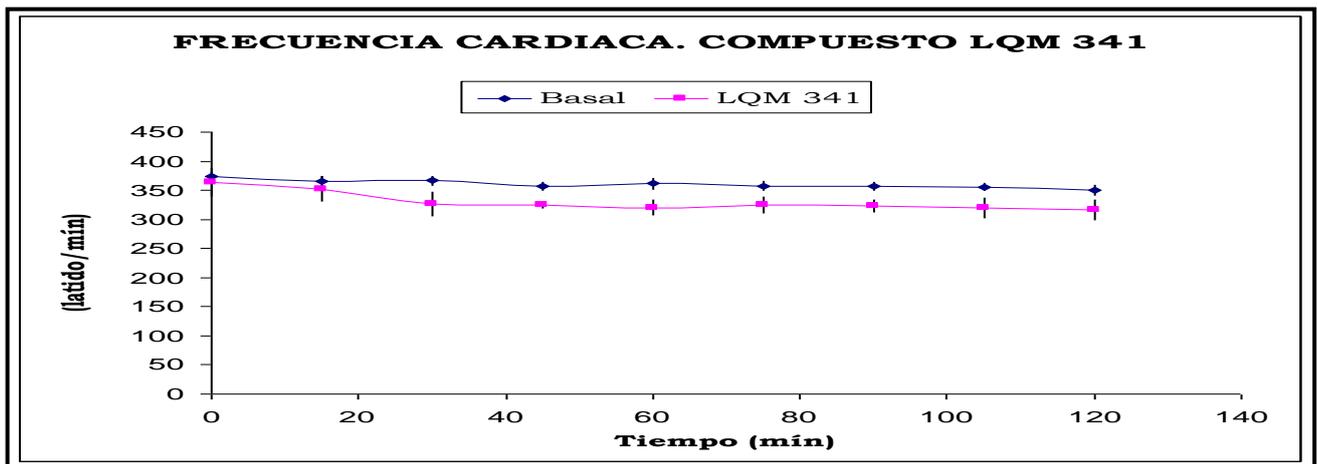
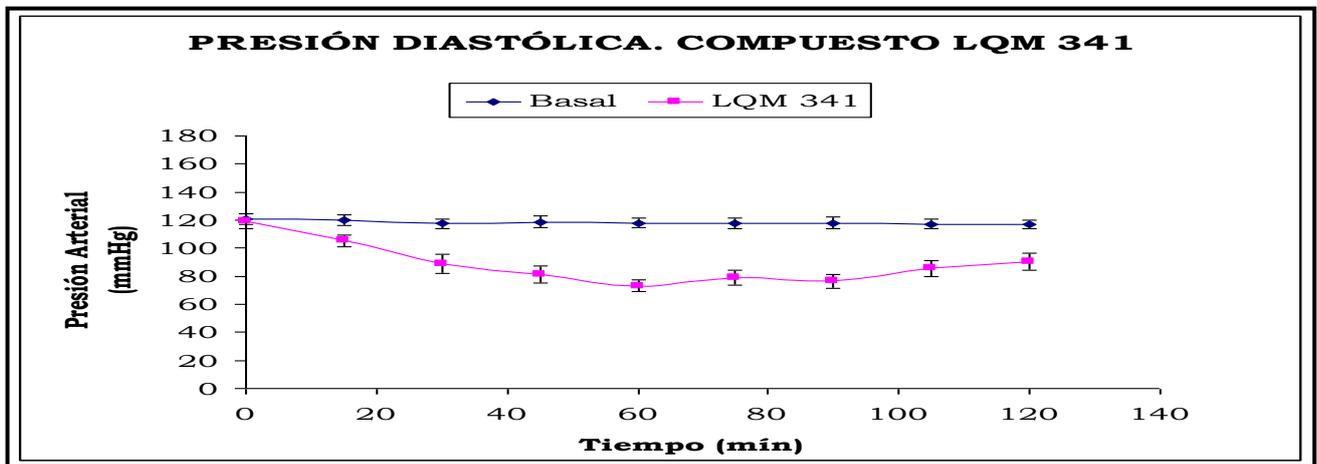
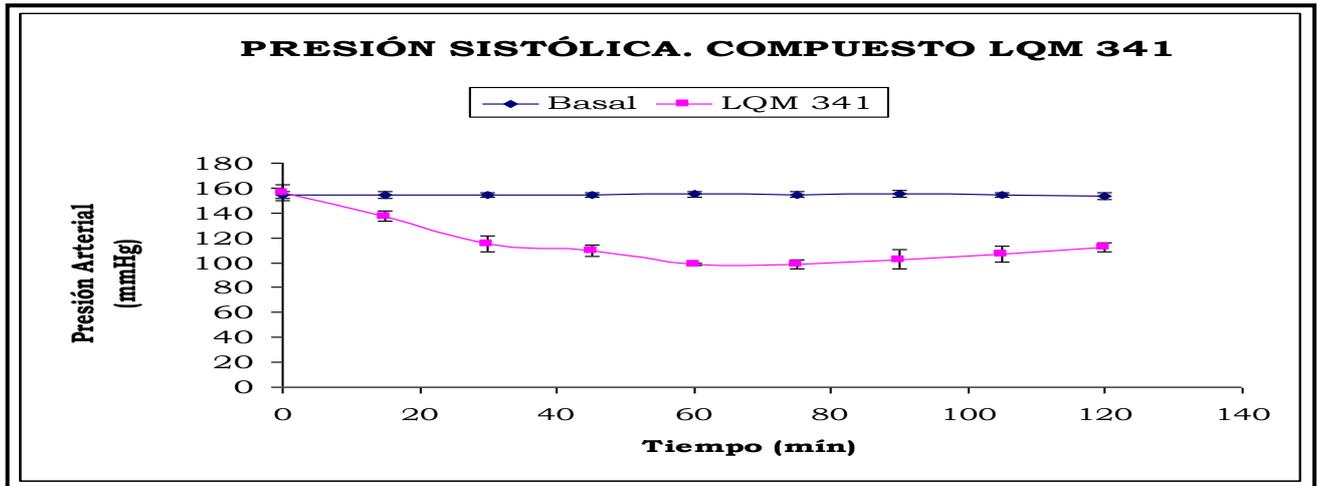
CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 336



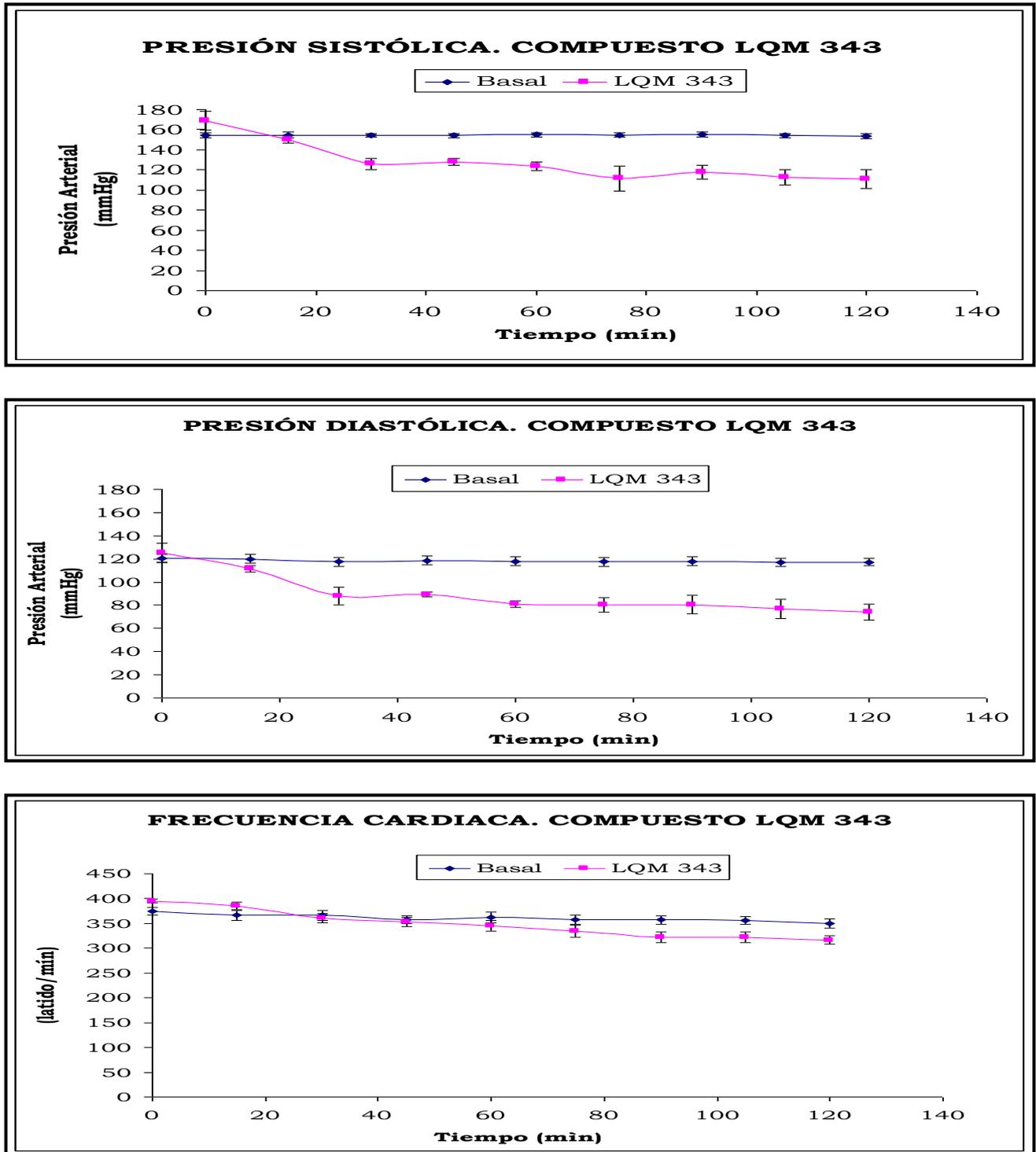
Gráfica 4. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 336 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 336 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 336. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 337

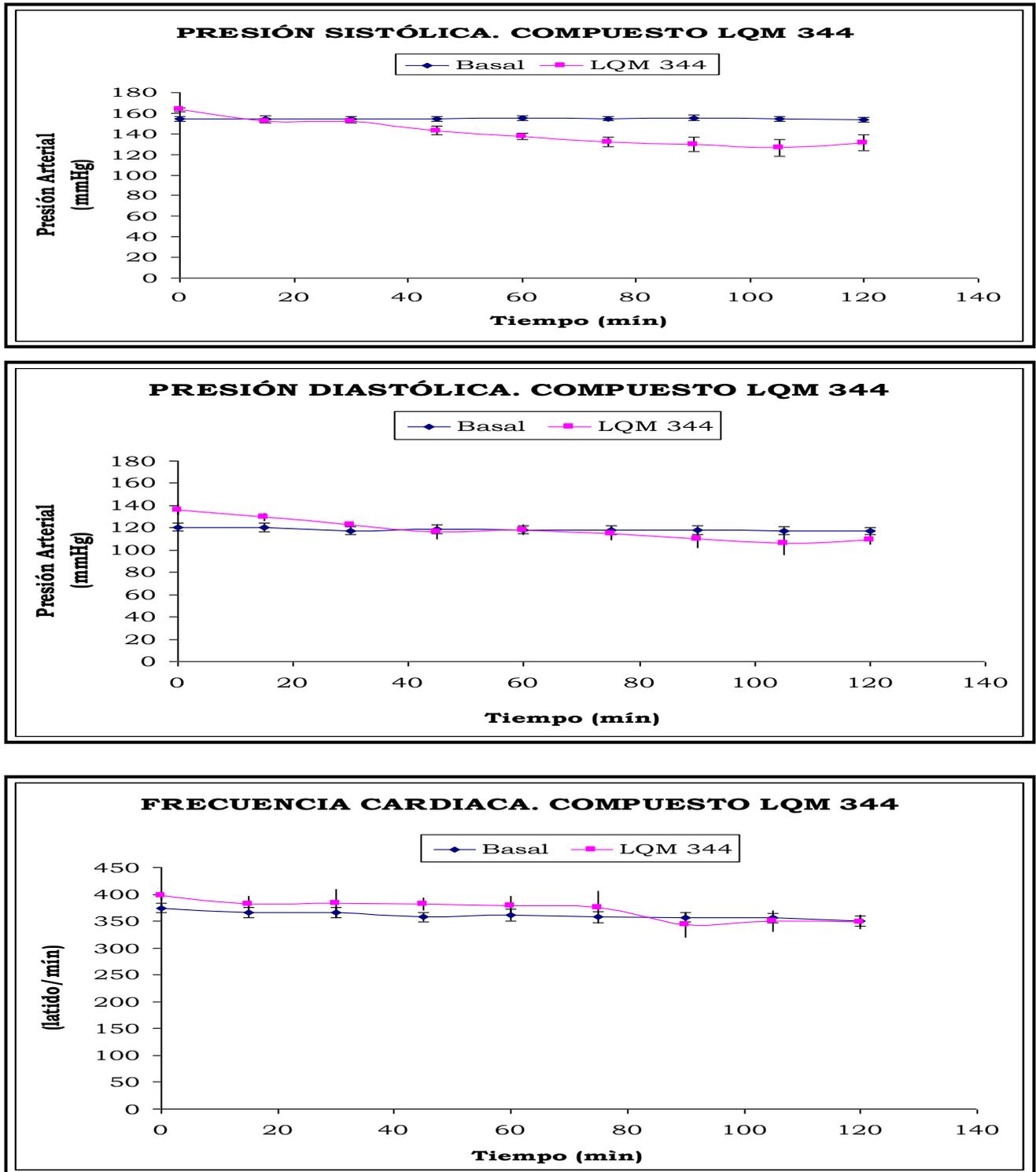
Gráfica 5. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 337 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 337 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 337. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 341

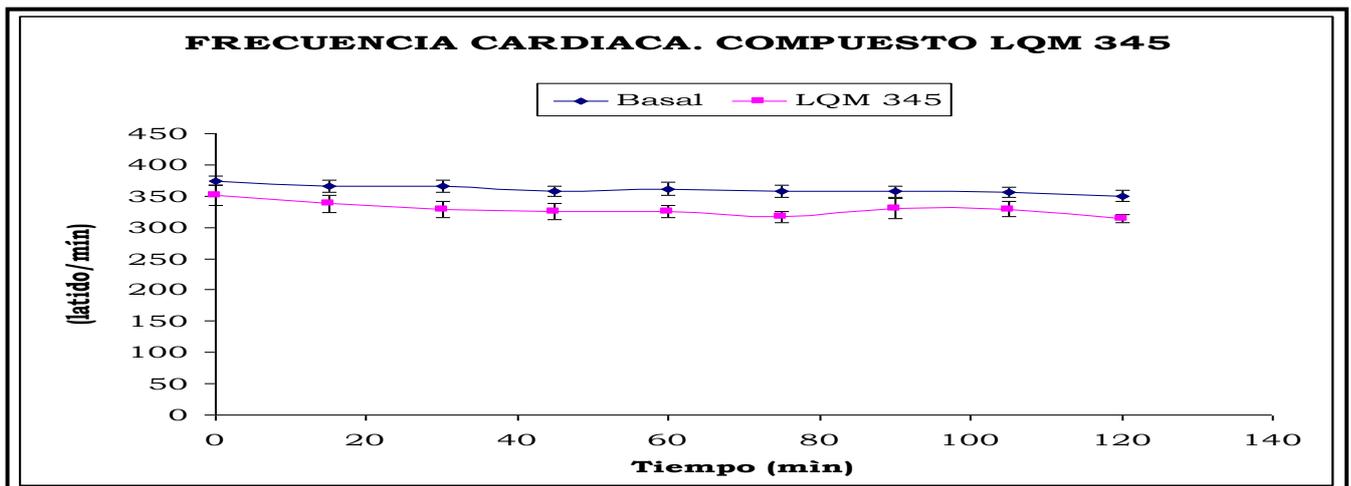
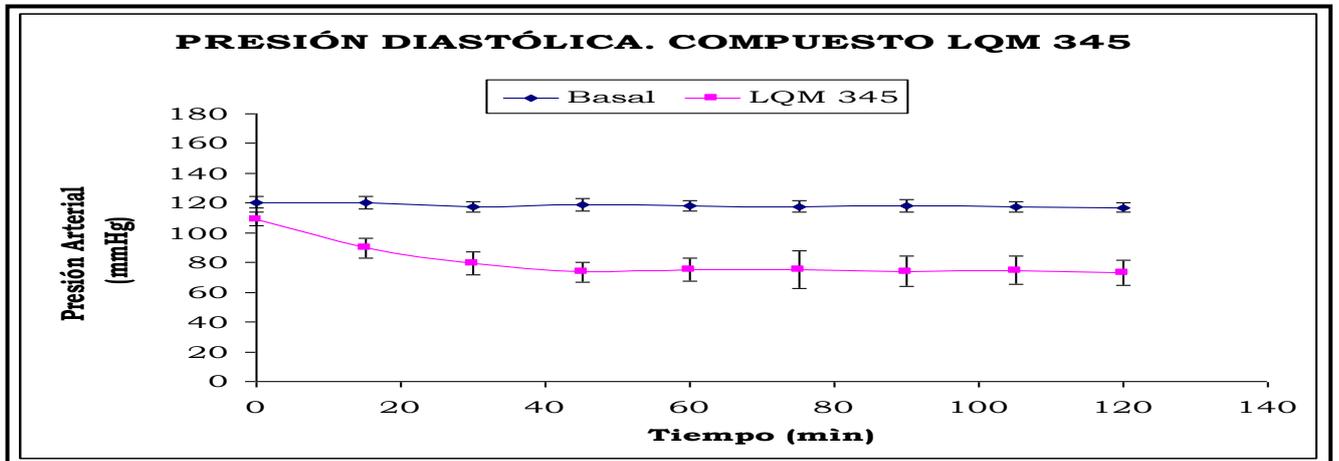
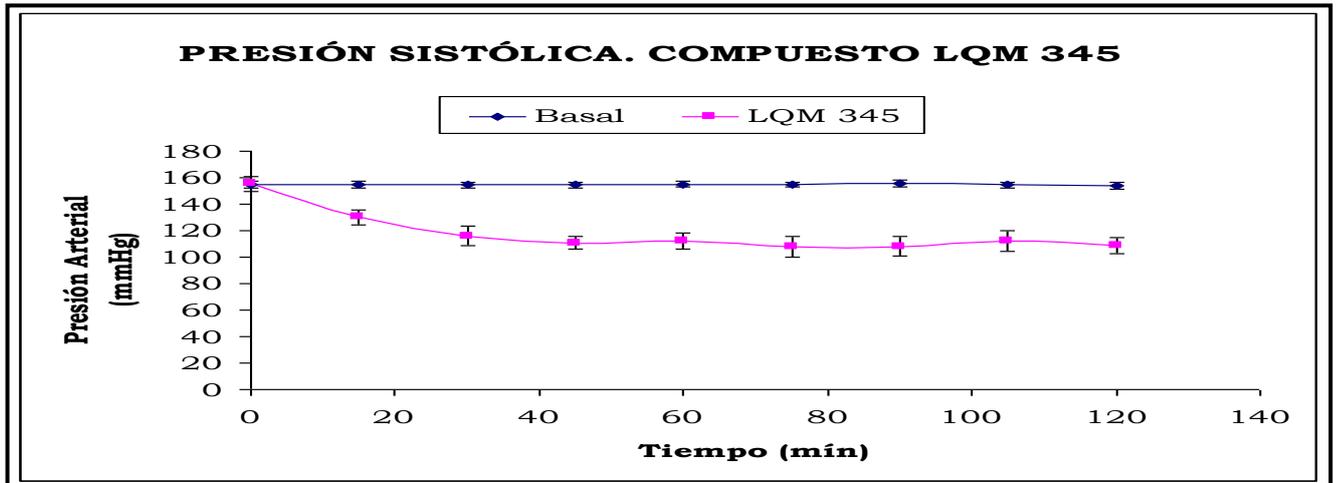
Gráfica 6. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 341 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 341 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 341. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 343

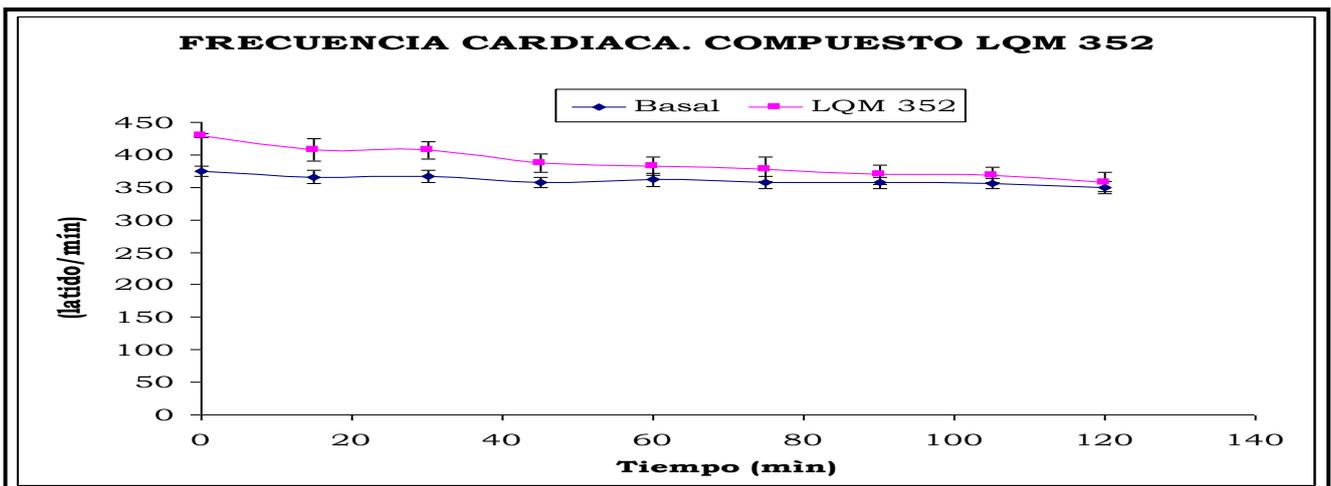
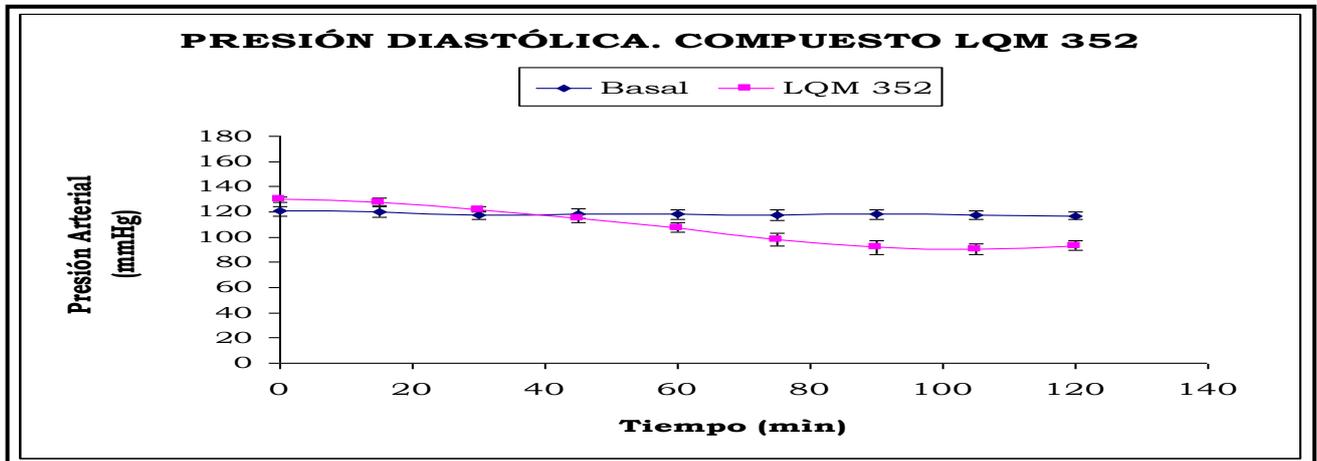
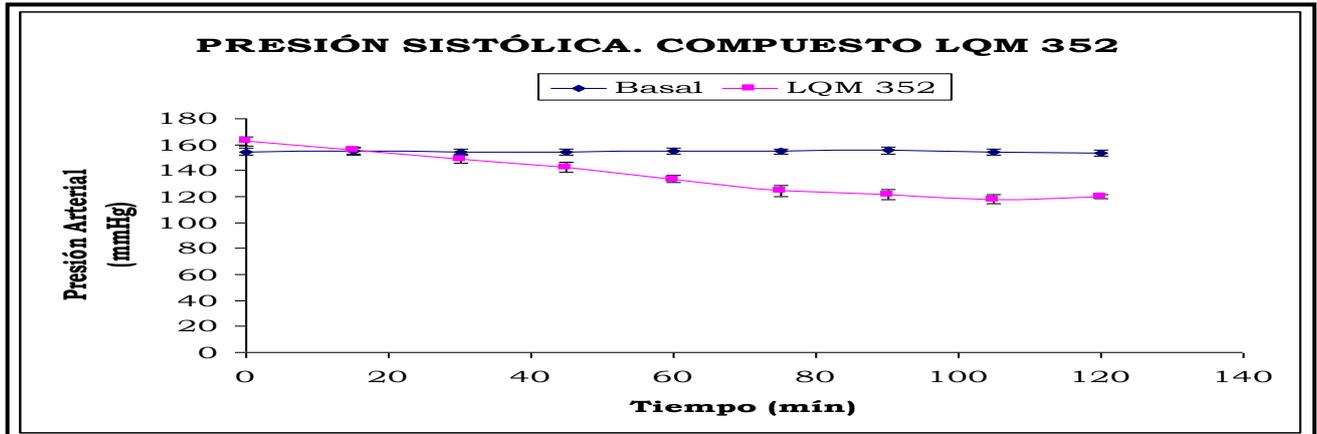
Gráfica 7. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 343 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca después de la administración del Compuesto LQM 343 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 343. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardíaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 344

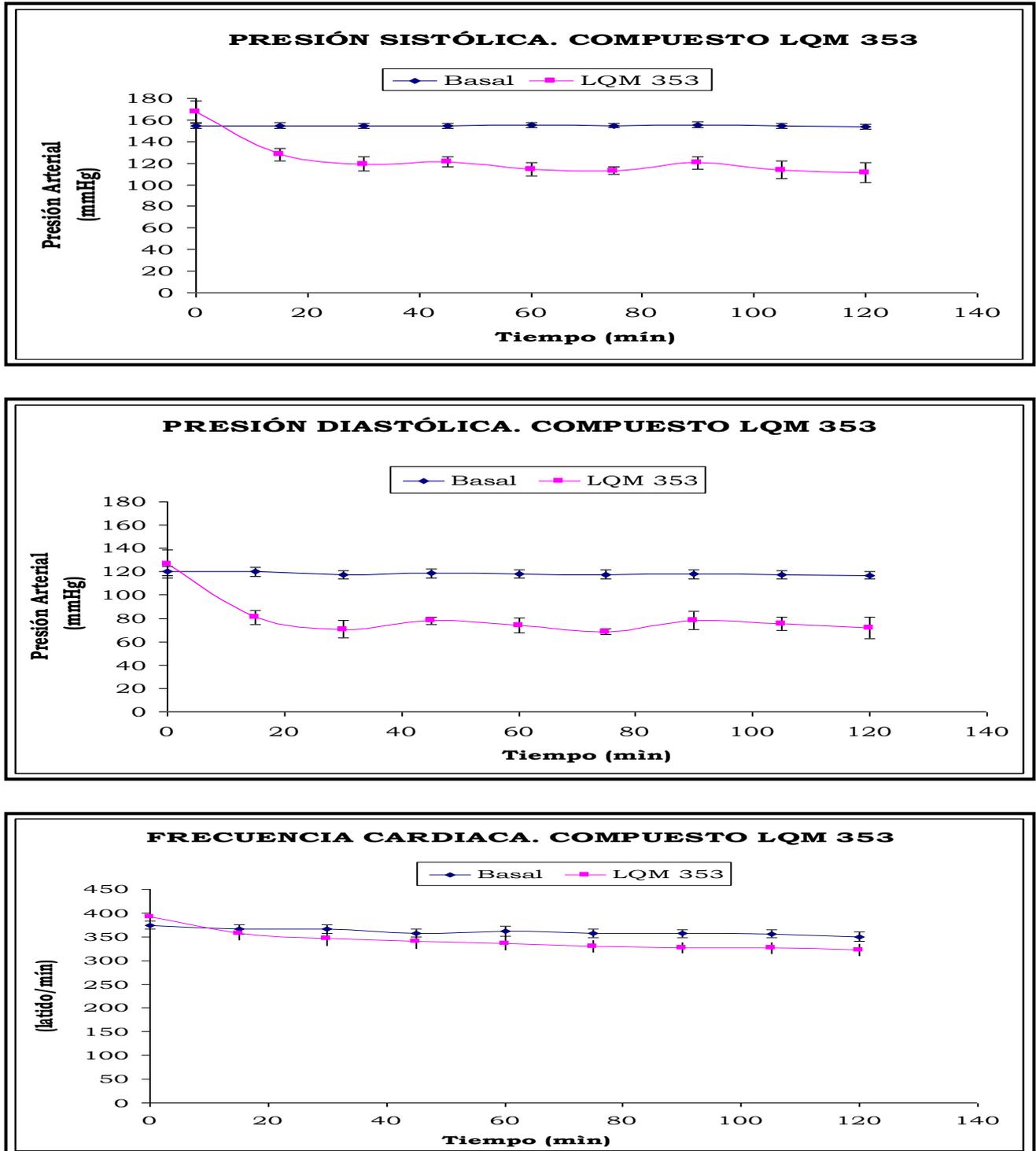
Gráfica 8. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 344 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 344 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 344. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 345

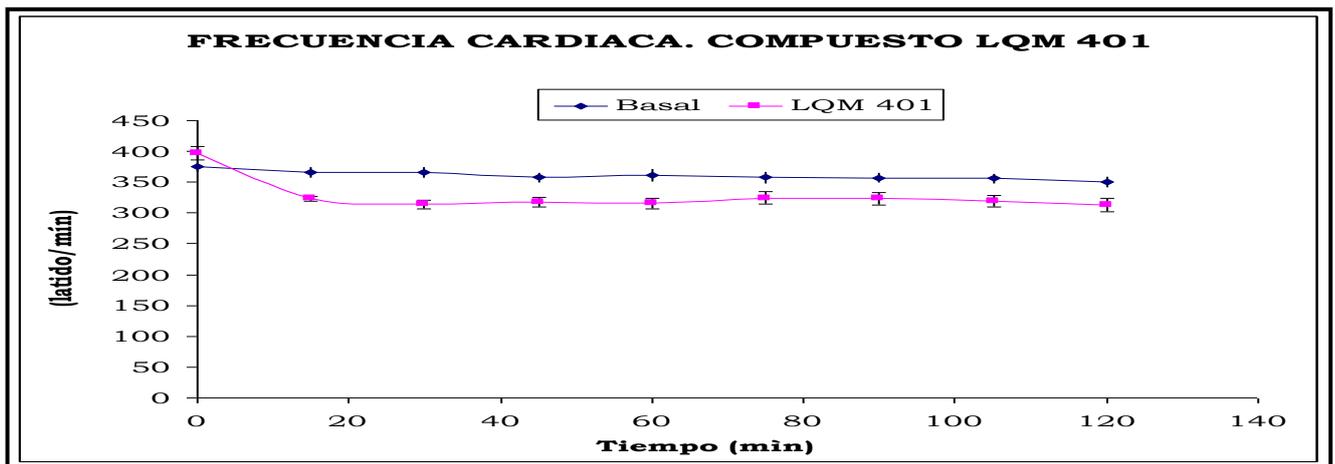
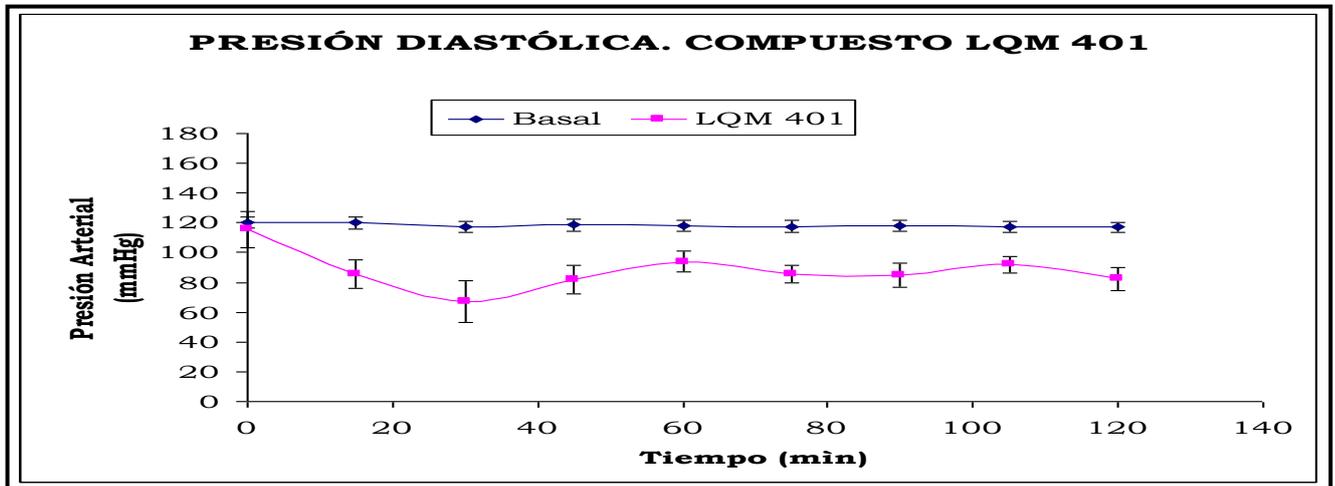
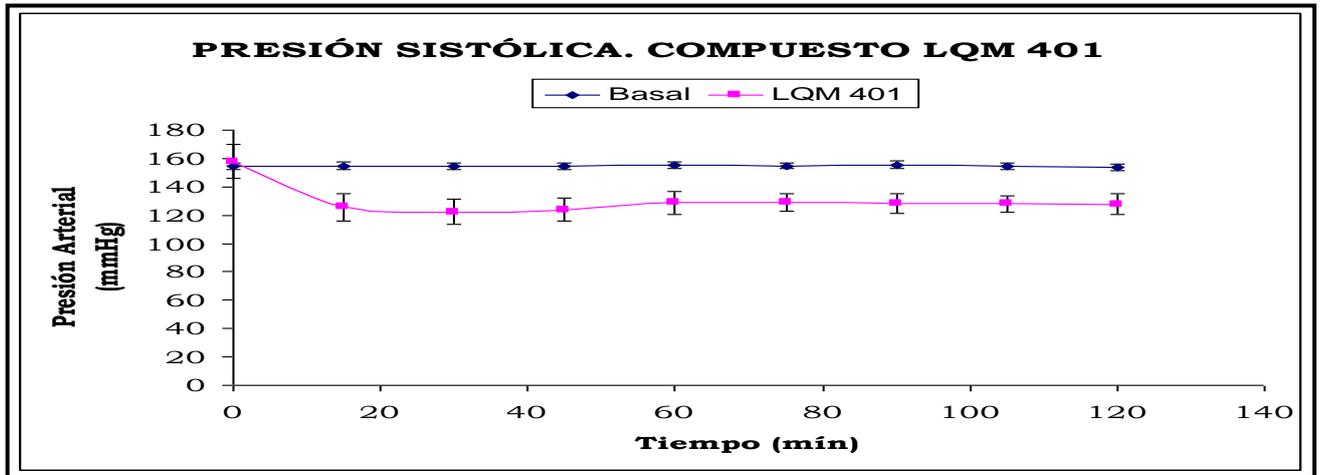
Gráfica 9. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 345 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 345 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 345. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 352

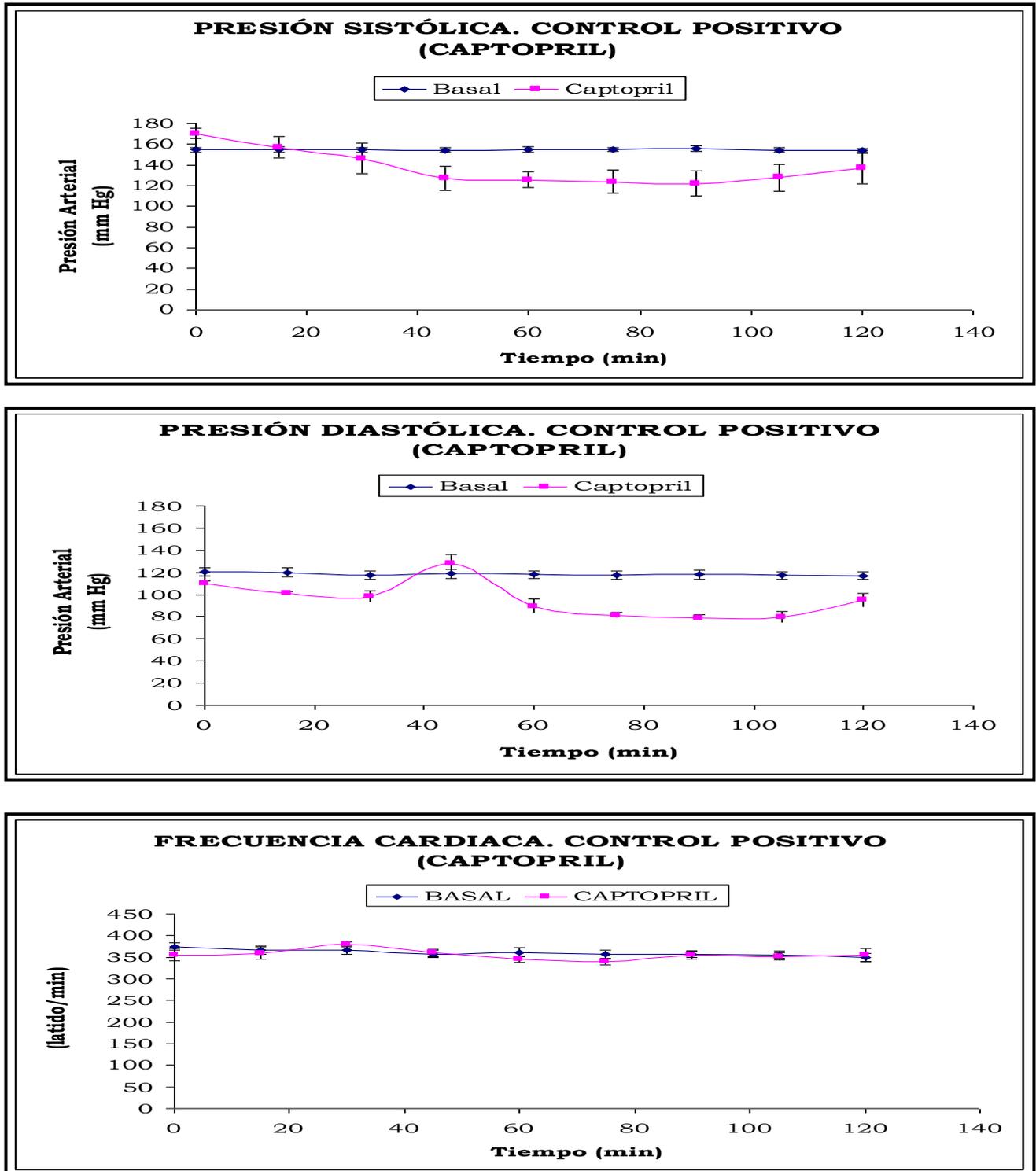
Gráfica 10. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 352 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 352 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 352. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 40 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 353

Gráfica 11. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 353 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 353 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 353. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 15 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

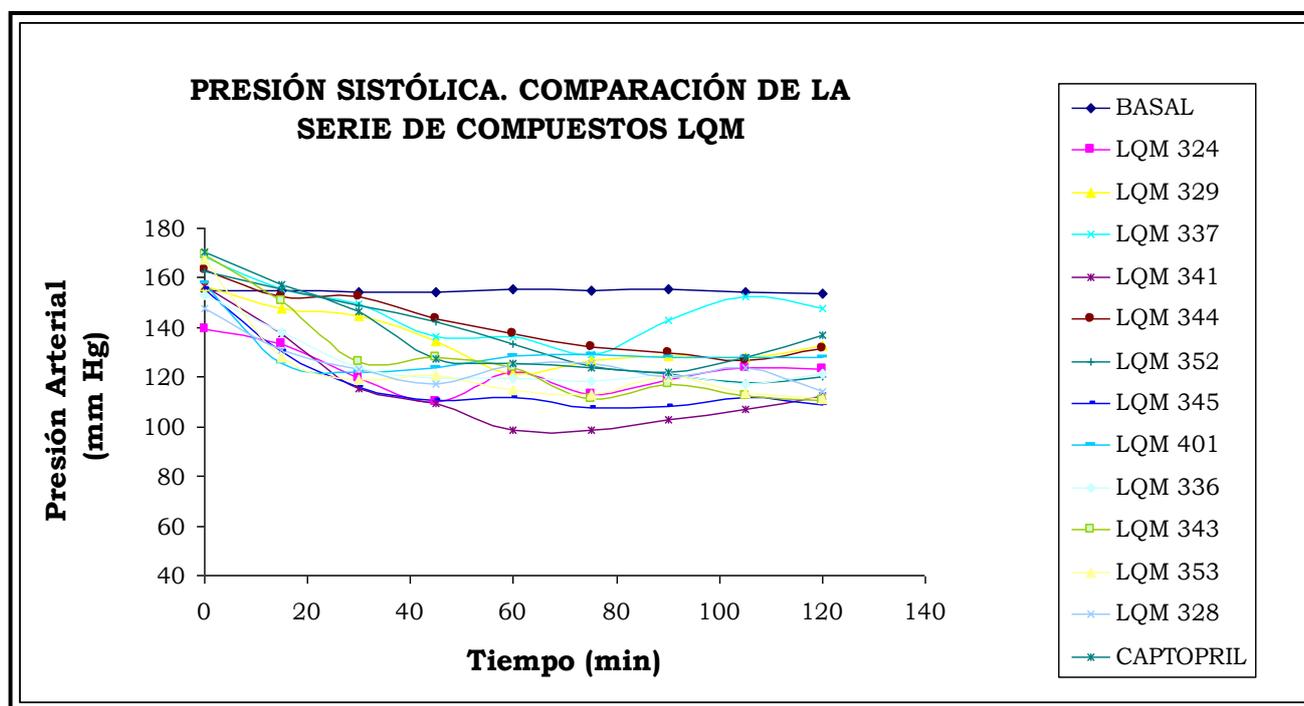
CURVA TIEMPO - EFECTO DEL COMPUESTO LQM 401

Gráfica 12. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto del compuesto LQM 401 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca después de la administración del Compuesto LQM 401 de Dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Compuesto LQM 401. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 15 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de éste compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

CURVA TIEMPO - EFECTO DEL CAPTOPRIL

Gráfica 13. En esta figura se muestran la curva tiempo - efecto del Captopril sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca después de la administración de Captopril de dosis 1mg/Kg. La línea azul representa los resultados de la actividad basal de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca respectivamente (sin administración de fármaco) y la línea rosa, los resultados después de administrar el Captopril. En la gráfica se puede observar que el compuesto presenta su efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 30 min después de su administración y éste se mantiene hasta el final del registro. En cuanto a la frecuencia cardíaca, el efecto de éste no es significativo y tiende a permanecer constante de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$

CURVA TIEMPO - EFECTO DE LA SERIE DE COMPUESTOS LQM SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA.



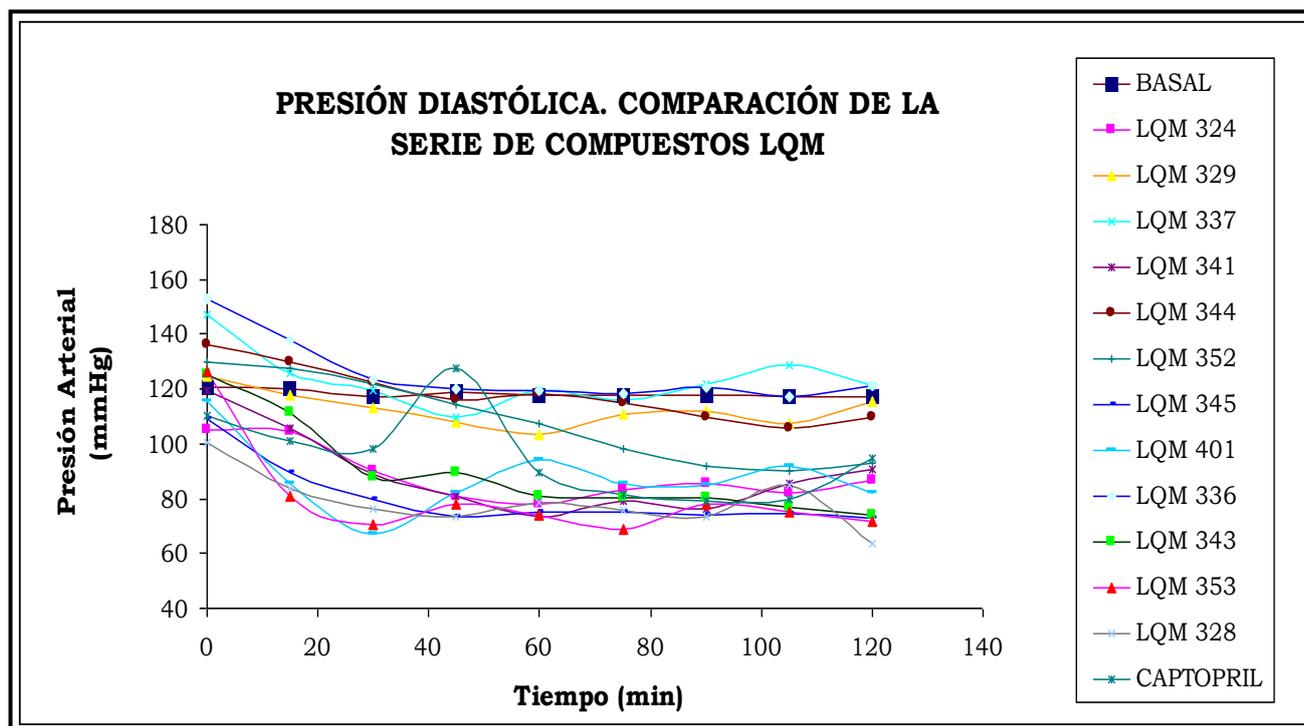
Gráfica 14. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto de la serie de compuestos LQM sobre la presión sistólica, durante la administración de Dosis 1mg/Kg de cada compuesto.

Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la presión sistólica.

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/ FÁRMACO	% EFECTO
Tiomorfolínicos	LQM 341	100
Piperidínicos	LQM 345	83.5189
Tiomorfolínicos	LQM 324	78.5048
Tiomorfolínicos	LQM 343	77.3779
Tiomorfolínicos	LQM 353	74.2896
Tiomorfolínicos	LQM 328	69.851
Tiomorfolínicos	LQM 337	66.5358
Piperidínicos	LQM 336	66.5357
Dimorfolínicos	LQM 352	65.1336
Tiomorfolínicos	LQM 329	60.2076
IECA	CAPTOPRIL	59.926
Piperidínicos	LQM 344	49.5858
Cobre	LQM 401	46.1048

Tabla 12. Eficacia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y de Cobre en la Presión Sistólica a dosis de 1mg/Kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril).

CURVA TIEMPO - EFECTO DE LA SERIE DE COMPUESTOS LQM SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA.



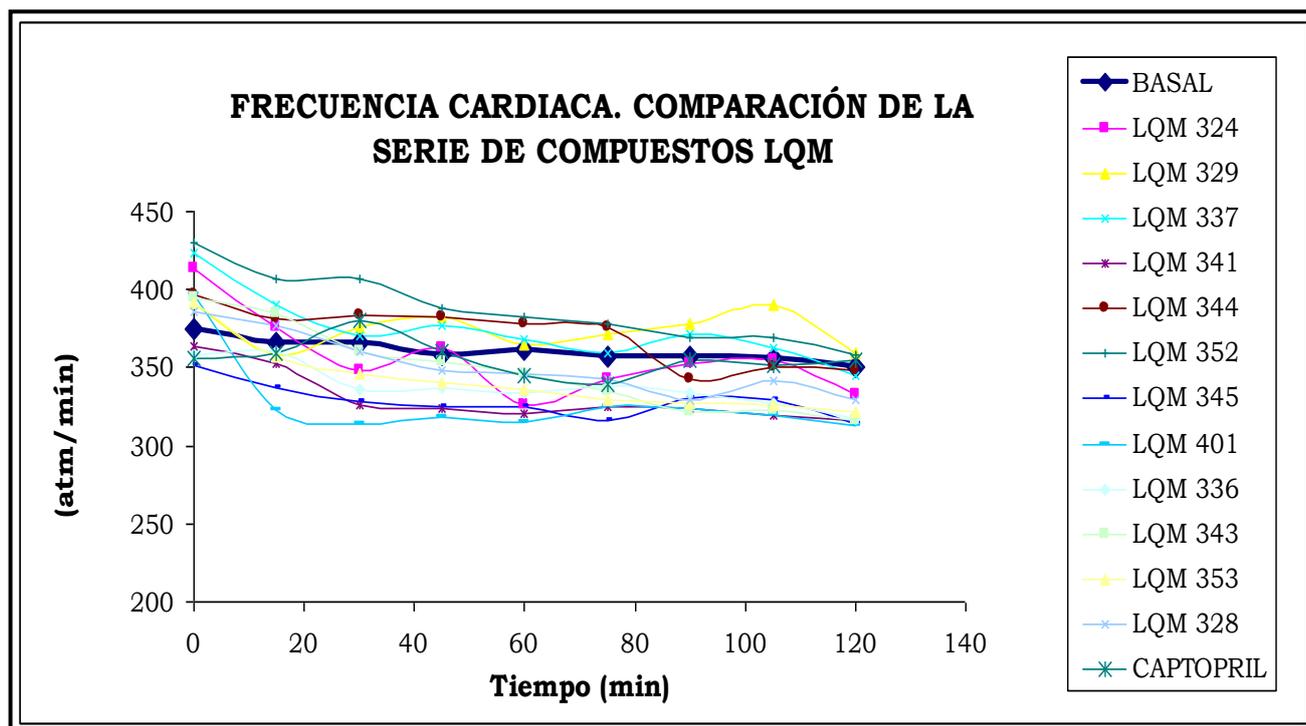
Gráfica 15. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto de la serie de compuestos LQM sobre la presión diastólica, durante la administración de Dosis 1mg/Kg de cada compuesto.

Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la presión diastólica

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/ FÁRMACO	% EFECTO
Tiomorfolínicos	LQM 328	100
Cobre	LQM 401	94.4055
Tiomorfolínicos	LQM 353	91.5766
Tiomorfolínicos	LQM 341	83.5774
Piperidínicos	LQM 345	82.2093
Tiomorfolínicos	LQM 343	80.348
Tiomorfolínicos	LQM 324	74.4759
IECA	CAPTOPRIL	72.5913
Dimorfolínicos	LQM 352	50.737
Tiomorfolínicos	LQM 329	27.178
Piperidínicos	LQM 344	21.2852
Tiomorfolínicos	LQM 337	17.1887
Piperidínicos	LQM 336	0.48587

Tabla 13. Eficacia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y de Cobre en la Presión Diastólica a dosis de 1mg/Kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril).

CURVA TIEMPO - EFECTO DE LA SERIE DE COMPUESTOS LQM SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA



Gráfica 16. En esta figura se muestran las curvas tiempo - efecto de la serie de compuestos LQM sobre la frecuencia cardíaca, durante la administración de Dosis 1mg/Kg de cada compuesto.

Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la frecuencia cardíaca

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/ FÁRMACO	% EFECTO
Cobre	LQM 401	100
Piperidínicos	LQM 345	96.9926
Tiomorfolínicos	LQM 324	96.5111
Tiomorfolínicos	LQM 341	92.6914
Tiomorfolínicos	LQM 343	91.4594
Piperidínicos	LQM 336	89.6168
Tiomorfolínicos	LQM 353	76.0214
Tiomorfolínicos	LQM 328	75.8279
IECA	CAPTOPRIL	49.2026
Piperidínicos	LQM 344	37.6356
Tiomorfolínicos	LQM 329	21.5026
Tiomorfolínicos	LQM 337	13.4859
Dimorfolínicos	LQM 352	0

Tabla 14. Eficacia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y de Cobre en la Frecuencia Cardíaca a dosis de 1mg/Kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril).

ANALISIS
DE
RESULTADOS

ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el mundo, cada 4 segundos ocurre un infarto agudo del miocardio y cada 5 segundos un daño cerebro vascular. En México es un problema de salud pública, tiene una prevalencia ascendente y se distribuye ampliamente entre la población. Se le reconoce como una enfermedad con morbilidad y mortalidad propias y como elemento causal de aterosclerosis. Su efecto nocivo se potencia cuando se asocia a otros factores que incrementan el riesgo global. (21, 39, 40)

En la población adulta (20-69 años) hay más de 17 millones de hipertensos, más de 14 millones de dislipidémicos, más de 6 millones de diabéticos, más de 35 millones de adultos con sobrepeso u obesidad y más de 15 millones con grados variables de tabaquismo. Nuestra pirámide poblacional determina que la mayoría de nuestros adultos (75%) tienen menos de 55 años y a pesar de que la prevalencia en porcentaje de los factores de riesgo cardiovascular es mayor después de los 40 años, en datos absolutos el número de millones portadores de estos factores de riesgo, se ubica en la población económicamente activa, con sus consecuencias devastadoras, tanto sociales, económicas y de calidad de vida. Así, las afecciones cardiovasculares caen dentro del rubro de gastos catastróficos. (39, 40)

En la actualidad, la hipertensión es una enfermedad incurable, pero controlable mediante un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado para cada paciente, hoy en día se cuenta con un grupo extenso de fármacos para tratar la hipertensión (diuréticos, simpaticolíticos, antagonistas de los receptores β adrenérgicos, bloqueadores receptores α_1 , antagonistas de los canales de Ca^{2+} , vasodilatadores periféricos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y antagonistas de la angiotensina II), pero debido a la idiosincrasia de los diversos grupos étnicos y al alto costo de los medicamentos, que llevan muchas veces al paciente a no seguir un control adecuado y por ende disminuir la esperanza de vida en un intervalo que no supera los 10 a 20 años. (37)

Es por esto que en México la investigación y desarrollo de nuevas moléculas con actividad biológica ha ido incrementándose en los últimos años, como parte de la necesidad de disminuir la morbilidad y mortalidad de las personas hipertensas y mejorar su calidad de vida. En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en la Unidad de Posgrado un grupo de investigadores han desarrollado nuevas moléculas asistidas por computadora, la síntesis de dichas moléculas ha permitido su evaluación del efecto antihipertensivo en animales de experimentación.

La evaluación biológica de los diferentes compuestos se ha llevado a cabo dentro de la misma Institución en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, en donde se ha desarrollado un método para evaluar dicho efecto en rata consciente, los compuestos evaluados son los siguientes: dimorfolínicos (LQM 352), tiomorfolínicos (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343, 353), piperidínicos (LQM 336, 344, 345) y de cobre (LQM 401), la idea de sintetizar estos compuestos surge a partir de la Changrolina el cual era utilizado inicialmente contra la malaria, sus efectos antihipertensivos llevo a los investigadores a descubrir su estructura molecular, en base a esto el Laboratorio de Química Medicinal a cargo del Dr. Enrique Ángeles Anguiano, retomo esta investigación donde al sustituir diferentes grupos funcionales como morfolina, tiomorfolina, piperidina y cobre, en la estructura se obtenía un compuesto más estable a partir del fenol, los cuales tienen un posible efecto antihipertensivo.

La evaluación del efecto antihipertensivo, se realizó en ratas control donde se observó que la presión arterial está por encima de los límites establecidos, debido a que se utilizaron ratas genéticamente modificadas, para que presenten una presión arterial elevada. El modelo utilizado para dicha evaluación es el de rata consciente, éste nos permite la determinación de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca sin la necesidad de administrar un anestésico (barbitúrico) el cuál puede interactuar con la serie de compuestos a evaluar provocando un sinergismo o una inactivación de dichos compuestos, así mismo se evita el sacrificio del animal de experimentación.

La dosis administrada es de 1mg/Kg del peso de la rata y ésta se maneja para todos los compuestos evaluados, ya que se ha comprobado que a esta dosis se tiene un efecto farmacológico.

De los compuestos evaluados en este trabajo, el compuesto tiomorfolínico LQM 341 presenta el mayor efecto antihipertensivo en comparación de todos los demás compuestos evaluados así como del control positivo (Captopril), ya que el porcentaje de efecto es el mayor tanto en la evaluación de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca, además es importante señalar que dicho efecto permanece constante una vez que la presión se encuentra dentro de los parámetros normales (120mm Hg/ 80 mm Hg), esto durante el periodo de evaluación, así como se puede observar en la gráfica 6, que el efecto aparece casi unos minutos después de su administración, lo cual es un gran avance en el diseño de nuevos fármacos antihipertensivos, debido a que la variación de las presiones no es significativa y el efecto es casi inmediato, permitiendo así que se establezca un control más

adecuado para la terapia del paciente hipertenso, ya que es bien sabido que en la administración del Captopril, el paciente generalmente presenta una sintomatología muy variada, debido a que el efecto del Captopril no permanece constante, como vemos en la gráfica 13, los valores de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica oscilan mucho entre cada intervalo de tiempo. La ventaja de este compuesto además de su efecto inmediato es la continuidad de este, ya que su invariabilidad nos permite predecir que sus efectos adversos serán mínimos.

El compuesto piperidínico LQM 345, es uno más de la serie que presenta un buen efecto su porcentaje de efecto oscila entre los 82 – 83%, cabe mencionar que durante la evaluación su efecto permanece constante además de que este aparece dentro de los primeros 15 minutos tras su administración (Grafica 9). Aunque su estructura química es diferente a la del LQM 341, su comportamiento es similar, su actividad puede estar dada porque el LQM 345 al igual que el LQM 341 tienen un peso molecular elevado porque estos se encuentran doblemente sustituidos y al tener una estructura pesada pueden ser mejor absorbidos por el organismo, de acuerdo a los grupos funcionales que poseen los dos compuestos, tienen grupos aminos estos le dan una característica de afinidad mayor con su receptor, además de que el LQM 345 por el nitrofenol le da una propiedad más ácida, permitiendo así que su solubilidad en el organismo sea mayor y por lo tanto se absorba mejor.

El LQM 353 es un compuesto tiomorfolínico, es la sal del clorhidrato del compuesto LQM 341, razón por la cual presento un efecto similar a los dos compuestos anteriores, sin embargo su efecto es un poco variable parecido a el comportamiento del Captopril, solo que el LQM 341 además de un efecto inmediato su porcentaje (74 – 93%) es mayor a la del Captopril.

Los compuestos LQM 343, LQM 324 y LQM 328 forman parte del grupo de los tiomorfolínicos, éstos presentan un efecto antihipertensivo en la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y una reducción de los latidos por minuto en la frecuencia cardiaca, su actividad se debe a que en su estructura encontramos grupos nitrilo para el LQM 343 y LQM 324 (Grafica 7 y 1 respectivamente) los cual les confiere un carácter ácido por conformar el nitrofenol, esto permite que su solubilidad sea mayor en el organismo. El LQM 343 además posee una doble sustitución de tiomorfolina, mejorando aun más sus propiedades en comparación con el LQM 324 y LQM 328 que poseen solamente una sustitución, sugiriendo así que ambos compuestos requieran de un segundo anillo en su estructura que incremente su afinidad con los receptores y de forma proporcional su

eficacia, este último posee en su estructura un grupo metoxi lo cual lo hace menos ácido que los otros dos, lo cual se ve reflejado en el porcentaje de efecto ya que para el LQM 343 se tiene un porcentaje de 77 - 80%, para el LQM 324 de 74 - 78 % y para el LQM 328 de 69 - 100%, la desventaja de estos tres últimos compuestos con respecto a los dos primeros mencionados anteriormente, es que el efecto en estos no se mantiene constante durante el periodo de evaluación, pudiendo provocar más efectos adversos que los dos primeros compuestos en la terapia antihipertensiva.

Aunque su mecanismo de acción no sea conocido, su efecto es atribuido a su estructura química así como el comportamiento que tiene durante su evaluación. De esta manera este trabajo sirve como base para otros modelos de experimentación que permitan conocer de manera más certera su mecanismo de acción. Otra ventaja de esta evaluación es que al comparar los compuestos con el control positivo (Captopril) podemos darnos una idea general del comportamiento de dichos compuestos en el organismo y así poder observar que compuestos son mejores que el control positivo.

El compuesto LQM 352 es una sal de clorhidrato del LQM 302, este último es un dimorfolínico con un radical terbutil seguido de los compuestos morfolínicos ⁽³⁶⁾ tiene una eficacia moderada de 50 - 65%, su efecto se presenta aproximadamente a los 45 minutos después de su administración y aunque su efecto se mantiene durante la evaluación la presión no disminuye hasta los valores normales de presión arterial.

El LQM 401 es un compuesto sintetizado a partir del cobre, el cual aunque actualmente no se conoce su estructura ni su mecanismo de acción, ha presentado también características antihipertensivas y aunque su eficacia es del 46 - 94% sus valores de presión arterial no disminuyen hasta los parámetros normales, observando en este compuesto una mayor variabilidad, ya que su efecto es casi inmediato pero la presión comienza nuevamente a subir.

El compuesto tiomorfolínico LQM 329 no presenta un efecto significativo (27 - 60%), ya que se observa una ligera disminución de la presión arterial sistólica hasta los 60 minutos después de su administración, dicha disminución no se mantiene y comienza a subir nuevamente hasta los valores basales, mientras que para la presión arterial diastólica no se observa ningún cambio significativo debido a que el LQM 329 está conformado por moléculas de alcohol las cuales se saben que no ayudan en la reducción de la presión arterial.

Los compuestos LQM 344 y LQM 336 tienen en su estructura química un anillo de piperidina, haciéndolos menos afines con su receptor debido a que un segundo anillo les proporcionaría una mayor interacción en el organismo así mismo el LQM 344 aunque posee un grupo nitro este no le da la suficiente característica ácida para poder solubilizarse y absorberse en el organismo, observando así que su efecto no es significativo (21 – 49%) en comparación del captopril (59 – 72%), además el mínimo efecto observado comienza a partir de los 75 minutos (gráfica 8) de su administración y posteriormente comienza a subir hasta los valores basales. El LQM 336 está formado por un grupo metoxi e hidroxilo los cuales no ayudan a una interacción entre el compuesto y el receptor, esto se puede ver en la presión arterial sistólica que aunque la presión baja y se mantiene por poco tiempo, la presión arterial diastólica no sufre ningún cambio (gráfica 4), esto significaría que la función cíclica del corazón no se mantiene, es decir, que el corazón no bombearía la sangre hacia la aorta por lo que la presión no se mantendría elevada y entonces la sangre almacenada en las aurículas que ingresen a los ventrículos no sigue un gradiente de presión.

El compuesto LQM 337 es un compuesto tiomorfolínico que en su estructura no es suficiente la presencia de 2 anillos de tiomorfolina ya que su actividad puede verse disminuida por la presencia de átomos de cloro a quienes el organismo no reconoce como átomos indispensables para el metabolismo, ⁽³⁶⁾ esto se observa en el mínimo efecto que llega a presentar dicho efecto (Gráfica 5).

La frecuencia cardíaca es definida como el número de latidos del corazón por minuto, ⁽³⁶⁾ observamos que para la mayoría de los compuestos principalmente los seis primeros que son tiomorfolínicos y un piperidínico, posiblemente su estructura permite acoplarse a los receptores y ejercer una disminución del número de contracciones. Los restantes compuestos no presentan una disminución de la frecuencia cardíaca significativa ya que estos no poseen grupos específicos para producir un bloqueo en ciertos canales que disminuyan la contracción.

De manera general se pudo observar y clasificar el efecto que ejercen estos doce compuestos con referencia al Captopril sobre la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca, teniendo en consideración otros aspectos que pudieron afectar notablemente el resultado de los efectos como lo son: una mala absorción del compuesto, vaciamiento gástrico, formación de metabolitos secundarios, sinergismo o inactivación de los compuestos por parte de otras moléculas del organismo. Así mismo se espera que con la ayuda de otros estudios más avanzados se puedan eliminar los factores de variabilidad para

tener un conocimiento más certero del efecto antihipertensivo de la serie de compuestos LQM evaluados en este trabajo.

Además se espera contar con el apoyo de Industrias Farmacéuticas Nacionales e Instituciones Gubernamentales que inviertan recursos para continuar con el desarrollo de nuevos fármacos y que en un futuro puedan comercializarse en nuestro país haciendo a estos medicamentos más baratos en comparación de los que actualmente se encuentran en el mercado y más específicos para la población mexicana.

Tiene que ser específica para la población mexicana porque la Hipertensión Arterial sigue diversos lineamientos y en un momento dado puede ser imprecisa y difícil de aplicar. La definición operativa nace de la necesidad de clasificar la enfermedad, para tomar decisiones principalmente preventivas y terapéuticas, a pesar de que la presión arterial es un fenómeno inherente, inestable y sujeto a múltiples factores de variabilidad que involucran al paciente, al observador y a los instrumentos de medición. Lo anterior debe considerarse en forma juiciosa, tanto para establecer el diagnóstico como para decidir el inicio del tratamiento y modificación del mismo. La decisión de administrar o no tratamiento en cada caso, dependerá además de las cifras de la presión arterial, de la repercusión del daño orgánico, la edad y el género del paciente, las enfermedades concomitantes, y el nivel global de riesgo. ^(39, 40)

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Se evaluó el efecto antihipertensivo de la serie de compuestos derivados de la morfolina (LQM 352), tiomorfolina (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343, 353), piperidina (LQM 336, 344, 345) y cobre (LQM 401), sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal tomando como fármaco de referencia el Captopril, administrados por vía oral a rata hipertensa espontánea, mediante la elaboración de curvas temporales de presión arterial versus tiempo, mediante el modelo de rata consciente, utilizando el programa SIEVART, con el cual se midió la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca en Rata Hipertensa Espontánea (SHR)
- Se aprendió el uso del programa SIEVART, así como la interpretación de los resultados que este modelo registra en forma de gráficos, para evaluar el efecto antihipertensivo de la serie de compuestos LQM.
- Se comparó el efecto de la presión sistólica, presión diastólica y la frecuencia cardiaca, de la serie de compuestos LQM con el Captopril, aplicando el modelo estadístico de Análisis de Varianza para la evaluación del efecto antihipertensivo.
- Se determinó que los compuestos evaluados que mostraron más porcentaje de efecto son los compuestos LQM 341 > LQM 345 > LQM 353 > LQM 343 > LQM 324 > LQM 328 > Captopril, en la reducción de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica. Dentro de los compuestos que no presentan un efecto antihipertensivo significativo son LQM 352 < LQM 401 < LQM 329 < LQM 344 < LQM 336 < LQM 337. Con estos resultados podemos decir que los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos son posibles candidatos para el desarrollo de nuevos medicamentos en el tratamiento de la hipertensión arterial. Esto trae consigo la continuación de los estudios farmacodinámicos con los cuales podremos determinar su mecanismo de acción, principalmente en músculo liso vascular sobre los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y sistema adrenérgico.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Ahumada, Luisa y col. (2006). Guía Clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud. Santiago de Chile. pp. 5 – 36.
2. Avedaño, López Carmen. (2001) Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª edición. Edit. Mc Graw-Hill. España. pp. 25 - 40.
3. Best, Charles Herbet. (2003). Bases fisiológicas de la práctica médica. Best y Taylor. 13ª edición. Edit. Panamericana. Buenos Aires. pp. 214 – 261.
4. Castell, Bescós Eva; Bosca, Crespo Antonio; García, Arias Carlota; Sánchez, Chaparro Miguel. (1999). Alteraciones de la tensión Arterial. Afecciones médicas en fisioterapia. Universidad de Málaga. pp. 433 - 447.
5. Cortés, Inclan Silvia J. (2007). Evaluación del efecto de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos sobre la contracción del músculo papilar izquierdo y la tira del ventrículo derecho de corazón de rata wistar. México. pp. 1 - 4, 19 - 20.
6. Curtis, Helena. (1985) Biología. 4ª edición. Edit. Panamericana. México. pp. 782 – 789.
7. Dal – Ré Rafael. (1996). Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. Departamento de Investigación Clínica. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Madrid. pp. 1 - 8.
8. Delgado Cirilo Antonio, Miguillón Llambart Cristina; Jaguar Tamayo Jesús. (2003). Introducción a la Química Terapéutica 2ª edición. Edit. Díaz de Santos. España. pp. 97 - 117.
9. Flores, Monrroy Jazmin. (2005). Evaluación del efecto LQM 301, LQM 304, LQM 308, LQM 310, LQM317, LQM 318, LQM 320, LQM323 sobre la función ventricular y el intervalo P-R en rata anestesiada. México. pp. 1, 2, 5 - 9.
10. Florez, Jesús. (1992). Farmacología Humana. 2ª edición. Edit. Salvat. Barcelona, España. pp. 585 - 602.
11. Florez, Jesús. (2004). Farmacología Humana. 4ª edición. Edit. Masson. Barcelona, España. pp. 697 - 707.
12. Font, Maria (2005) Química orgánica y farmacéutica. Sección del departamento química orgánica y farmacéutica. Sección de modelización molecular. Universidad de Navarra Molecular. SPIRAKIS.
13. Foster, R.W. (1991). Farmacología básica. Edit. Acribia. España. pp. 406 - 410.
14. Foye, William O. (1984). Principios de Química Farmacéutica. Edit. Reverte. España. pp. 52 - 61.

15. Ganong, William F. (2004). Fisiología Médica. 19ª edición. Edit. El Manual Moderno. México. pp. 645 - 659.
16. Gennaro, Alfonso. (1998). Farmacia. Remington. 19ª edición. Tomo I. Edit. Panamericana. Madrid, España. pp. 611 - 623.
17. Goodman, Gilman. (2001). Goodman and Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. 1. 10ª edición. Edit. Mc Graw - Hill. México. pp. 881 - 906.
18. Guillament, Lloveras Ana; Jerez, Hernández Juan Manuel. (1999). Enfermería Quirúrgica, Planes y Cuidados. Edit. Springer, España. pp. 178 - 185.
19. Harvey, Richard A; Mycek, Mary J. (2004) Farmacología. 2ª edición. Edit. McGraw Hill. México. pp. 215 - 228.
20. Herbert, Charles. (1964). Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 6ª edición. Edit. Uteha. México. pp. 584 - 597.
21. Hernández, HH. Meaney, ME; Skromne, KD. (2005). Estudio del Hipertenso. Revista Mexicana de Cardiología. Vol. 16 (1). Asociación Nacional de Cardiólogos de México. pp. 15 - 18.
22. Kalant, Harold; Walter Roschlau. (1998). Principios de Farmacología Médica. Trad. Sánchez Monsivaís Israel. 6ª edición. Edit. Oxford. México. pp. 433 - 448, 477 - 486.
23. Kaplan, NM. (1998). Clinical Hipertensión. 7ª Edición. Edit. Williams & Wilkins. Baltimore. pp. 415 - 503.
24. Katzung, G. Berttram, (2005). Farmacología Básica y Clínica. 19ª edición. Edit. El Manual Moderno. México, D.F. pp. 163 - 183.
25. Moragrega, AJL y colb. (2005) Definición, clasificación (adultos), epidemiología, estratificación del riesgo y prevención primaria de la Hipertensión Arterial. Revista Mexicana de Cardiología Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC. Vol. 16 (1). pp. 7 - 13.
26. Opie, H. Leonel. (2002). Fármacos en Cardiología. 5ª edición. Edit. McGraw- Hill Interamericana. México. D.F. pp. 231 - 270.
27. Page, Clive P. (1998). Farmacología Integrada. Edit. Harcourt. Madrid, España. pp. 115-125.
28. Pecina, Ramiro Cesar. (2004). Síntesis, Caracterización y Modelaje Molecular de derivados morfólinicos con potencial actividad cardiovascular. FES-Cuautitlán. UNAM. México. pp. 10 - 11.
29. Peralta, Rosas M.; Attie F. (2007). Enfermedad cardiovascular. Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo. Archivo de Cardiología de México. Vol. 77 (2). México. pp. 91 - 93.

30. Perlemuter, León; Bilweis Christopher. (1999) Anatomía – Fisiología. Edit. Elsevier. España. pp. 45 - 46.
31. Putz, R.; Pabst R. Sobotta. Atlas de Anatomía Humana. 21ª edición. Edit. Panamericana. pp. 342 - 377
32. Rang H P; Dale M. M.; Ritter J. M. y Moore p.K. (2004). Farmacología. 5ª edición, Edit. Elsevier. España. pp. 264 - 303.
33. Ruiz, Martínez M. (2003). Manual de Farmacia Práctica. Edit. Granada. España. pp. 231 - 260.
34. Ruiz, Pons M. y col. Hipertensión Arterial. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Ntra. Señora de Candelaria.
35. Smith, Cedric; Reynold Alan. (1993). Farmacología. Edit. Médica Panamericana. México, D. F. pp. 441 - 462, 564 - 593.
36. Tapia, L. E. (2006). Determinación del efecto hipotensor de la serie de compuestos dimorfolínicos y tiomorfolínicos. México. pp. 32 - 33.
37. Tortora, Gerard J. (1981). Principios de Anatomía y Fisiología. 5ª edición. Edit. Harla. México. pp. 588 - 670.
38. Vargas, Alarcón Gilberto. Fisiopatogenia de la Hipertensión. Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Archivos de Cardiología de México. Vol. 76. México. pp. 157 - 160.
39. Vargas, Barron Jesús. (2006). Tratado de Cardiología. Sociedad Mexicana de Cardiología. Coeditores Intersistema. México D.F. pp. 260 - 310.
40. Whelton, PK. (1994). Epidemiology of hypertension. Edit. Lancet. pp. 101 - 106.
41. <http://www.sld.cu/libros/hiperten/indice.html>
42. <http://www.dmedicina.com/salud/corazon/hipertension-arterial.html>
43. ricardi.webcindario.com/biologia/cuehuma.htm
44. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/images/ency/fullsize/1097.jpg>
45. <http://www.educa.aragob.es/iescarin/depart/biogeo/varios/BiologiaCurtis/Seccion%207/43-12.jpg>
46. http://www.fundacionfavaloro.org/pagina_presion_arterial_elevada.htm
47. http://www.fundacionfavaloro.org/pagina_hipertension.htm
48. <http://www.monografias.com/trabajos19/hipertension-arterial/hipertension-arterial.shtml>
49. http://www.anatomia.tripod.com/aparato_circulatorio.htm

ANEXO

Calibración del equipo SPAM

Análisis de Varianza

ANEXO I

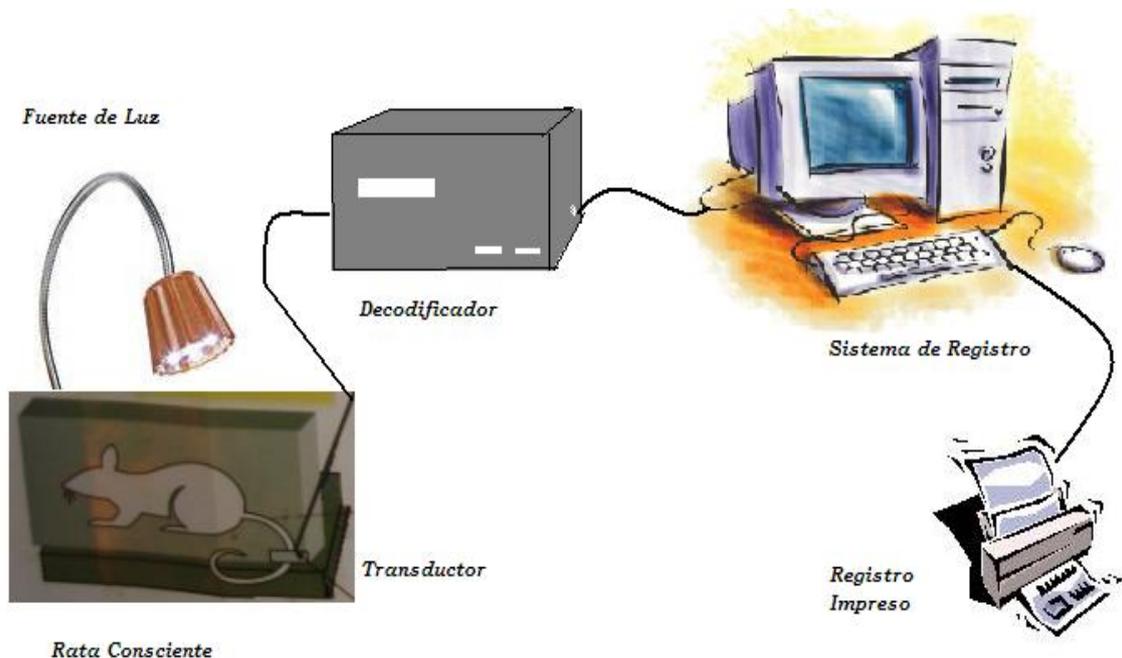
CALIBRACIÓN DEL EQUIPO SPAM.

La calibración consiste en verificar que cada elemento del modelo este adecuadamente conectado con el decodificador y que éste a su vez con la PC, posteriormente se da inicio al software SIEVART 1.

El primer paso es inyectar aire para que incremente la presión del sistema hasta una presión entre 250 y 300 mmHg esta presión se debe mantener constante durante unos segundos. La presión no debe variar en este lapso de tiempo. Así se verifica que funcione adecuadamente y se corrobora que no exista fuga de aire y por consiguiente una falsa presión ejercida.

En el caso que exista una variación de la presión al momento de inyectar aire, se reemplaza la membrana elástica que recubre el anillo (donde se introduce la cola del animal) o se verifica que no exista ninguna fuga de aire en algunas de las partes de las mangueras que conducen el aire hacia la membrana, para corroborar se vuelve a inyectar aire para medir el incremento de presión; cuando la presión permanece constante entonces se realiza el monitoreo.

El sistema operativo que controla el registro de los datos no requiere calibración



ANEXO II**ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA CADA COMPUESTO DE LA SERIE LQM**

Para conocer el grado de significancia del efecto antihipertensivo de la serie de compuestos morfolínicos (LQM 352), tiomorfolínicos (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343, 353), piperidínicos (LQM 336, 344, 345) y de cobre (LQM 401) mediante el modelo de rata consciente, se plantea la siguiente hipótesis:

Ho: El valor de las medias basales son iguales a las medias del efecto

Ha: Por lo menos un par de medias son diferentes

Se realizó un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo.

Se evaluó una $n = 5$ con un $\alpha = 0.05$ con un nivel de significancia del 95%, considerando entonces que:

Si $F_{exp} < F_{tab}$ = Se acepta Ho

Si $F_{exp} > F_{tab}$ = Se rechaza Ho

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL COMPUESTO LQM 329

Presión Sistólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	302.5875	151.29375	27.28758
30	2	299.2625	149.63125	47.45815
45	2	288.97167	144.485833	197.0443
60	2	276.4425	138.22125	575.368
75	2	281.67667	140.838333	398.6547
90	2	284.50917	142.254583	360.9761
105	2	282.27792	141.138958	355.8556
120	2	286.51583	143.257917	222.9392
Presión Basal	8	1238.0238	154.752969	0.327223
Presión Efecto	8	1064.22	133.0275	82.25051

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	280.444	7	40.0634931	0.942355	0.530207606	3.78704354
Columnas	1887.98	1	1887.98397	44.40828	0.50	5.591447848
Error	297.6	7	42.5142368			
Total	2466.03	15				

Se acepta Ho, por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Presión Diastólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	237.847083	118.923541	
		3	7	2.70765842
30	2	230.7175	115.35875	8.31300312
		7	3	5
45	2	226.557916	113.278958	58.2975021
		7	3	7
60	2	221.463333	110.731666	105.754272
		3	7	2
75	2	228.13375	114.066875	24.0384445
				3
90	2	229.9195	114.95975	18.7241401
				2
105	2	224.69	112.345	48.11805
120	2	232.371203	116.185601	1.43008498
		7	9	4
Presión Basal	8		118.000035	0.98533439
		944.000287	9	6
Presión Efecto	8		110.9625	21.4477071
		887.7		4

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	87.75578023	7	12.53654003	1.266764828	0.381501681	3.78704354
Columnas	198.107645	1	198.107645	20.01794724	0.50	5.591447848
Error	69.27551055	7	9.896501507			
Total	355.1389358	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión diastólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Frecuencia Cardiaca

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	724.1297542	362.0648771	31.69476471
30	2	741.9244167	370.9622083	42.05897042
45	2	740.6909583	370.3454792	323.0130035
60	2	726.7076667	363.3538333	6.640582722
75	2	728.6644167	364.3322083	96.59920842
90	2	734.7099167	367.3549583	212.7176568
105	2	746.7219167	373.3609583	608.2403485
120	2	709.8915	354.94575	45.12975012
Presión Basal	8	2872.132546	359.0165682	29.39481153
Presión Efecto	8	2981.308	372.6635	129.8499369

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	493.5739405	7	70.51056292	0.794626812	0.615300777	3.78704354
Columnas	744.954987	1	744.954987	8.395354994	0.50	5.591447848
Error	621.1392982	7	88.73418546			
Total	1859.668226	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la frecuencia cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL COMPUESTO LQM 336

Presión Sistólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	292.9975	146.49875	144.117753
30	2	278.1625	139.08125	475.629903
45	2	274.2816667	137.1408333	596.563368
60	2	274.5225	137.26125	642.342403
75	2	273.2066667	136.6033333	673.689689
90	2	276.4891667	138.2445833	608.626975
105	2	271.4679167	135.7339583	702.671948
120	2	275.2358333	137.6179167	524.745009
Presión Basal	8	1238.02375	154.7529688	0.32722279
Presión Efecto	8	978.34	122.2925	44.4203929

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	159.5744	7	22.7963410	1.0384973	0.48076943	3.78704354
Columnas	4214.728	1	4214.72812	192.00379	0.50	5.59144784
Error	153.6589	7	21.9512746	9		8
Total	4527.96	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Presión Diastólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	258.0971	129.0485417	160.6154709
30	2	241.0575	120.52875	19.60945312
45	2	238.5479	119.2739583	0.710531337
60	2	237.3433	118.6716667	0.893338889
75	2	235.7838	117.891875	0.256507031
90	2	238.8195	119.40975	3.865590125
105	2	234.24	117.12	0.0338
120	2	238.4512	119.2256019	9.630766465
Presión Basal	8	944.0003	118.0000359	0.985334396
Presión Efecto	8	978.34	122.2925	44.42039286

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	195.925626	7	27.98937511	1.607074483	0.273272	3.78704354
Columnas	73.7009929	1	73.7009929	4.231712376	0.50	5.59144784
Error	121.914465	7	17.41635214			
Total	391.541084	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión diastólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Frecuencia Cardiaca

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	726.8817542	363.4408771	13.57076924
30	2	702.8004167	351.4002083	448.5736321
45	2	694.3929583	347.1964792	218.0072105
60	2	695.2316667	347.6158333	387.3008347
75	2	695.8894167	347.9447083	178.1406772
90	2	690.9859167	345.4929583	266.7568772
105	2	682.9799167	341.4899583	416.5628427
120	2	667.2215	333.61075	550.1078651
Presión Basal	8	2872.132546	359.0165682	29.39481153
Presión Efecto	8	2684.251	335.531375	153.0850797

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1004.55573	7	143.507962	3.682341748	0.053450524	3.78704354
Columnas	2206.2172	1	2206.217204	56.610418	0.50	5.591447848
Error	272.803505	7	38.97192923			
Total	3483.57644	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la frecuencia cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL COMPUESTO LQM 337

Presión Sistólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	310.4675	155.23375	0.12127812
30	2	304.1025	152.05125	12.0172531
45	2	290.6916667	145.3458333	164.378668
60	2	291.5825	145.79125	176.391153
75	2	283.9166667	141.9583333	337.913339
90	2	298.8491667	149.4245833	78.4900087
105	2	306.9779167	153.4889583	1.95607717
120	2	301.5758333	150.7879167	18.3365587
Presión Basal	8	1238.02375	154.7529688	0.32722279
Presión Efecto	8	1150.14	143.7675	84.7673071

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	288.7795	7	41.25420976	0.94101069	0.530932231	3.78704354
Columnas	482.7221	1	482.7220946	11.0109163	0.50	5.591447848
Error	306.8822	7	43.84032017			
Total	1078.384	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Presión Diastólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	245.7470833	122.8735417	15.52870009
30	2	237.0375	118.51875	2.514403125
45	2	228.1579167	114.0789583	42.3008355
60	2	237.4033333	118.7016667	0.975338889
75	2	233.59375	116.796875	1.085969531
90	2	239.6395	119.81975	6.481800125
105	2	245.77	122.885	63.50645
120	2	238.0312037	119.0156019	7.875672021
Presión Basal	8	944.000287	118.0000359	0.985334396
Presión Efecto	8	961.38	120.1725	33.52799286

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	120.202522	9	17.1717889	0.99021140	0.50500970	
		7	9	6	8	3.78704354
Columnas	18.8784014	2	18.8784014	1.08862323		5.59144784
		1	2	1	0.50	8
Error	121.390767	9	17.3415382			
		7	7			
Total	260.471692	2	15			

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión diastólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Frecuencia Cardiaca

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	755.8377542	377.9188771	281.9420956
30	2	736.3264167	368.1632083	6.38524892
45	2	735.1289583	367.5644792	197.1113398
60	2	729.4116667	364.7058333	20.15066806
75	2	716.5744167	358.2872083	1.63729592
90	2	728.3499167	364.1749583	101.7605668
105	2	718.7739167	359.3869583	24.0130275
120	2	695.3995	347.69975	12.45753612
Presión Basal	8	2872.132546	359.0165682	29.39481153
Presión Efecto	8	2943.67	367.95875	171.9251234

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1083.632225	7	154.8046035	3.328033985	0.067617432	3.78704354
Columnas	319.8504593	1	319.8504593	6.876237361	0.50	5.591447848
Error	325.6073195	7	46.51533135			
Total	1729.090003	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la frecuencia cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL COMPUESTO LQM 344

Presión Sistólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	307.2675	153.63375	3.66527812
30	2	306.8025	153.40125	2.42550312
45	2	297.7116667	148.8558333	61.7345681
60	2	292.9025	146.45125	152.469453
75	2	287.0966667	143.5483333	260.300139
90	2	285.3891667	142.6945833	337.718392
105	2	281.0179167	140.5089583	390.263594
120	2	285.3558333	142.6779167	248.106375
Presión Basal	8	1238.02375	154.7529688	0.32722279
Presión Efecto	8	1105.52	138.19	101.797257

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	355.5158	7	50.78797032	0.98931483	0.50547101	3.78704354
Columnas	1097.328	1	1097.327735	21.3751917	0.50	5.591447848
Error	359.3556	7	51.33650961			
Total	1812.199	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Presión Diastólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	249.7470833	124.8735417	45.82036675
30	2	239.9375	119.96875	13.22265312
45	2	234.9379167	117.4689583	2.923160503
60	2	236.1433333	118.0716667	0.009338889
75	2	232.57375	116.286875	3.109394531
90	2	227.8195	113.90975	33.78009012
105	2	223.11	111.555	64.86605
120	2	226.6112037	113.3056019	27.76021832
Presión Basal	8	944.000287	118.0000359	0.985334396
Presión Efecto	8	926.88	115.86	59.60788571

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	250.9802828	7	35.85432611	1.449309986	0.318307	3.78704354
Columnas	18.31901426	1	18.31901426	0.740494473	0.50	5.591447848
Error	173.172258	7	24.738894			
Total	442.471555	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión diastólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Frecuencia Cardiaca

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	747.3577542	373.6788771	116.5291309
30	2	749.5764167	374.7882083	141.5164781
45	2	739.9369583	369.9684792	304.1328121
60	2	739.8256667	369.9128333	140.4879094
75	2	733.3424167	366.6712083	172.5633013
90	2	700.1539167	350.0769583	97.02128917
105	2	706.0199167	353.0099583	16.95900267
120	2	698.2715	349.13575	2.246140125
Presión Basal	8	2872.132546	359.0165682	29.39481153
Presión Efecto	8	2942.352	367.794	302.6554023

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1641.068667	7	234.438381	2.40174141	0.135219235	3.78704354
Columnas	308.173234	1	308.173234	3.157129879	0.50	5.591447848
Error	683.2828298	7	97.61183283			
Total	2632.524731	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la frecuencia cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL COMPUESTO LQM 352

Presión Sistólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	310.4875	155.24375	0.13132812
30	2	303.3825	151.69125	15.8062531
45	2	296.8516667	148.4258333	71.6604014
60	2	288.7225	144.36125	234.198903
75	2	279.3166667	139.6583333	468.078006
90	2	277.1891667	138.5945833	584.449559
105	2	272.3579167	136.1789583	669.703752
120	2	273.7558333	136.8779167	573.786042
Presión Basal	8	1238.02375	154.7529688	0.32722279
Presión Efecto	8	1064.04	133.005	207.701

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	730.2799	7	104.3256992	1.00600926	0.496948699	3.78704354
Columnas	1891.897	1	1891.896579	18.243496	0.50	5.591447848
Error	725.9177	7	103.7025236			
Total	3348.094	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Presión Diastólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	247.8870833	123.9435417	29.74454175
30	2	239.4575	119.72875	10.86945313
45	2	233.2779167	116.6389583	8.31470217
60	2	225.4433333	112.7216667	55.79200556
75	2	215.53375	107.766875	190.7836945
90	2	209.8195	104.90975	343.7310901
105	2	207.35	103.675	368.56125
120	2	210.2712037	105.1356019	283.0106868
Presión Basal	8	944.000287	118.0000359	0.985334396
Presión Efecto	8	845.04	105.63	212.7670857

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	817.5306673	7	116.7900953	1.20448943	0.406189859	3.78704354
Columnas	612.0711507	1	612.0711507	6.312463651	0.50	5.591447848
Error	678.7362734	7	96.96232478			
Total	2108.338091	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión diastólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Frecuencia Cardiaca

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	773.3937542	386.6968771	852.9377554
30	2	773.2684167	386.6342083	820.7562464
45	2	745.4209583	372.7104792	454.4220606
60	2	743.5476667	371.7738333	209.8039561
75	2	735.3504167	367.6752083	211.8831206
90	2	726.7719167	363.3859583	80.49372934
105	2	724.7819167	362.3909583	83.69700017
120	2	707.8715	353.93575	27.97894013
Presión Basal	8	2872.132546	359.0165682	29.39481153
Presión Efecto	8	3058.274	382.28425	318.0096851

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1855.398727	7	265.0569611	3.218760092	0.072926009	3.78704354
Columnas	2165.54006	1	2165.54006	26.29756975	0.50	5.591447848
Error	576.4327488	7	82.34753554			
Total	4597.371536	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la frecuencia cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL COMPUESTO LQM 401

Presión Sistólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	280.7875	140.39375	425.955078
30	2	276.7225	138.36125	521.079903
45	2	278.1516667	139.0758333	470.375568
60	2	283.8825	141.94125	350.661403
75	2	283.9366667	141.9683333	337.393606
90	2	283.6291667	141.8145833	385.008125
105	2	282.5179167	141.2589583	349.481719
120	2	281.5358333	140.7679167	340.496259
Presión Basal	8	1238.02375	154.7529688	0.32722279
Presión Efecto	8	1013.14	126.6425	6.16965

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	25.82026	7	3.688608865	1.31348369	0.364072351	3.78704354
Columnas	3160.794	1	3160.793813	1125.53303	0.50	5.591447848
Error	19.65785	7	2.808263925			
Total	3206.272	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Presión Diastólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	205.5171	102.7585417	600.5567126
30	2	184.2775	92.13875	1276.008903
45	2	200.7279	100.3639583	670.8021397
60	2	212.0233	106.0116667	287.6001389
75	2	203.2838	101.641875	505.103382
90	2	203.0395	101.51975	544.4835001
105	2	209.19	104.595	320.29805
120	2	199.3512	99.67560185	602.4338313
Presión Basal	8	944.0003	118.0000359	0.985334396
Presión Efecto	8	673.41	84.17625	67.00894107

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	244.867235	7	34.98103364	1.059606137	0.470542	3.78704354
Columnas	4576.19396	1	4576.193965	138.6169219	0.50	5.591447848
Error	231.092693	7	33.01324183			
Total	5052.15389	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la presión diastólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%.

Frecuencia Cardiaca

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
15	2	689.1557542	344.5778771	921.7394929
30	2	680.4944167	340.2472083	1365.471056
45	2	675.8529583	337.9264792	777.005978
60	2	676.9316667	338.4658333	1064.065335
75	2	681.9754167	340.9877083	537.5729227
90	2	680.5939167	340.2969583	560.7872592
105	2	675.2629167	337.6314583	669.0817321
120	2	663.3795	331.68975	684.9255661
Presión Basal	8	2872.132546	359.0165682	29.39481153
Presión Efecto	8	2551.514	318.93925	20.0308065

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	190.09573	7	27.15653286	1.219472316	0.400093799	3.78704354
Columnas	6424.76575	1	6424.765746	288.5060477	0.50	5.591447848
Error	155.883596	7	22.26908516			
Total	6770.74507	15				

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la frecuencia cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%.