



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

DETERMINACIÓN DEL EFECTO ADVERSO HIPOTENSOR DE
LOS COMPUESTOS LQM501 Y LQM502 EN EL MODELO DE
RATA CONSCIENTE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

ROBERTO FRANCISCO WONG SALAS

ASESORES: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR
DR. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



PRESENCIA NACIONAL
AVENIDA II
MEXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

ESTAMPADO DE LA FACULTAD



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

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

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

Determinación Del Efecto Adverso Hipotensor De Los Compuestos
LQM501 Y LQM502 En El Modelo De Rata Consciente.

que presenta el pasante: Roberto Francisco Wong Salas
con número de cuenta: 09609047-9 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Abril de 2005.

- | | | |
|------------------|--|--|
| PRESIDENTE | <u>QFB. Maricela Noe Martínez</u> | |
| VOCAL | <u>Dra. Luisa Martínez Aguilar</u> | |
| SECRETARIO | <u>MC. Lidia Rangel Trujano</u> | |
| PRIMER SUPLENTE | <u>QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda</u> | |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>QBP. Ma. Elena Mondragón Esquivel</u> | |

AGRADECIMIENTOS

*A mi **Di-s**, y **Di-s** de mis padres por permitirme concluir una etapa tan importante en mi vida, porque me ha dado fortaleza para triunfar y porque siempre ha estado a mi lado...*

*A mi **Padre** porque siempre me enseñó a luchar y a esforzarme por un anhelo y forjarme un ideal en esta vida; porque me ama y me ha dado todo su cariño siempre...*

*A mi **Madre** porque ha sido una fuente de amor todo el tiempo, porque antes de que naciera me amo con todas sus fuerzas...*

*A mis **Hermanas** porque me han otorgado grandes momentos de felicidad, y han sabido soportarme en amor tal como soy...*

*A **Guillermo** porque ha sido un gran amigo siempre...*

*A nuestro **Rabino** porque nos ha dado un aliciente para continuar adelante, y mirar de frente hacia el Olam HaBah...*

*A mi **Pueblo** por enseñarme que nunca se debe dejar de luchar por un anhelo, incluso a costa de la propia vida...*

*A mi asesora la **Dra. Luisa**, porque siempre creyó en mí y me dio ánimo para superarme profesionalmente, por dedicarme parte de su tiempo y por preocuparse por mi bien desinteresadamente...*

*A los miembros del **Jurado** por aceptar el compromiso de revisar mi trabajo de investigación...*

*Al **Dr. E. Ángeles** por colaborar a que este trabajo fuera posible...*

*Al **Dr. A. Domínguez** por ser un gran amigo y ofrecerme su ayuda en todo momento...*

*A mi **Facultad** por abrirme las puertas hacia el éxito...*

*Al **Dr. Pedro Flores** por asesorarme en el manejo del equipo de evaluación Siervat...*

*A **David R. Pinto** por haberme ofrecido su amistad desinteresada y por ser un gran compañero en esta carrera...*

*A mis amigas **Nancy, Gaby** y **Alicia** por hacer más agradable el trabajo con su compañía...*

A mis amigos *Uriel, Selene, Viquez, Roy, Luis Martín, Gilberto, Rigo, Martha* y

***Ricardo* por compartir su amistad conmigo...**

A toda la generación de *QFB 27* por ofrecerme un lugar dentro de ella...

Agradezco el proyecto brindado por *DGAPA-UNAM* por medio del proyecto

PAPIIT IN207705.

Este trabajo experimental fue presentado en el 12º Congreso Nacional de la Sociedad de Hipertensión Arterial de México A. C. celebrado el mes de Mayo de 2004, como trabajo libre con el título: “Determinación del efecto hipotensor temporal de agentes antineoplásicos LQM501 y LQM502 en rata consciente”.

INDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
1.0 RESUMEN	6
2.0 INTRODUCCIÓN	8
3.0 OBJETIVO GENERAL	13
3.1 Objetivos particulares	13
4.0 HIPÓTESIS	14
5.0 ANTECEDENTES	15
5.1 Definición de efectos adversos	15
5.2 Clasificación de efectos adversos	16
5.2.1 Clasificación alfabética de efectos adversos	17
5.2.2 Frecuencia de los efectos adversos a medicamentos	19
5.3 Generalidades del cáncer	20
5.3.1 Proliferación de células neoplásicas	21
5.3.2 Mecanismo de acumulación de células cancerosas	21
5.3.3 Ciclo celular	22
6.0 AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	24
6.1 Clasificación general de los fármacos antineoplásicos	24
6.2 Modo general de acción de los fármacos antineoplásicos	25
6.2.1 Agentes alquilantes	25
6.2.2 Antibióticos	27
6.2.3 Derivados de plantas	28
6.2.4 Antimetabolitos	30
6.2.5 Agentes misceláneos	31

6.3 Generalidades de los efectos adversos de los antineoplásicos	34
6.4 Hidrazinas	41
6.4.1 Derivados de hidrazinas como antineoplásicos	41
6.4.2 Efecto hipotensor de los derivados de hidrazina	42
6.5 Generalidades de los compuestos LQM501 y LQM502	46
6.6 Justificación	49
7.0 DESARROLLO EXPERIMENTAL	50
7.1 Método para determinar la presión arterial en rata consciente	51
7.2 Desglose de actividades para evaluar a los compuestos LQM501 y LQM502	53
7.2.1 Protocolo 1: Evaluación del captopril y el losartán	54
7.2.2 Protocolo 2: Confirmación del efecto hipotensor de LQM501 y LQM502 en rata consciente	55
	58
8.0 RESULTADOS	
8.1 Evaluación del efecto hipotensor de captopril y losartán	58
8.2 Resultados del efecto hipotensor de los compuestos LQM501 y LQM502	68
	78
9.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS	
10.0 CONCLUSIONES	83
11.0 GLOSARIO DE ABREVIATURAS	85
12.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

ÍNDICE DE FIGURAS	PÁGINA
Figura 1. Estructura química del compuesto LQM501	47
Figura 2. Estructura química tridimensional del compuesto LQM501	47
Figura 3. Estructura química del compuesto LQM502	48
Figura 4. Estructura química tridimensional del compuesto LQM502	48
Figura 5. Equipo de evaluación <i>Sievert</i> – 1	53
Figura 6. Estructura química del captopril	54
Figura 7. Estructura química del losartán	55
Figura 8. Presión sistólica basal y la de captopril vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	60
Figura 9. Presión diastólica basal y la de captopril vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	61
Figura 10. Frecuencia cardíaca basal y la de captopril vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	62
Figura 11. Presión sistólica basal y la de losartán vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	64
Figura 12. Presión sistólica basal y la de losartán vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	65
Figura 13. Frecuencia cardíaca basal y la de losartán vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	66
Figura 14. Presión sistólica basal y la de compuesto LQM501 vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	69
Figura 15. Presión diastólica basal y la de compuesto LQM501 vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	70
Figura 16. Frecuencia cardíaca basal y la de compuesto LQM501 vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	71
Figura 17. Presión sistólica basal y la de compuesto LQM502 vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	74

Figura 18. Presión diastólica basal y la de compuesto LQM502 vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	75
Figura 19. Frecuencia cardíaca basal y la de compuesto LQM502 vs tiempo durante los cuatro días de tratamiento	76

ÍNDICE DE ESQUEMAS	PÁGINA
Esquema 1. Ciclo celular.	23
Esquema 2. Mecanismo de acción del NO como vasodilatador	44
Esquema 3. Mecanismo de acción del NO en el proceso de relajación del músculo liso vascular	45
Esquema 4. Diagrama de flujo de las actividades realizadas en la evaluación de los controles positivos, así como de los compuestos LQM501 Y LQM502.	56

ÍNDICE DE TABLAS	PÁGINA
Tabla 1. Antineoplásicos que actúan en las diferentes fases del ciclo celular	33
Tabla 2. Efectos adversos de los antineoplásicos en los diferentes sistemas	35
Tabla 3. Decrementos máximos del efecto hipotensor del fármaco captopril para la presión sistólica	59
Tabla 4. Decrementos máximos del efecto hipotensor del fármaco captopril para la presión diastólica	59
Tabla 5. Decrementos máximos del efecto hipotensor del fármaco losartán para la presión sistólica	67
Tabla 6. Decrementos máximos del efecto hipotensor del fármaco losartán para la presión diastólica	67
Tabla 7. Decrementos máximos del efecto hipotensor del compuesto LQM501 para la presión sistólica	72

Tabla 8. Decrementos máximos del efecto hipotensor del compuesto LQM501 para la presión diastólica	72
Tabla 9. Decrementos máximos del efecto hipotensor del compuesto LQM502 para la presión sistólica	77
Tabla 10. Decrementos máximos del efecto hipotensor del compuesto LQM502 para la presión diastólica	77

1.0 RESUMEN

El cáncer (*término genérico para todos los neoplasmas malignos*) ^{7,14,16,36}, es una enfermedad mundial. El cáncer es la primera causa común de la mortalidad en el mundo en donde el número de muertes estimadas es muy elevado cada año ^{31,45}, cerca de una de cada seis muertes se deben a algún tipo de neoplasia ^{17,41} y en segundo lugar de mortalidad le siguen las enfermedades cardiovasculares ²¹.

En el hombre predomina el cáncer de pulmón, así como el de próstata; ambos son los más recurrentes dentro de nuestra población ^{21,31,34,45}. Mientras que en la mujer predomina el cáncer de mama y el cérvico uterino ^{6,33}, ambos de gran incidencia en nuestra sociedad y que diezman en gran manera a nuestra población ².

En la actualidad existe una amplia gama de tratamientos contra los diferentes tipos de neoplasias ^{4,34,35,40,41}, sin embargo los tratamientos terapéuticos con los que se cuenta no son lo suficientemente específicos, ya que en este caso cuando se utilizan fármacos se presentan diversas reacciones adversas ⁵, un ejemplo de ellas son las reacciones cardiovasculares, como es el caso de la hipotensión arterial.

En este trabajo se evaluó el efecto adverso hipotensor de dos compuestos diseñados y sintetizados en el Área de Química Medicinal. Estos compuestos terapéuticamente son antineoplásicos.

Para cumplir el propósito del presente trabajo se utilizó rata hipertensa espontánea (SHR) macho de 6 meses de edad, a las que se les midió la presión arterial durante 4 días durante dos horas cada 10 minutos como actividad basal. Posteriormente, se les

administraron los fármacos Captopril: 1mg/Kg p.o. (n=4) y Losartán: 1mg/Kg p.o. (n=4), los cuales fungieron como controles positivos. Finalmente se administraron los compuestos LQM501: 1mg/Kg p.o. (n=4) y LQM502: 1mg/Kg p.o. (n=4), los cuales son derivados de la hidrazina. A todas las ratas SHR conscientes se les midió la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca durante 4 días/2 horas cada 10 minutos utilizando el equipo de presión arterial *SPAM* y el software *Sievert 1*.

Los resultados muestran que los compuestos LQM501 y LQM502 bajan la presión arterial, pero el compuesto LQM501 la disminuye más que el LQM502, lo que quiere decir que la modificación de la estructura química benefició a que el efecto adverso por parte de estos compuestos fuera menor. Con estos resultados podemos determinar la importancia del diseño asistido por computadora de moléculas nuevas ya que por medio de este análisis podemos obtener moléculas con menores efectos adversos.

2.0 INTRODUCCIÓN

Con la finalidad de obtener nuevas moléculas con actividad biológica, menos dañinas y con menos efectos adversos y de bajo costo como los ya existentes, en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, se están desarrollando en el área de diseño y síntesis, nuevos compuestos con actividad antineoplásica, bajo la dirección del Dr. Enrique Ángeles Anguiano. La caracterización de los compuestos se realizó mediante Métodos Espectroscópicos, como Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y de ^{13}C -, Espectroscopía de Infrarrojo y Espectrometría de Masas. Los compuestos se sintetizaron de acuerdo a una comparación teórica de la influencia de los sustituyentes presentes en el fármaco hidrazina. Hasta ahora los compuestos han demostrado tener actividad antineoplásica, según los estudios realizados por el Dr. A. Dueñas del Instituto Nacional de Cáncer. Sin embargo ha predominado como efecto adverso la hipotensión arterial, por lo que se desea contar con compuestos nuevos que no presenten este efecto adverso, es por esta razón que se decidió modificar su estructura química y llevar a cabo la determinación del efecto hipotensor en el modelo de rata consciente en el laboratorio de Farmacología del Miocardio, Unidad de Posgrado a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar.

Por otra parte, las enfermedades neoplásicas se caracterizan por una proliferación celular incontrolable y por la pérdida de diferenciación de las mismas ^{14,18,53}. Además de estas alteraciones, las células cancerosas adquieren durante el proceso de transformación maligna, las propiedades de invasión, siembra a distancia o metástasis,

así como resistencia a múltiples fármacos. El resultado final es una ventaja selectiva en el crecimiento que permite a las células malignas desarrollar una enfermedad de amplia diseminación que acaba causando la muerte del paciente. Estas características son el reflejo de la inestabilidad génica y acumulo de mutaciones tanto "positivas" (activación de protooncogenes) como "recesivas" (inactivación de genes supresores) que se producen durante el proceso de progresión tumoral ⁵³.

La clasificación de dichos procesos neoplásicos ha sido realizada en base a las características histogénicas de las lesiones tumorales ³¹. La terapia antineoplásica no se inicia hasta la realización de un diagnóstico histológico del proceso, bien sea mediante biopsia tisular o estudio de muestra citológica. Parte de esa terapéutica antineoplásica consta de compuestos nitrogenados tales como las mostazas nitrogenadas que pueden ser consideradas como los análogos nitrogenados de la mostaza sulfurada ^{13,54}. La actividad biológica de ambos tipos de compuestos se basa en la presencia de grupos bis-(2-cloroetil). En el pasado se utilizaba ampliamente la mecloretamina, pero algunas modificaciones estructurales han generado compuestos con selectividad y estabilidad mayores, en consecuencia, menor toxicidad. Los grupos bis-(2-cloroetil) se han ligado a aminoácidos (fenilalanina), a grupos fenilo sustituidos (ácido amino fenilbutírico como en el clorambucilo), a bases pirimidínicas (uracilo) y a otras entidades químicas, con la finalidad de obtener formas más estables. Aunque ninguna de estas modificaciones ha dado por resultado un agente altamente selectivo contra células cancerosas, algunos poseen propiedades farmacológicas peculiares y se utilizan en seres humanos con mayor frecuencia ^{9,14}.

Por otro lado, todos los fármacos presentan efectos adversos. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los define como: "Todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento". Las reacciones adversas se clasifican de forma general en dos tipos: A y B ^{5,14,43}.

Tipo A: también llamadas predecibles están en relación con el mecanismo de acción del fármaco; es decir, de etiopatogénia conocida, ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento. Estas reacciones generalmente son predecibles, de frecuencia relativamente alta, suelen ser leves y habitualmente son dependientes de la dosis ^{5,43}.

Tipo B: también llamadas impredecibles o idiosincrásicas, son de mecanismo desconocido, no se puede predecir y son de baja incidencia; en su mayoría no son dependientes de la dosis ^{5,43}.

Por último, la existencia de innumerables efectos tóxicos obliga a considerar sus posibles interacciones medicamentosas. Las exposiciones concomitantes pueden alterar la farmacocinética de un producto al modificar sus tasas de absorción, el grado de unión a proteínas, o los ritmos de biotransformación o excreción de uno o ambos productos interactuantes. La farmacodinamia de las sustancias puede alterarse al competir éstos por el receptor, por ejemplo, se utiliza atropina para tratar la intoxicación

por insecticidas organofosforados ¹, porque bloquea los receptores colinérgicos muscarínicos y evita que sean estimulados por el exceso de acetilcolina que resulta de la inhibición de la acetilcolinesterasa por parte del insecticida. También surgen interacciones farmacodinámicas que no se producen en los receptores cuando dos medicamentos poseen diferentes mecanismos de acción; por ejemplo, administradas simultáneamente, la aspirina y la heparina pueden causar hemorragia inesperada. Por tanto, la reacción a sustancias tóxicas en combinación puede ser igual, mayor o menor que la suma de los efectos de cada una de ellas ^{5,43}.

Se sabe de antemano que el grupo de compuestos nitrogenados como la Ciclofosfamida y Mecloretamina, que se emplean en el tratamiento antineoplásico; poseen actividad sobre el sistema cardiovascular ya que los compuestos nitrogenados generan un decremento del trabajo cardíaco, a consecuencia de la disminución de la presión arterial sistémica.

Se sabe que los compuestos nitrogenados dilatan las coronarias epicardiacas, incluso en áreas de estenosis aterosclerótica, pero la mayor parte de pruebas sigue favoreciendo una reducción del trabajo miocárdico y, así, de la demanda miocárdica de oxígeno, como su efecto primario en angina crónica estable.

De manera paradójica, las dosis grandes de nitratos orgánicos reducen la presión arterial a tal grado que hay alteraciones del flujo coronario; también ocurren taquicardia refleja y aumento adrenérgico de la contractilidad. Tales efectos pueden generar un serio desgaste del músculo cardíaco ^{44,58,59,61}.

La presión arterial es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica²⁵. Los fármacos disminuyen la presión mediante efectos sobre la resistencia periférica o el gasto cardiaco, o ambos. Este último puede reducirse por medio de medicamentos que inhiben la contractilidad miocárdica o disminuyen la presión de llenado ventricular ¹⁴, entre ellos, Captopril, Losartán, Omapatrilat, Nifedipina, Propranolol, entre otros.

Existen diversos modelos experimentales tanto "*in vivo*" como "*in vitro*" para determinar la presión arterial, en este caso utilizaremos ratas que desarrollan hipertensión en forma espontánea conociéndolo como SHR siglas en inglés (Spontaneous Hypertensive Rat). Las ratas SHR se obtuvieron a base de cruzar ratas con un elevado nivel de presión arterial, logrando así una línea genéticamente hipertensa y se emplean en estudios cardiovasculares y para evaluar fármacos antihipertensivos fundamentalmente ^{47,50,57}.

Por otra parte, los fármacos que se emplearán como controles positivos en el modelo experimental de rata consciente son captopril y losartán potásico, los cuales están indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial ^{14,11,27}.

3.0 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la actividad biológica hipotensora de los compuestos LQM501 y LQM502 en rata consciente mediante la determinación de las curvas temporales de presión arterial versus tiempo para confirmar el efecto hipotensor presentado por estos compuestos antineoplásicos en el modelo de rata anestesiada.

3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Dominar el uso del equipo *Sievert1-SPAM*, determinando la presión arterial de los animales de experimentación, para realizar la evaluación biológica de los compuestos desarrollados y los fármacos controles positivos.
- Determinar el efecto temporal del captopril y del losartán, administrándolos a ratas hipertensas por vía oral, para establecer la respuesta sobre la disminución de la presión arterial en el modelo experimental de presión arterial en rata consciente.
- Evaluar la actividad de los compuestos LQM501 y LQM502 en este modelo experimental, administrando los mismos a ratas hipertensas por vía oral, para establecer el grado de efecto hipotensor que presenta cada uno.

4.0 HIPÓTESIS

Si los compuestos antineoplásicos LQM501 y LQM502 han demostrado tener como efecto adverso la hipotensión arterial en el modelo de rata anestesiada, entonces en el modelo de rata consciente se reproducirá este efecto midiendo la presión arterial versus tiempo.

5.0 ANTECEDENTES

Cuando se administra un fármaco, es posible observar dos tipos de acciones: el efecto deseado, esto es la acción clínicamente conveniente y beneficiosa que busca el médico; y los efectos indeseables, que son fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas, reciben el nombre de reacciones adversas.

5.1 DEFINICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Existen diferentes definiciones de reacciones adversas o efectos adversos ^{5,43}.

- a) Las reacciones adversas de los medicamentos consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por tanto no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines de diagnóstico, terapéuticos o profilácticos, empleando dosis adecuadas del medicamento.
- b) De acuerdo a la guía profesional de medicamentos: cualquier acción del medicamento distinta de la que se pretende realizar en el tratamiento, se llama reacción adversa, la cual es posible que sea esperada o inesperada, benigna o potencialmente nociva.
- c) La OMS consideró necesario el definir reacción adversa de un medicamento como: "Todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento.
- d) La administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA, siglas en inglés) la define como: "Cualquier evento adverso asociado con el uso

de un fármaco en humanos, considerada, relacionada o no, con el fármaco, incluyendo los siguientes: un efecto adverso ocurrido durante el uso de un producto farmacéutico en la práctica profesional; un evento adverso ocasionado por sobredosis, ya sea accidental o intencional; un efecto adverso producido por el retiro súbito del fármaco; y cualquier falla significativa o acción farmacológica esperada”.

5.2 CLASIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Una reacción adversa se observa con dosis terapéuticas que habitualmente se administran en humanos. Estas definiciones incluyen casos de sobredosis, abuso o errores terapéuticos. Los errores de reacciones adversas de un fármaco se clasifican de forma general como leves, moderadas, graves o letales²², estos términos se definen de la siguiente manera:

Leve: no se requiere antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

Moderada: requiere un cambio de terapéutica farmacológica aunque no necesariamente interrupción del fármaco causal. Se puede prolongar la hospitalización y requiere tratamiento específico.

Grave: potencialmente mortal, es necesario interrumpir el fármaco y tratamiento específico de la reacción adversa.

Letal: contribuye de manera directa e indirecta a la muerte del paciente.

5.2.1 CLASIFICACIÓN ALFABÉTICA DE EFECTOS ADVERSOS

Actualmente se emplea la clasificación alfabética, que se basa en los tipos de efectos que presentan los pacientes. Esta se originó a partir de la clasificación propuesta en 1991 por Rawlins y Thompson, en la cual se subdividían en dos grandes grupos: **tipo A** (Augmented), que corresponden a efectos farmacológicos normales pero aumentados, y **tipo B** (Bizarre), que corresponden a efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento ⁴³.

Para hablar de las reacciones adversas a medicamentos utilizaremos las siglas *RAM*.

RAM tipo A (Augmented): son aquellas que guardan relación con el mecanismo de acción del fármaco y se deben a la propia actividad farmacológica de la molécula, de etiopatogénia conocida ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento. Suelen ser habitualmente dependientes de la dosis. Son ejemplos de este tipo: la hemorragia debida a anticoagulantes y la bradicardia debida a antagonistas receptores β -adrenérgicos ¹¹.

RAM tipo B (Bizarre): es un tipo de efecto extraño, farmacológicamente imprevisible e independiente de la dosis. El mecanismo implicado suele ser de hipersensibilidad (reacción inmunológica) o idiosincrasia del paciente. Simula habitualmente a una patología orgánica cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que caracterizan al medicamento. Tiene a menudo una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. Estaría contemplada en este tipo de RAM la anafilaxia debida a la penicilina y la supresión de la médula ósea producida por cloramfenicol ^{5,11,43}.

RAM tipo C (Chronic): son efectos que solo se presentan durante tratamientos largos y no están relacionados con dosis aisladas. Aparecen tras la administración prolongada o continua de un fármaco, son conocidas y previsibles. Se deben a la aparición de fenómenos adaptativos celulares (farmacodependencia, síndrome de Cushing iatrogénico con prednisona) ⁴³.

RAM tipo D (Delayed): corresponde a efectos diferidos que parecen ajenos al tratamiento y aparecen un tiempo después de la administración del fármaco en los propios pacientes e incluso en sus hijos. Son poco frecuentes. Las más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis y pueden aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos ^{4,18}.

RAM tipo E (End of treatment): corresponde a aquellas reacciones que surgen ante la retirada brusca de un medicamento. Son consecuencia de los denominados efectos de supresión y de rebote tras la interrupción de la toma prolongada de un fármaco. Son Un ejemplo de este tipo de RAM la insuficiencia renal después de interrumpir los glucocorticoides y las convulsiones por supresión cuando se interrumpen anticonvulsivantes como el fenobarbital o la difenilhidantoína ^{4,5,18,43}.

RAM tipo F, algunos autores asignan la letra F al término Foreign definiendo este tipo de RAM como aquellos efectos causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes). Otros relacionan la letra F al término Failure explicando este tipo como un fallo inesperado de la terapia (unexpected failure of therapy) ^{5,18,43}.

5.2.2 FRECUENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

La frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos encontrados en los diferentes estudios varía en una amplia gama. Esta disparidad ocurre por causas diversas: **1)** se utilizan diferentes metodologías para detectar las reacciones adversas a medicamentos; **2)** las poblaciones estudiadas son diferentes; **3)** se incluyen o se excluyen reacciones adversas de carácter leve y **4)** existen diferentes estilos de prescripción de medicamentos en los distintos países donde se han realizado estos estudios ^{11,14,27}.

En el cálculo de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos es necesario conocer el número de pacientes que presentan la reacción y, además, el número de pacientes expuestos al medicamento.

Para evaluar adecuadamente una reacción adversa es necesario conocer el mecanismo participante en el desarrollo de la misma. Desde el punto de vista del mecanismo involucrado se conocen dos tipos de reacciones:

1. Reacciones Dosis — Dependiente (tipo I o A)
2. Reacciones Dosis — Independiente (tipo II o B)

En general, las **reacciones dosis - dependientes** son las más comunes y pueden reproducirse en animales de experimentación, lo que hace posible su detección durante la etapa previa a la comercialización del medicamento. Debido a que la frecuencia y la gravedad de los efectos dependen de la dosis administrada, estas reacciones se pueden evitar ajustando la dosis para cada paciente en particular. Las **reacciones dosis — independientes** son menos comunes y no están relacionadas con la dosis

administrada. En la mayor parte de los casos, solo pueden detectarse una vez que el medicamento ha sido utilizado por una alta proporción de individuos, lo que ocurre generalmente después del periodo de comercialización.

Una manera de prevenir su aparición es evitar el uso de medicamentos en el paciente que presenta la reacción, para ello, se requiere conocer la historia de exposiciones previas al mismo medicamento que tiene el paciente ³⁵.

5.3 GENERALIDADES DEL CANCER

Un neoplasma (*del griego neos, que quiere decir "nuevos"; y plasma, que quiere decir "cosa formada"*) ^{7,16,31,36,45,53} es una masa o una colonia anormal de las células producidas por un nuevo crecimiento relativamente autónomo del tejido fino. La mayoría de los neoplasmas se presentan por la extensión clónica de una célula que ha experimentado la transformación neoplásica.

El cáncer es el resultado de la proliferación de una familia células anormales, las cuales provocan afecciones en el seno del organismo y que escapan a los mecanismos de regulación que aseguran un equilibrio entre los tejidos compatible con la vida ^{31,45,53}.

Las neoplasias se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva que en forma típica, pero no invariable, produce una masa anormal o tumor; crecimiento alterado que se produce sin propósito aparente alguno, y por último la persistencia de proliferación y crecimiento celular excesivos, aún después de que el estímulo incitante que provocó el cambio se ha eliminado ^{2,21,53}.

5.3.1 PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS ³¹

Los procesos oncológicos son numerosos, pero varía de una neoplasia a otra, se clasifican en:

⇒ **Autónoma:** clásicamente es insensible a los estímulos reguladores del organismo como inducción de enzimas y hormonas.

⇒ **Progresiva:** en el curso de evolución de un neoplasma se aprecian frecuentemente cambios de sus características celulares, así como en el cariotipo, el cual es modificado con el tiempo debido a la aparición de aberraciones cromosómicas que en ocasiones permiten reconstituir la evolución y la filiación de las clonas sucesivas.

⇒ **Irreversible:** la gran mayoría de los cánceres proliferan en ausencia del tratamiento hasta la muerte del individuo. Ello ha conducido a postular la irreversibilidad del proceso neoplásico. En realidad ésta no es absoluta, ya que el proceso canceroso puede ser reversible bajo ciertas condiciones como los procesos inmunológicos de defensa del huésped, o la progresión de las células malignas hacia formas letales.

5.3.2 MECANISMO DE ACUMULACIÓN DE CÉLULAS CANCEROSAS

En la actualidad se conciben varios mecanismos, en el más sencillo las células cancerosas sólo se diferencian hasta un cierto estadio y guardan su potencialidad de división, aunque un porcentaje elevado de células no experimente esta potencialidad, permaneciendo en reposo. En otros tipos de neoplasias, la población de células cancerosas se va diferenciando con las divisiones hasta llegar a un acumulo de células diferenciadas incapaces ya de dividirse, malignas por ser monoclonales, como en el

caso de leucemia linfática crónica. En otros casos suele existir el reclutamiento de nuevas células por el agente cancerígeno aparte del mantenimiento y la extensión de las poblaciones de células cancerosas ya existentes ^{21,32,45}.

5.3.3 CICLO CELULAR

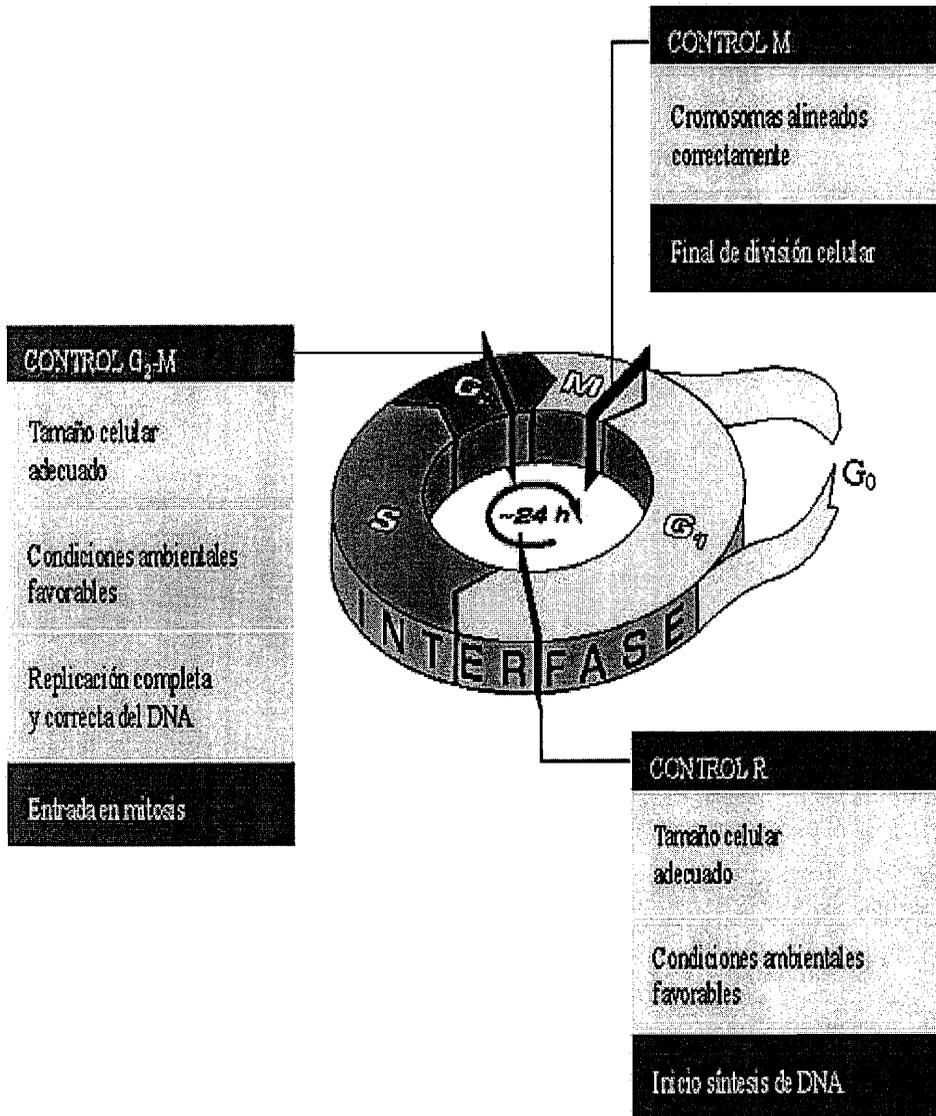
El ciclo celular, también llamado mitosis es el mecanismo por el cual se reproducen tanto las células somáticas normales, como las cancerosas. Este ciclo comprende una serie de fases con el objetivo primordial de realizar la síntesis del DNA.

Fase G₁: es el intervalo post-mitótico anterior a la síntesis de DNA, y esta fase prosigue la síntesis de RNA y de las proteínas; así como la formación de enzimas necesarias para la síntesis de DNA debiendo señalar que existen células en reposo que no pasan a dicha fase, se dice que están en fase G₀.

Fase S: es la fase de síntesis, duplicación y replicación del DNA.

Fase G₂: es el intervalo premitótico entre el final de la síntesis de RNA y de las proteínas necesarias del huso mitótico.

Fase M: es el periodo de mitosis, profase, metafase, anafase y telofase; que da lugar a la división celular en dos células hijas ³⁴.



Esquema 1. Ciclo celular ⁶⁰.

6.0 AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Los agentes antineoplásicos son fármacos capaces de dañar células malignas respetando relativamente al organismo, como son los venenos celulares, dichos fármacos pueden actuar sobre los tumores sólidos y las neoplasias hematológicas; a dichos agentes también se le conoce como citotóxicos y como su propiedad fundamental es la de inhibir el crecimiento de los tumores malignos, por su analogía con los fármacos bacteriostáticos se llaman citostáticos u oncostáticos ^{24,25,32,33,34,35,36,37}.

Es necesario mencionar que los citotóxicos disponibles son de baja especificidad antineoplásica, pues su acción se extiende a las células normales del organismo, sobre todo a las de crecimiento rápido, como las del tejido hematopoyético, las del epitelio intestinal y el epitelio foliculoso piloso especialmente; en realidad estos fármacos actúan predominantemente sobre los procesos malignos ^{17,21,41}.

6.1 CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Los fármacos antineoplásicos se clasifican basándose en:

- a) Actividad bioquímica
- b) Origen

Estas familias incluyen:

- Agentes alquilantes
- Productos naturales y antibióticos
- Derivados de las plantas
- Antimetabolitos

- Agentes misceláneos

6.2 MODO GENERAL DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Los fármacos antineoplásicos, actúan fundamentalmente sobre la biosíntesis de los ácidos nucleicos y en relación con el ciclo celular, interfiriendo en algunos de los pasos metabólicos, con los que se produce el daño celular correspondiente.

A la vista de las peculiaridades de evolución de una célula y en función de los mecanismos generales de acción de los fármacos, se ha propuesto la clasificación siguiente:

- Fármacos específicos del ciclo celular, denominados así porque actúan en fases específicas.
- Fármacos no específicos del ciclo celular, porque no actúan en una fase concreta sino que pueden alterar las funciones celulares en cualquier fase ¹¹.

La acción de los fármacos antineoplásicos que existen en la actualidad está dirigida casi en su totalidad a frenar la proliferación y el crecimiento celular. Para ello actúan sobre la maquinaria reproductora, sea sobre el DNA, el RNA o la división mitótica propiamente dicha.

6.2.1 AGENTES ALQUILANTES

El blanco principal de los agentes alquilantes son los ácidos nucleicos, ya que los alquilantes se fijan fundamentalmente con la guanina en posición 7 ^{5,11,14}.

A nivel del DNA, un alquilante bifuncional puede dar lugar a puentes entre dos nucleótidos relativamente próximos, en el mismo anillo entre los dos anillos del DNA o puentes inter e intracatenarios. Cuando tienen lugar las alquilaciones intervienen sistemas muy precisos de reparación^{6,12}, desempeñando un gran papel el número de lesiones y el tiempo transcurrido antes de la mitosis.

Los alquilantes son más eficaces en M y en G₁, aunque siguen siendo activos en S y G₂ a dosis medias. A estas dosis se puede decir que el fármaco es ciclodependiente, pero no fase dependiente^{6,37}.

Dentro de este grupo podemos mencionar^{12,45}:

- ❖ Las mostazas nitrogenadas¹, entre las cuales destacan la Ciclofosfamida, Clorambucilo, Mecloretamina.
- ❖ Alquilsulfonatos,¹ de los cuales destaca el Busulfano.
- ❖ Las Nitrosureas, destacando la Carmustina.
- ❖ Y los Triazenos, de entre los cuales destacaremos a la Dacarbazina.

Mecanismo de acción

Los agentes alquilantes atacan al enlace 3'-5' del DNA y RNA, provocando la separación del polímero, producen alquilación de los hidroxilos del ácido fosfórico de las cadenas laterales adyacentes, también introducen grupos alquílicos en las bases nitrogenadas, siendo el punto de ataque preferente el nitrógeno en posición 7 de la guanina. Los aminoácidos a nivel de grupos carboxilo, amino y tiol también son alquilados.

Reacciones adversas

Muchas reacciones de la terapéutica antineoplásica son inevitables y representan la acción farmacológica del medicamento. De incidencia más frecuente: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, supresión gonadal (amenorrea), mareos, confusión, cansancio, debilidad, tos, disnea, artralgias, hemorragia o hematomas no habituales, náuseas, vómitos, pérdida de peso. Estomatitis, enterocolitis, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia e hipertensión.

6.2.2 ANTIBIÓTICOS

Estos compuestos se fijan casi selectivamente con el DNA y parecen intercalarse entre dos bases adyacentes sobre el mismo anillo del DNA. Se ha descubierto que estos compuestos parecen formar enlaces suplementarios entre los dos anillos complementarios del DNA, interrumpiendo la multiplicación y la transcripción del mismo. La citotoxicidad de los mismos se debe a una inhibición de la replicación del DNA y de la transcripción DNA dependiente de RNA. Inhibe igualmente la mitosis por un mecanismo hasta ahora desconocido. Debemos destacar la toxicidad miocárdica de los compuestos anteriores, que se expresa como insuficiencia cardíaca aguda y puede ser irreversible ^{2,20,26}.

Dentro de este grupo podemos mencionar a:

- ♣ Las Antraciclinas, entre las cuales destacan: Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina y Mitoxantrona.
- ♣ Cromomicinas
- ♣ Glucopéptidos

Mecanismo de acción

Los antibióticos antitumorales se unen al DNA y forman un complejo que impide la acción enzimática de la RNA polimerasa que normalmente produce la síntesis de RNA. Al bloquear dicha síntesis, sobre todo de RNA mensajero, se promueve la muerte celular por falta de proteínas. En general los compuestos antibióticos se unen e intercalan entre pares de basas adyacentes que constituyen la doble hélice de RNA.

Reacciones adversas

Las manifestaciones más importantes son la leucopenia y trombocitopenia las cuales pueden desarrollar una aplasia. La *cardiotoxicidad* es otra reacción adversa importante que puede presentarse con alteraciones transitorias irreversibles en el electrocardiograma. Otras reacciones son nauseas, vómito, alopecia, mucositis, estomatitis y esofagitis que pueden presentarse 5 – 10 días después de la administración ^{11,34}.

6.2.3 DERIVADOS DE PLANTAS

En este caso hablaremos del grupo de los alcaloides, entre los cuales se encuentran los alcaloides de la Vinca y de la pervinca y los de la podofilinotoxina.

Estos alcaloides son extraídos de la *vinca rosea* o *Catharantus roseus*.

La *vincristina* ²⁹ es un alcaloide obtenido de esta planta ¹² y es un potente antineoplásico empleado en una gran variedad de tumores ya que son compuestos que

ejercen una potente acción citotóxica a distintos niveles del metabolismo celular, poseyendo una acción inhibitoria de la formación del uso acromático.

Mecanismo de acción³⁹

Su mecanismo de acción se relaciona con su capacidad de penetrar en las células rápidamente y unirse a la tubulina, inhibiendo el ensamblaje de los microtúbulos a la misma; por lo tanto su acción se ejerce predominantemente en la fase M del ciclo celular. Los alcaloides son agentes específicos del ciclo celular que bloquean la mitosis deteniendo la metafase. Por otra parte, también actúan sobre el DNA, impidiendo la incorporación de bases púricas y pirimidínicas, aunque no parece afectar la biosíntesis proteica.

Reacciones adversas³⁹

Muchas de las reacciones adversas son inevitables y representan la acción farmacológica del medicamento; algunas de ellas, como la leucopenia y la trombocitopenia, se emplean como indicadores de la eficacia de la medicación. De incidencia más frecuente: caída de pelo, visión doble o borrosa, dificultad para andar, cefaleas, debilidad, constipación, edemas de miembros inferiores. De incidencia menos frecuente: mareos, confusión, alucinaciones, anorexia, crisis convulsivas, micción dolorosa o difícil. Requieren atención médica, si persisten o son molestas: distensión abdominal, diarrea, pérdida de peso, náuseas y vómitos. Necrosis intestinal, broncoespasmo. Frecuentemente se ve un aumento en la *presión sanguínea*.

6.2.4 ANTIMETABOLITOS

La estructura de estos compuestos de síntesis se asemeja a la de los metabolitos naturales de la célula. El resultado puede ser la inhibición de una reacción necesaria para la síntesis de los ácidos nucleicos o la incorporación del análogo al final de una serie de reacciones con los mismos que se encuentran en ese momento modificados por el sustrato fraudulento.

Se clasifican en:

- Antifólicos
- Tomudex
- Análogos de Purinas
- Análogos de Pirimidinas
- Análogos de Adenosina

Mecanismo de acción ³⁹

Los análogos de purinas son agentes quelantes del cobre e inactivan a las enzimas que contienen este metal. Pueden incorporarse a los ácidos nucleicos en forma de tioguanina.

Los análogos de bases pirimidínicas inhiben el paso de histidina difosfato a deoxicitidina difosfato, bloqueando la síntesis de DNA al no incorporarse el trifosfato de deoxicitidina.

Reacciones adversas ³⁹

La principal reacción adversa es la supresión de la médula ósea que conlleva a la leucopenia y trombocitopenia. Se observa anorexia, náuseas, vómito, pancreatitis,

ulceras, hepatopatías con necrosis hepática, nefropatías y alteraciones en la espermatogénesis.

6.2.5 AGENTES MISCELACEOS

Este grupo de fármacos posee una acción directa sobre el DNA cromosómico, provocando mutaciones en el mismo, de ellos destacan ⁴³:

- Cisplatino
- Carboplatino
- Oxaliplatino
- Procarbazina (Natulan), derivado de hidrazina
- L-asparaginasa
- Hexametilmelamina
- Amsacrina
- Suraminaretinoides Talimustina

Mecanismo de acción ³⁹

El mecanismo general de éstos compuestos es el de reaccionar con el DNA celular formando uniones cruzadas intracelulares e intercelulares. Su acción parece ser similar al de los agentes alquilantes bifuncionales. Se metabolizan por una conversión no enzimática rápida a metabolitos inactivos.

Reacciones adversas³⁹

Trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos. Su incidencia y gravedad se reducen con el empleo previo de antieméticos. Cardiovascular: depresión de la médula ósea: trombocitopenia, leucopenia y anemia, hemorragias, dolor de vasos sanguíneos, disminución de presión arterial. Nefrotoxicidad, ototoxicidad. reacciones alérgicas, alopecia, hepatotoxicidad. Renales: proteinuria.

Tabla 1. Antineoplásicos que actúan en las diferentes fases del ciclo celular ⁴³.

	Actúan en fases específicas del ciclo	Actúan a lo largo del ciclo
Fase G₁	Diglicolaldehído Cortidoides	Alquilantes como: Mecloretamida Ciclofosfamida Clorambucilo Busulfano Nitrosoureas Cisplatino Hidrazina
Fase S	Metotrexato Citabarina 5-Fluorouracilo 6-Mercaptopurina Hidroxiurea Procarbazina	
Fase G₂	Bleomicina Epipodofilotoxinas	Antibióticos como: Doxorrubicina, deriv. de hidrazina Daunorrubicina Rubidazona Dactinomicina Mitomicina C.
Fase M	Vincristina Vinblastina Vindestina	
Fase G₀	Alquilantes como: Bisulfato Mecloretamina	

No siempre la acción es única ni por un mecanismo único, sino que puede expresarse a varios niveles, en razón de la concentración del fármaco ¹¹.

En cualquier caso, la especificidad sobre las células tumorales es escasa, lo cual provoca la afección de otros tejidos y órganos, dando así origen a una toxicidad que limita las posibilidades de administrar la dosis total que teóricamente es la conveniente.

Por otro parte, muchos de los fármacos antineoplásicos alteran los mecanismos de división y procesamiento de células implicadas en la inmunidad celular; de ahí que con frecuencia surjan estados de depresión inmunitaria en los que se facilitan las apariciones de infecciones por virus, hongos y bacterias ^{11,14,27}.

6.3 GENERALIDADES DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Como ya se presentó con anterioridad en cada grupo, los fármacos antineoplásicos presentan diversos efectos adversos. En el cuadro siguiente se presentan los principales fármacos empleados en la terapia antineoplásica, la dosis normalmente empleada y los principales efectos adversos que ocasionan.

Tabla 2. Efectos adversos de los antineoplásicos en los diferentes sistemas ^{12,39}.

Fármaco	Grupo al que pertenecen	Sistema afectado	Dosis normal
Metotrexato	Antimetabolitos	<p>Depresión de médula ósea: leucopenia, anemia y trombocitopenia.</p> <p>Gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea y estomatitis ulcerosa.</p> <p>Tegumentario: erupciones cutáneas</p> <p>Hepático: cirrosis hepática y atrofia hepática aguda.</p> <p>Genitourinario: insuficiencia renal, toxicidad a nivel genitourinario, nefropatía severa y ovogénesis o espermatogénesis defectuosas.</p> <p>Nervioso Central: cefalea, visión borrosa, ataxia y en ocasiones demencia.</p>	15 – 100 mg al día.

<p>L-Asparaginasa</p>	<p>Antimetabolitos</p>	<p>Hepático: hiperamonemia, disminución de niveles de colesterol, hígado graso, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de las TGO y TGP. Pancreático: necrosis de los islotes de Langerhans. Renal: proteinuria y edema. Disminución del nivel de fibrinógeno, trombocitopenia, hemorragias Cardiovascular: dolor de vasos sanguíneos y disminución de la presión arterial. Tegumentario: exantema y urticaria. Nervioso Central: somnolencia, cefalea e inestabilidad psicológica. Digestivo: nauseas, vómito y anorexia.</p>	<p>50 – 200 U. I. / Kg de peso al día.</p>
-----------------------	------------------------	---	--

Adriamicina y Daunorrubicina	Antibióticos	<p>Hematopoyético: leucopenia, trombocitopenia.</p> <p>Gastrointestinal: náuseas vómito, alopecia y en ocasiones úlceras y necrosis a nivel de colon.</p> <p>Cardiovascular: cardiotoxicidad.</p>	<p>Adriamicina 60-75 mg/m² de superficie corporal.</p> <p>Daunorrubicina 30 – 60 mg/m² de superficie corporal.</p>
Ciclofosfamida	Alquilantes	<p>Hematopoyético: mielosupresión que se manifiesta con leucopenia, anemia, ocasionalmente trombocitopenia y hemorragia.</p> <p>Gastrointestinal: anorexia, náusea, vómito, diarrea.</p> <p>Tegumentario: hiperpigmentación de la piel y uñas.</p> <p>Cardiovascular: aumento de la presión arterial.</p>	<p>Administración continua de dosis diarias de 2 a 6 mg/kg de peso corporal.</p> <p>Administración de dosis más altas con intervalos. 10-15 mg/kg cada 7 días. 20-40 mg/kg cada 10 a 20 días. 60-80 mg/kg cada 20 a 30 días. La dosis de sostén una vez lograda la remisión es por vía oral con administración de 50 a 200 mg por día.</p>
		<p>Neuromuscular: trastornos sensoriales,</p>	

Vincristina	Alcaloides	<p>parestesia, alteraciones en la marcha, disminución en los reflejos osteotendinosos, fatiga muscular, ataxia y parálisis de los nervios craneanos.</p> <p>Hematopoyetico: leucopenia y trombocitopenia.</p> <p>Cardiovascular: aumento de presión arterial.</p> <p>Gastrointestinal: constipación, íleon paralítico, vómito y diarrea.</p> <p>Óptico: atrofia.</p>	<p>Niños: 2 mg / m²</p> <p>Adultos: 1.4 mg /m².</p>
Mercaptopurina	Análogo de bases púricas	<p>Supresión de médula ósea. Leucopenia y trombocitopenia.</p> <p>Gastrointestinal: anorexia, náuseas y vómito.</p> <p>Hepático: hepatotoxicidad.</p>	2.5 mg / Kg peso al día.
		Digestivo, irritación, úlceras.	

Arabinósido de citosina	Análogo de bases pirimidínicas	<p>Hepático: hepatopatías, necrosis hepática e ictericias.</p> <p>Supresión de médula ósea</p> <p>Genitourinario: neuropatías, trastornos embrionarios y alteraciones en la espermatogénesis.</p>	2 – 3 mg / Kg peso cada 12 h.
Ifosfamida	Inhibidores de síntesis	<p>Digestivo: náuseas, vómito.</p> <p>Depresión de médula ósea: leucopenia, trombocitopenia.</p> <p>Reproductor. Alteración de la función de las gónadas</p> <p>Neoplasias tardías.</p>	250 – 300 mg /Kg de peso o bien 10 - 12 gr / m ² .
Doxorrubicina, derivado de Hidrazina	Antibiótico	<p>Cardiovascular: La toxicidad cardiaca temprana de la doxorubicina principalmente consiste en taquicardia sinusal y/o anomalías en el</p>	<p>Adultos: IV de 60mg a 75mg/m² repetida cada 21 días o IV de 25 mg a 30 mg/m² durante 2 o 3 días sucesivos repetida a intervalos de 3 a 4 semanas o IV 20 mg/m² una vez a la semana.</p>

		<p>ECG, por ejemplo cambios en las ondas ST-T no específicas, las cuales desenlazan en miocarditis o pericarditis.</p> <p>Gastrointestinal: mucocitosis</p> <p>Hematopoyetico: leucopenia y neutropenia; así como trombocitopenia y anemia.</p> <p>Renal: necrosis.</p>	<p>Dosis pediátricas: IV 30 mg/m²/día durante tres días sucesivos cada 4 semanas.</p>
<p>Dacarbazina, derivado de hidrazina</p>	<p>Alquilante y citostático</p>	<p>Gastrointestinal: vómito, anorexia.</p> <p>Daño hepático y renal.</p> <p>Carcinogénesis.</p>	<p>2 a 4.5 mg, por kg de peso al día y por diez días.</p>

Como se puede observar en la tabla anterior, la mayoría de los fármacos empleados en el tratamiento antineoplásico producen efectos adversos sobre **sistema cardiovascular**, lo cual representa un riesgo latente para los pacientes que sufren de algún tipo de neoplasia, debido a que si existe una disminución de la presión arterial por lo menos 20 mm Hg de presión sistólica y al menos 10 mm Hg de la presión diastólica se reflejan los síntomas como hipotensión ortostática asintomática ¹⁸, sensaciones de fatiga física, psíquica, vértigos, mareos, náuseas e incluso desvanecimientos, ya que el cerebro no recibe la cantidad de sangre necesaria, lo cual se conoce como

hipoperfusión cerebral; demás suelen observarse palpitations, falta de tono muscular, dolor paracervical, dolor de piernas y manos, lo que se conoce como Hipoperfusión muscular³⁸, y por último presentar oliguria o hipoperfusión renal^{14,25,43,49}.

6.4 HIDRAZINAS

La fórmula general de las hidrazinas contiene al grupo $R - NH - NH - R'$ ^{58,61}. Son altamente carcinógenas induciendo cánceres de hígado, intestino, pulmón, riñón y sobre todo de mama. A este tipo de compuestos pertenece la *procarbazina (Natulan)*²⁶, ampliamente utilizada en la quimioterapia contra el cáncer^{13,14,43,61}.

Actualmente varios grupos de investigadores utilizan la hidrazina como sustancia de partida en síntesis orgánicas. Sus antecedentes como principio activo de fármacos reconocidos, su fácil obtención, alto rendimiento y polifuncionalidad, explican lo antes expuesto.

Está comprobada la acción nucleofílica del grupo hidrazina³⁰ $NH_2 - NH_2$ frente a los átomos de carbono de baja densidad electrónica que conduce a reacciones de interés sintético y a la obtención de productos de comprobada actividad biológica^{13,24,54}.

6.4.1 DERIVADOS DE HIDRAZINA COMO ANTINEOPLÁSICOS

Con lo que respecta al efecto antineoplásico de los derivados de hidrazina podemos mencionar que, estudios recientes han demostrado que son poderosos citostáticos^{10,24,54}, e inhiben la angiogénesis^{18,34,40}, pues se ha demostrado que estos compuestos pueden cruzar la barrera hematoencefálica de una forma limitada, y su unión a las proteínas es muy baja. Sufren una extensiva biotransformación en el hígado.

Tienen capacidad de interactuar con el DNA, posiblemente por intercalación de la mitad glicógena entre dos pares de bases adyacentes, esto puede resultar en la inhibición de la replicación, síntesis, fragmentación e inhibición de los mecanismos de reparación del DNA. Otro mecanismo de acción puede ser la combinación de estos compuestos con la membrana celular, resultando en propiedades que alteran la permeabilidad.

Un tercer mecanismo que se ha enfocado básicamente a Doxorubicina (derivado de hidrazina), menciona que esta genera la formación de radicales libres ya que existe una reducción de la doxorubicina que forma radicales semiquinona, que a su vez dan origen a una variedad de especies de oxígeno como: superóxidos, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno. Estas especies reactivas pueden lesionar las membranas y organelos celulares, pero también pueden interaccionar con el DNA ^{34,39}.

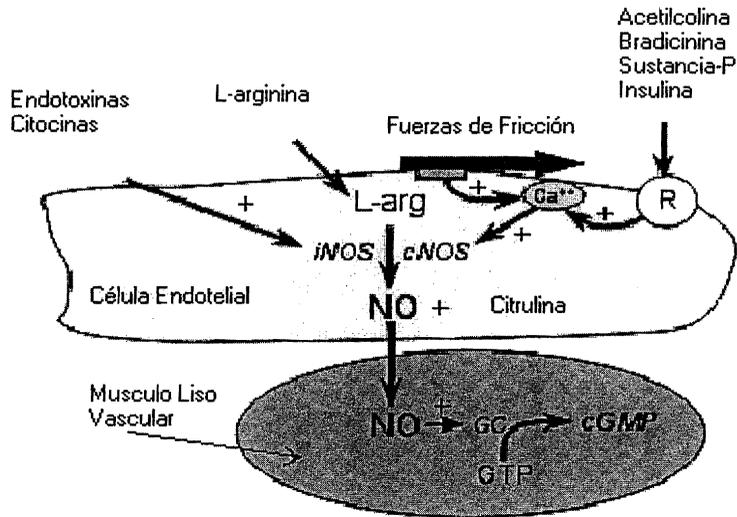
6.4.2 EFECTO HIPOTENSOR DE LOS DERIVADOS DE HIDRAZINAS

Con respecto al efecto hipotensor que presentan los derivados de hidrazina podemos mencionar que la biotransformación de éstos en el organismo favorecen la formación de óxido nítrico (NO) ^{13,23,54,55}.

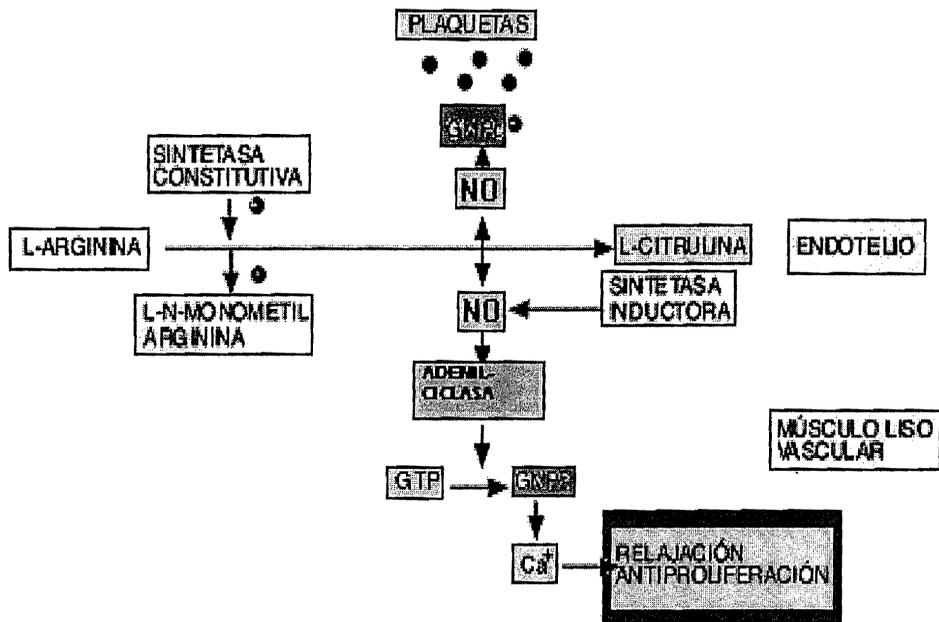
El NO es una molécula sintetizada por diversas células del organismo y que actúa como un mediador fisiológico. Conocido desde hace muchos años como un gas incoloro proveniente de los procesos de combustión, fue en la década de los 80's cuando se identificó como una sustancia producida de forma endógena (a través de diversos isómeros de la NO sintetasa y a partir del aminoácido L-arginina) y que actuaba como mensajero universal de acciones muy diversas como el control del tono vascular, la

defensa (inmunidad) del organismo, funciones neuronales (NO como neurotransmisor) y en la modulación de la coagulación.

Entre las acciones más investigadas de esta molécula está su efecto vasodilatador en el cual, el NO endógeno o exógeno, actúa mediante un segundo mensajero, la guanosina monofosfato cíclica (GMPc) que favorece la producción del NO lo que provoca la relajación de la fibra muscular lisa y la subsiguiente vasodilatación. Se ha visto que medicamentos vasodilatadores ampliamente utilizados hoy en día (nitrovasodilatadores como nitroprusiato, nitroglicerina) actúan por su transformación en NO y por la acción de éste sobre el tono vascular ^{11,14,23}.



Esquema 2. Mecanismo de acción del NO, como vasodilatador. Acetilcolina, Bradicinina, la sustancia-P e Insulina interactúan con el receptor de la célula endotelial; se libera Calcio intracelular (Ca^{2+}) que a su vez interactúa con la enzima Oxido nítrico sintetasa *constitutiva* (cNOS). La enzima cNOS interactúa con el sustrato L-arginina, dando como productos Citrulina y Oxido Nítrico (NO). El NO ingresa al músculo liso vascular e interactúa con la enzima Oxido Nítrico sintetasa *inductora* (iNOS), en presencia del NO el Guanilato ciclasa (GC), para a partir de Trifosfato de Guanosina (GTP), formar Monofosfato cíclico de Guanosina, el responsable de la relajación del músculo liso vascular ^{56,51}.



Esquema 3. Mecanismo de acción del NO en el proceso de relajación del vaso sanguíneo. En el endotelio el sustrato L-arginina es catabolizada por la enzima Oxido Nítrico sintetasa *constitutiva* (cNOS), de lo cual se obtiene NO (óxido nítrico) y L-citrulina. En el músculo liso vascular, el NO liberado al entrar en contacto con la enzima Oxido Nítrico sintetasa *inductora* (iNOS), estimula a la proteína Adenilciclasa, la cual promueve el paso de Trifosfato de Guanosina (GTP) a Monofosato cíclico de Guanosina (GMPc); éste último en presencia de iones Ca^{2+} promueve la relajación vascular ^{48, 56}.

6.5 GENERALIDADES DE LOS COMPUESTOS ANTINEOPLÁSICOS LQM501 Y LQM502

La importancia de diseñar, sintetizar y probar fármacos con actividad antineoplásica radica en la alta incidencia de los pacientes que padecen algún tipo de cáncer.

En el laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, ubicado en el edificio de postgrado, se llevó a cabo el diseño de compuestos derivados de la hidrazina que poseen actividad antineoplásica y que pertenecen a la serie LQM500's.

Estos compuestos sintéticos se encuentran ahora en investigación, determinando sus propiedades fisicoquímicas y la actividad que presentan al combinarse con otras sustancias. En cuanto a los estudios sobre la actividad antineoplásica que presentan, el Dr. A. Dueñas del Instituto Nacional de Cáncer es quien los ha evaluado únicamente.

Estos compuestos han presentado un efecto adverso hipotensor importante ya que promueve a que el paciente abandone el tratamiento por molestia al disminuirle la presión. Por lo que estos compuestos han sido modificados en su estructura química con la finalidad de disminuir o eliminar dicho efecto adverso.

En el laboratorio de farmacología del miocardio bajo la responsabilidad de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, se llevaron a cabo las pruebas biológicas sobre la determinación del efecto adverso hipotensor en ratas genéticamente hipertensas^{47,50,57}, con la finalidad de determinar cuales son los cambios estructurales que promueven una disminución en el efecto hipotensor pero no en el antineoplásico, de aquí que los compuestos sintetizados se hagan más selectivos.

Los compuestos que evaluaremos en este trabajo de investigación serán el LQM501 y LQM502 en el modelo de rata consciente.

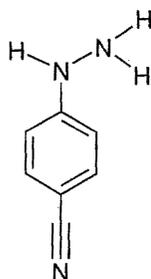


Figura 1. Estructura química del compuesto LQM501. *4-cianofenilhidrazina*.

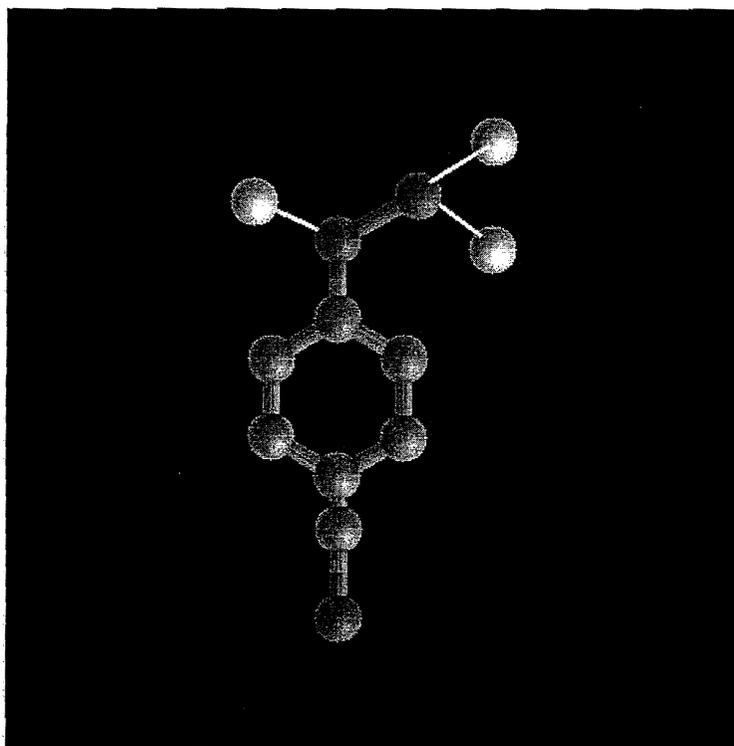


Figura 2. Estructura química tridimensional del compuesto LQM501.

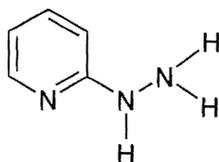


Figura 3. Estructura química del compuesto LQM502. *2-hidrazinopiridina*.

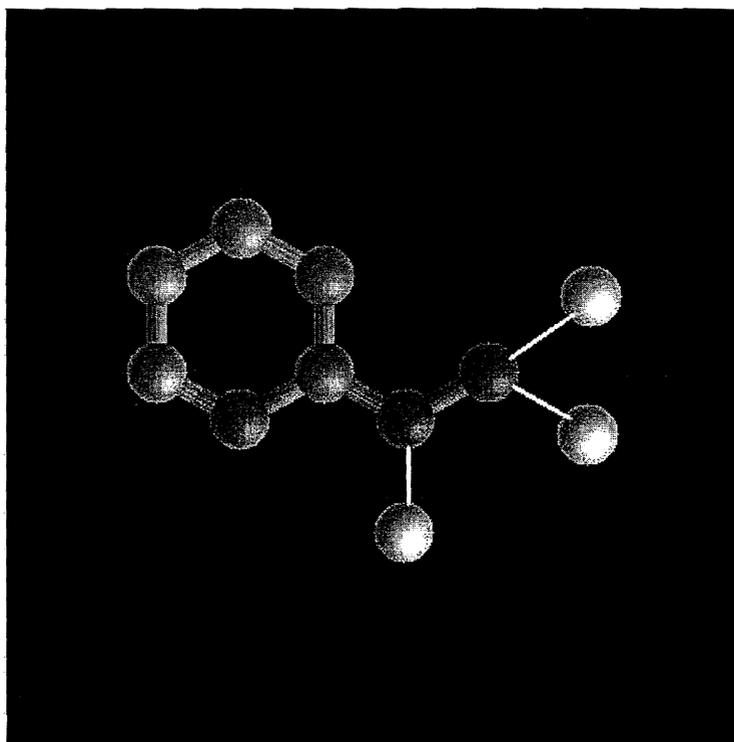


Figura 4. Estructura química tridimensional del compuesto LQM502.

6.6 JUSTIFICACIÓN

Los compuestos antineoplásicos de la serie LQM500's presentan un efecto adverso que la hipotensión arterial (según el trabajo del QFB. Jesús Zamora) ⁴³; sin embargo es necesario comprobar este efecto hipotensor en un modelo más aproximado a las condiciones normales, como lo es el modelo de rata consciente.

7.0 DESARROLLO EXPERIMENTAL

Material biológico

- 16 ratas hipertensas espontáneas (SHR) de 6 meses de edad, obtenidas del bioterio de *CINVESTAV*.

Equipo

- Equipo de evaluación de presión arterial no invasiva *SPAM*
- Software *SIEVART 1*.

Fármacos

- Captopril Store at RT, lote CMG-994A. RBI Research Biomedical International C-157. P. M. 217.28.
- Losartán Potásico, lote 00053 ASIG-MERCK SHARP & DOHME de México. S. A.

Compuestos a evaluar

- Compuesto LQM501
- Compuesto LQM502

Material de laboratorio

- Balanza analítica SARTORIUS BL 60 S. Serie 12803452. Alemania
- Frascos viales
- Micropipeta PIPETMAN WILSON F95400. Villers-Le-Bel. Serie 061527M Francia. capacidad 1000 μ L
- Agua destilada
- Dispositivos orales
- Espátula

7.1 MÉTODO DE EVALUACIÓN PARA DETERMINAR LA PRESIÓN ARTERIAL EN RATA CONSCIENTE

Se realizaron 4 lotes de cuatro ratas hipertensas cada uno por medio de una curva culebra japonesa y se marcaron ⁸.

El motivo por el cual se utilizaron cuatro ratas hipertensas por lote fue el costo elevado de las mismas, así como la dificultad para conseguirlas; sin embargo, a los resultados obtenidos experimentalmente se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA), el cual permite utilizar un número de individuos menor de cinco y hace significativos los resultados.

El modelo experimental que se empleó para la evaluación es el llamado *Sievert 1*. La técnica de evaluación fue la siguiente: al animal de experimentación se le introdujo en una caja que en la superficie inferior tiene cuatro placas metálicas, mismas donde la rata puso cada una de sus extremidades, que se conectaron con un cable transductor, cada una hasta un plug de salida donde se recibió la señal, misma que se introdujo a un decodificador el cual convirtió los impulsos provenientes del animal en señales gráficas que detectó la computadora.

El modelo está provisto de un sensor de pulso, el cual se sujetó a la cola de la rata y percibió la señal del mismo en la vena de la cola. Este sensor tradujo la señal hasta el decodificador, el cual la pasó a la PC en forma gráfica.

Cuenta también con una bomba de aire que condujo a una membrana elástica en forma de anillo por donde se introdujo la cola del animal y también comunicó hacia el decodificador. Se inyectó aire por medio de una jeringa que fungió como bomba, la cual ejerció una presión directamente sobre la cola de la rata, esta presión de aire ejercida

se registró en la computadora como incremento de presión en mm Hg y al retraer el émbolo de la jeringa antes mencionada, disminuyó la presión.

El software que permitió realizar la captura y el registro de los datos arrojados por los sensores y transductores de señal antes mencionados fue el programa *Sievert 1*. Este software está organizado para operarse mediante el sistema operativo de la PC. Cada una de las acciones se efectuaron con las teclas de función F1, F2, F3, etc., así como de algunas teclas adicionales ²⁸.

Este software fue capaz de registrar los parámetros pulso, frecuencia cardiaca y presión en mm Hg, los cuales reconoce como canales activos y con los cuales se realizaron los monitoreos y se obtuvo la presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca, que son los parámetros que nos interesaron evaluar en este estudio.

La calibración consistió en verificar que cada elemento del modelo estuviera adecuadamente conectado con el decodificador; y que éste a su vez lo estuviera conectado con la PC. Posteriormente se inició el programa *Sievert 1*. El paso siguiente fue inyectar aire para que incrementara la presión del sistema, se mantuvo así por unos segundos. La presión no debió variar en este lapso de tiempo. Así se verificó que funcionó adecuadamente. En el caso contrario, se reemplazó la membrana elástica que recubría el anillo (donde se introdujo la cola del animal), y se volvió a inyectar aire para medir el incremento de presión; cuando la presión permaneció constante entonces ya se pudo realizar el monitoreo. El sistema operativo que controla el registro de los datos no requirió calibración ²⁸.

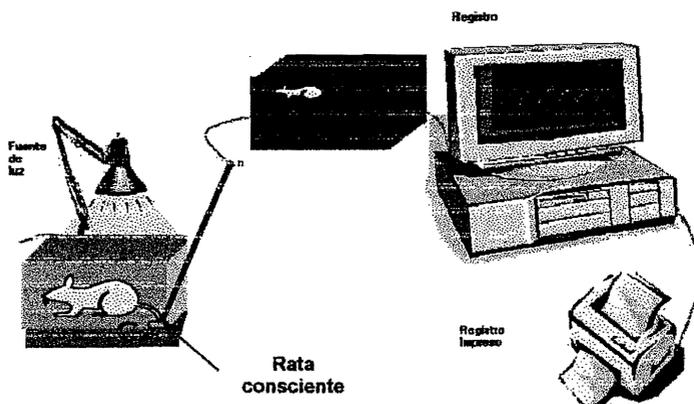


Figura 5. Equipo de evaluación Sievert 1.

7.2 DESGLOSE DE ACTIVIDADES QUE SE REALIZARON PARA LA EVALUACIÓN DE LOS COMPUESTOS LQM501 Y LQM502, ASÍ COMO PARA ESTABLECER CONTROLES POSITIVOS DE HIPOTENSIÓN ARTERIAL

Para poder evaluar el efecto adverso hipotensor de los compuestos antineoplásicos LQM501 y LQM502, fue necesario establecer controles positivos con compuestos empleados comúnmente para disminuir la presión arterial, como lo son captopril y losartán. Se empleó una dosis de 1 mg/kg de cada uno de los compuestos, así como de los controles positivos, debido a que en el modelo de rata anestesiada estas dosis presentaron mayor efecto hipotensor en todos los casos.

7.2.1 PROTOCOLO 1: EVALUACIÓN EL EFECTO HIPOTENSOR DEL CAPTOPRIL Y DEL LOSARTÁN

Se trabajó con un lote de 4 ratas, de la cepa hipertensa espontánea (SHR), de seis meses de edad. Se pesaron y se marcaron.

En la primera semana de experimentación, se monitoreo la frecuencia cardiaca, la presión sistólica y diastólica basales cada diez minutos durante dos horas por cuatro días, utilizando el modelo de evaluación *Sievert*. Se procuró realizar las lecturas siempre a la misma hora para controlar las variables.

En la segunda semana de experimentación se administró el fármaco captopril en una dosis de 1 mg/Kg por vía oral cada 24 h. Para la administración del fármaco se aplicó la posología. De la misma manera se monitoraron las variables de presión y frecuencia cardiaca cada diez minutos durante dos horas por cuatro días.

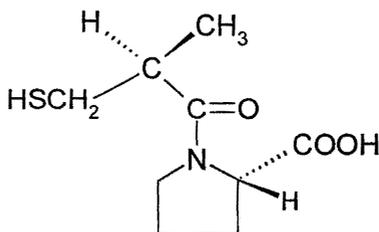


Figura 6. Estructura química del captopril ^{14,27}.

La solución de captopril se preparó de la manera siguiente:

Primero se pesó en una balanza analítica la cantidad de fármaco necesaria según la dosis conforme al peso de cada rata; posteriormente se adicionó el volumen de agua

destilada necesario con ayuda de una micropipeta. El captopril se administró por vía oral e inmediatamente se monitoreó la presión arterial y frecuencia cardiaca.

Al término de las cuatro semanas de experimentación se calcularon los valores promedios de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca y se graficaron como curvas temporales del efecto hipotensor.

El protocolo de evaluación que se empleó para medir la actividad del losartán fue semejante al empleado para captopril.

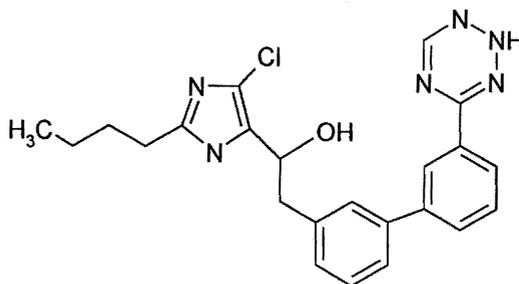
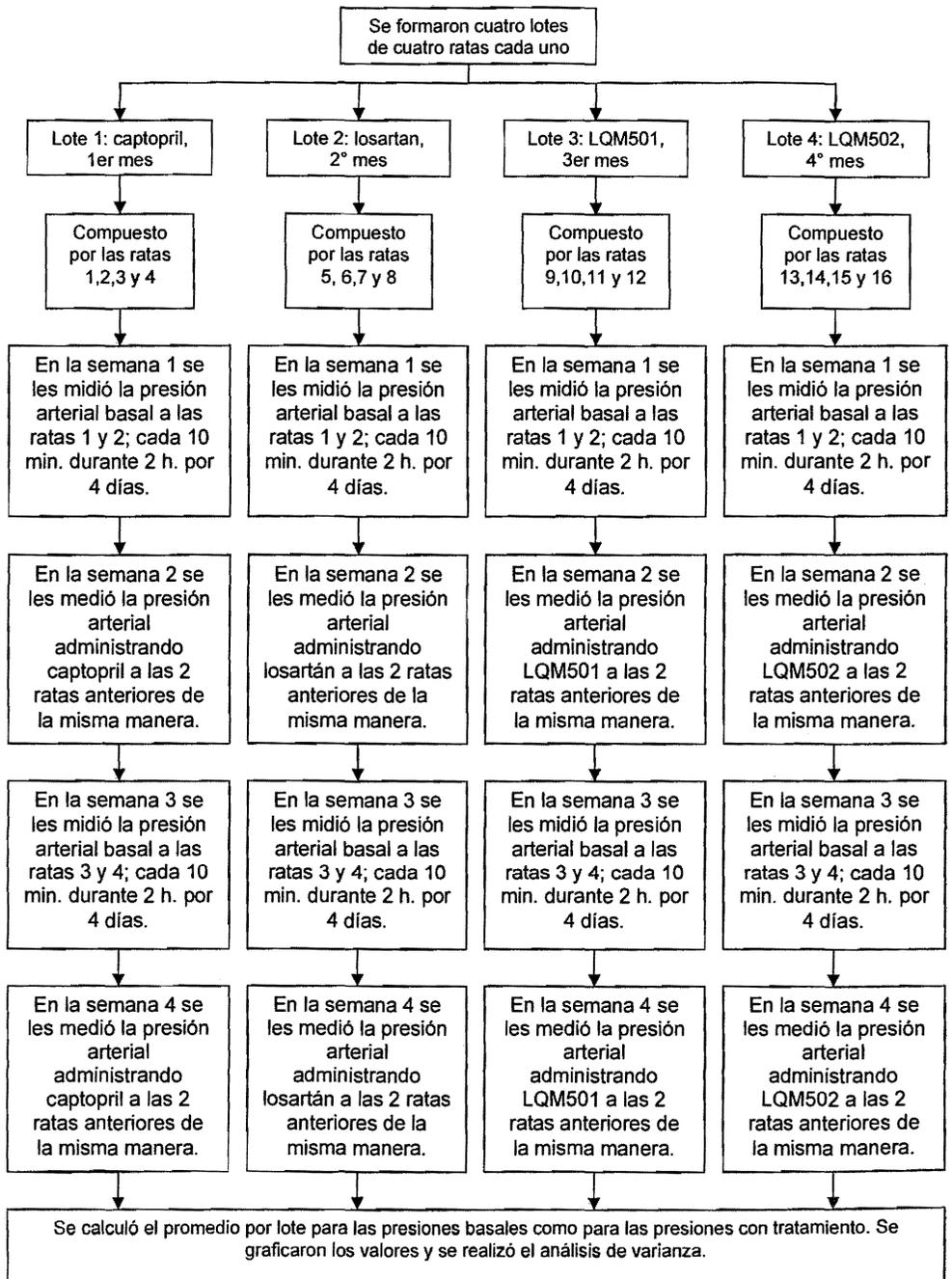


Figura 7. Estructura química del losartán ^{11, 27}.

7.2.2 PROTOCOLO 2: CONFIRMACIÓN DE LOS EFECTOS HIPOTENSORES DE LOS COMPUESTOS LQM501 Y LQM502 EN RATA CONSCIENTE

La técnica que se empleó para determinar el efecto hipotensor de los compuestos LQM501 y LQM502 fue semejante a la que se utilizó para establecer los controles positivos.

A continuación se presenta un diagrama de flujo de las actividades realizadas.



Esquema 4. Diagrama de flujo de las actividades realizadas en la evaluación de los controles positivos captopril y losartán, así como de los compuestos antineoplásicos LQM501 Y LQM502.

Análisis estadístico ⁴²

En este trabajo todos los datos se presentan como valores promedio \pm Error Estándar. Se realizó la prueba de análisis de varianza ANOVA a cada punto de cada una de las gráficas y se evaluaron con la prueba de F de *Fisher* con una $P < 0.05$ de significancia.

8.0 RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos tanto para los controles positivos captopril y losartán, como para los compuestos antineoplásicos LQM501 y LQM502 en el modelo de rata consciente o no invasiva.

8.1 EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOTENSOR DEL CAPTOPRIL Y DEL LOSARTÁN

Se realizaron las curvas temporales de los efectos del captopril. Este fue administrado en una dosis de 1 mg/Kg/24h en rata hipertensa espontánea (SHR). Se obtuvieron los valores promedio de las presiones sistólica y diastólica, además de la frecuencia cardiaca durante 2 horas por cuatro días. Los resultados se graficaron para cada parámetro como presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca versus tiempo de los 4 días con tratamiento (**Fig. 8, 9, 10**, respectivamente). En la figura 8 y 9 se muestran los resultados del efecto del captopril sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica durante los cuatro días, lo que resultó ser significativo. Aproximadamente el efecto máximo sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica se observa después de una hora de haber administrado el captopril y posteriormente el efecto hipotensor se revierte. Con respecto a la frecuencia cardiaca vemos que este parámetro no varía significativamente (**Fig. 10**). Por otro lado, el decremento máximo de la presión sistólica y diastólica del captopril en los cuatro días fue de ≈ 58.90 mm Hg y ≈ 38.66 mm Hg, respectivamente, como se muestra en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Decrementos máximos del efecto hipotensor del fármaco Captopril en mm Hg para la presión sistólica.

Fármaco	día 1	día 2	día 3	día 4
Captopril	46.55 ± 8.83	48.75 ± 3.95	46.26 ± 8.31	58.90 ± 2.93

Los resultados se reportan como valores promedio de presión sistólica ± Error estándar, n = 4.

Tabla 4. Decrementos máximos del efecto hipotensor del fármaco Captopril en mm Hg para la presión diastólica.

Fármaco	día 1	día 2	día 3	día 4
Captopril	33.70 ± 5.47	20.49 ± 5.48	38.66 ± 7.21	35.47 ± 2.45

Los resultados se reportan como valores promedio de presión diastólica ± Error estándar, n = 4.

Curvas temporales de Captopril sobre la presión sistólica (mm Hg) en rata hipertensa espontánea consciente

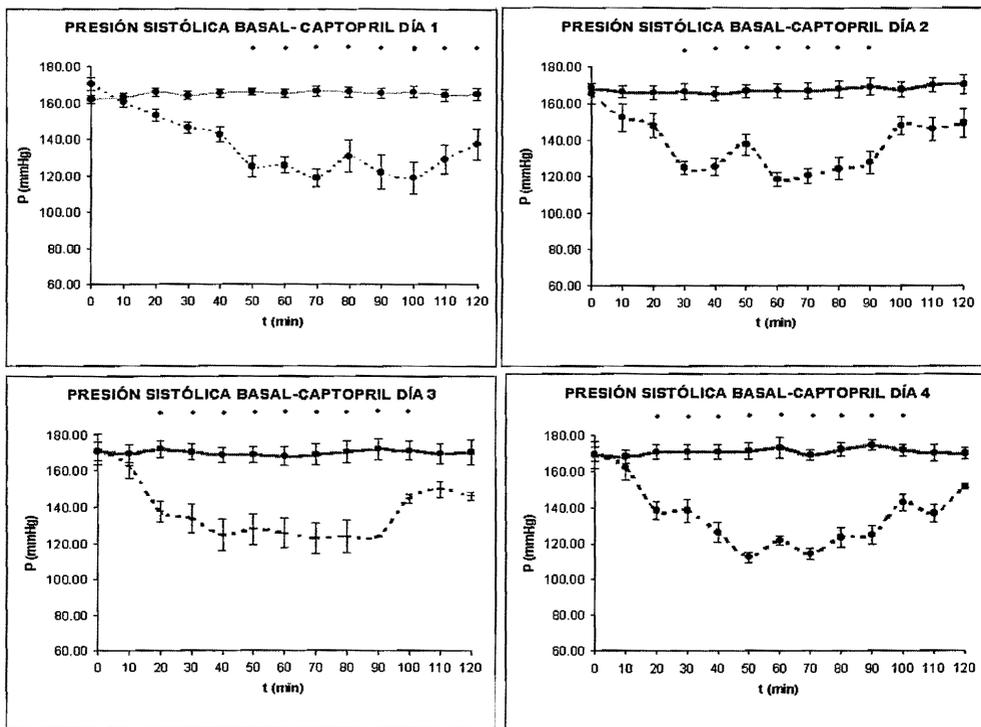


Figura 8. En esta figura se muestran las curvas temporales del efecto del captopril sobre la presión sistólica durante los cuatro días de administración (1 mg/Kg/24h, p.o.) La línea continua representa la presión sistólica basal (sin fármaco) y la línea discontinua la presión sistólica con captopril. En cada una de las gráficas se observa claramente el efecto hipotensor que presenta el captopril en la rata consciente. Obsérvese que a los 60 minutos en tenemos el efecto máximo y después tiende a revertirse el efecto del captopril. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F: Fisher*.

Curvas temporales de Captopril sobre la presión diastólica (mm Hg) en rata hipertensa espontánea consciente

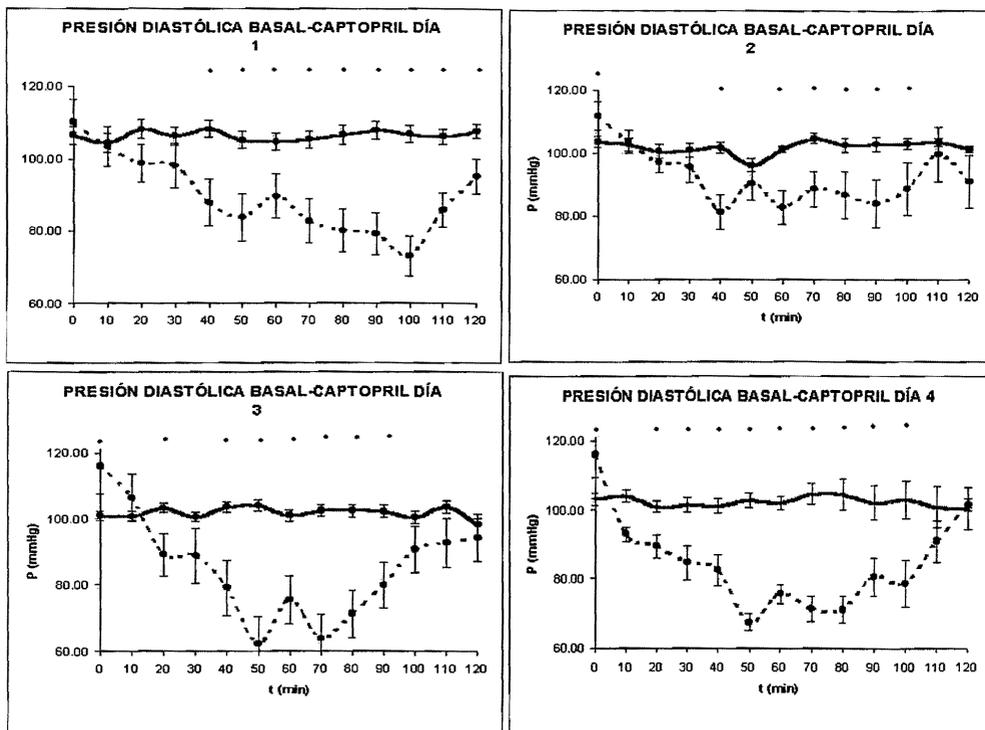


Figura 9. Curvas temporales de la presión diastólica del captopril durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 hrs, p.o.). La línea continua representa la presión diastólica basal (sin fármaco) y la línea discontinua la presión diastólica con captopril. En cada una de las gráficas se observa claramente el efecto hipotensor que presenta el captopril en rata consciente. Obsérvese que en la gráfica izquierda superior el efecto máximo se alcanza al transcurrir 100 min. En la gráfica derecha superior el efecto máximo se alcanza en 40 min. Por último en las gráficas izquierda y derecha inferiores el efecto máximo se consigue cuando han transcurrido 50 min. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F:Fisher*.

Curvas temporales de Captopril sobre la frecuencia cardiaca (lat/min) en rata hipertensa espontánea consciente

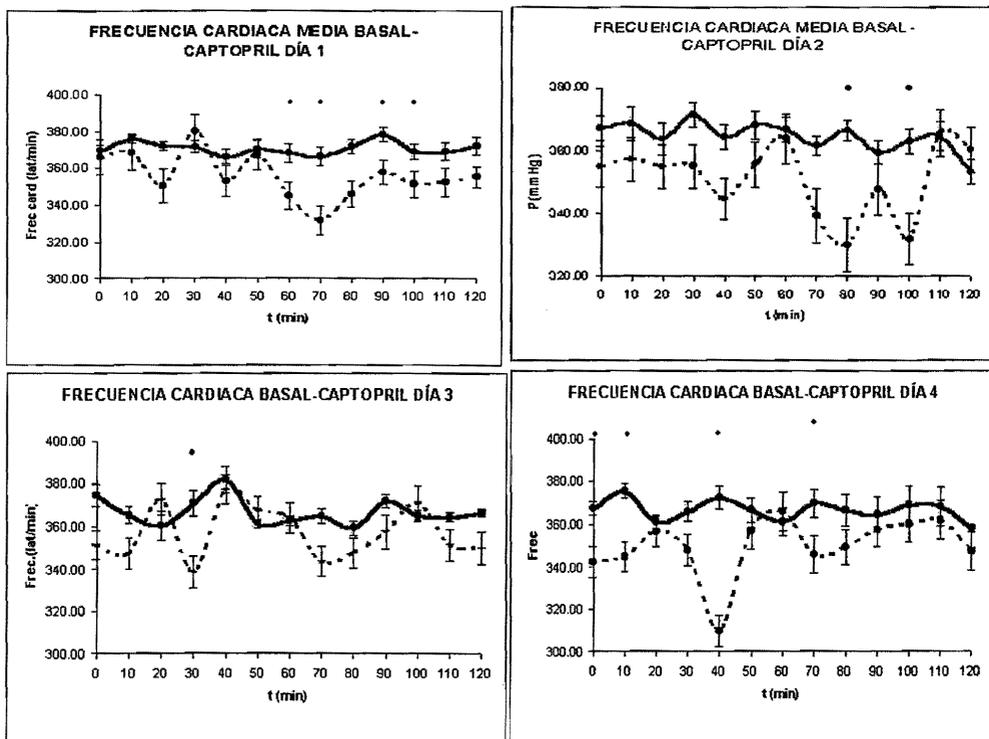


Figura 10. Curvas temporales de frecuencia cardiaca del captopril durante cuatro días de administración 1 mg/Kg del inhibidor de la ECA. La línea continua representa la frecuencia cardiaca basal (sin fármaco) y la línea discontinua la frecuencia cardiaca con captopril. En cada una de las gráficas se observa que no hay diferencia significativa en los cambios de frecuencia cardiaca. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F:Fisher*.

Para el losartán también se realizaron las curvas temporales de los efectos hipotensores, el cual fue administrado en una dosis de 1 mg/Kg/24h en rata hipertensa espontánea (SHR). De manera semejante con captopril, se obtuvieron los valores promedio de las presiones sistólica y diastólica, además de la frecuencia cardíaca durante 2 horas por cuatro días. Se graficaron los resultados para cada parámetro como presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca versus tiempo de los 4 días con tratamiento (Fig. 11, 12, 13, respectivamente). En la figura 11 y 12 se muestran los resultados del efecto del losartán sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica durante los cuatro días, lo que también resultó ser significativo, al igual que con captopril. Aproximadamente el efecto máximo sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica se observa después de 70 min de haber administrado el losartán y posteriormente el efecto hipotensor tiende a revertirse. Con respecto a la frecuencia cardíaca vemos que este parámetro no varía significativamente (Fig.13). Por otro lado, el decremento máximo de la presión sistólica y diastólica del losartán en los cuatro días fue de ≈ 52.71 mm Hg y ≈ 58.65 mm Hg, respectivamente. Como se puede observar en las tablas 5 y 6.

Curvas temporales del Losartán sobre la presión sistólica (mm Hg) en rata hipertensa espontánea consciente

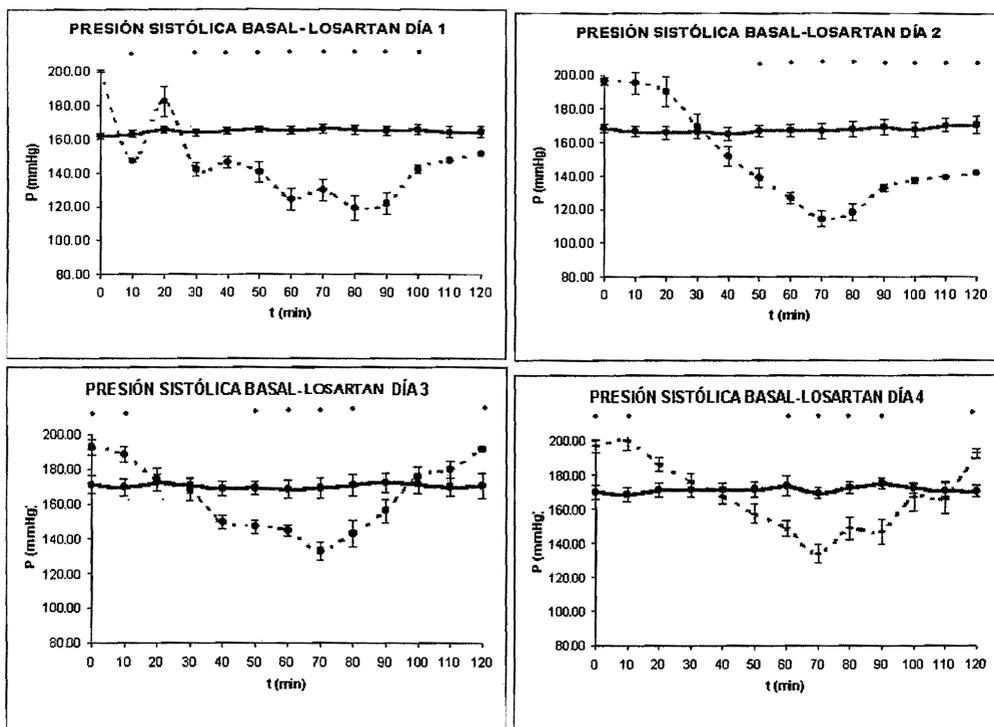


Figura 11. Curvas temporales de la presión sistólica del losartán durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h, p.o.). La línea continua representa la presión sistólica basal (sin fármaco) y la línea discontinua la presión sistólica con losartán. En cada una de las gráficas se observa claramente el efecto hipotensor que presenta el fármaco losartán en rata consciente. Obsérvese que en la gráfica izquierda superior se alcanza el máximo efecto al tiempo de 90 min después de los cuales el efecto se revierte. Las gráficas restantes muestran que el efecto máximo se consigue a los 70 min posterior a ello el efecto tiende a revertirse. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F:Fisher*.

Curvas temporales del Losartán sobre la presión diastólica (mm Hg) en rata hipertensa espontánea consciente

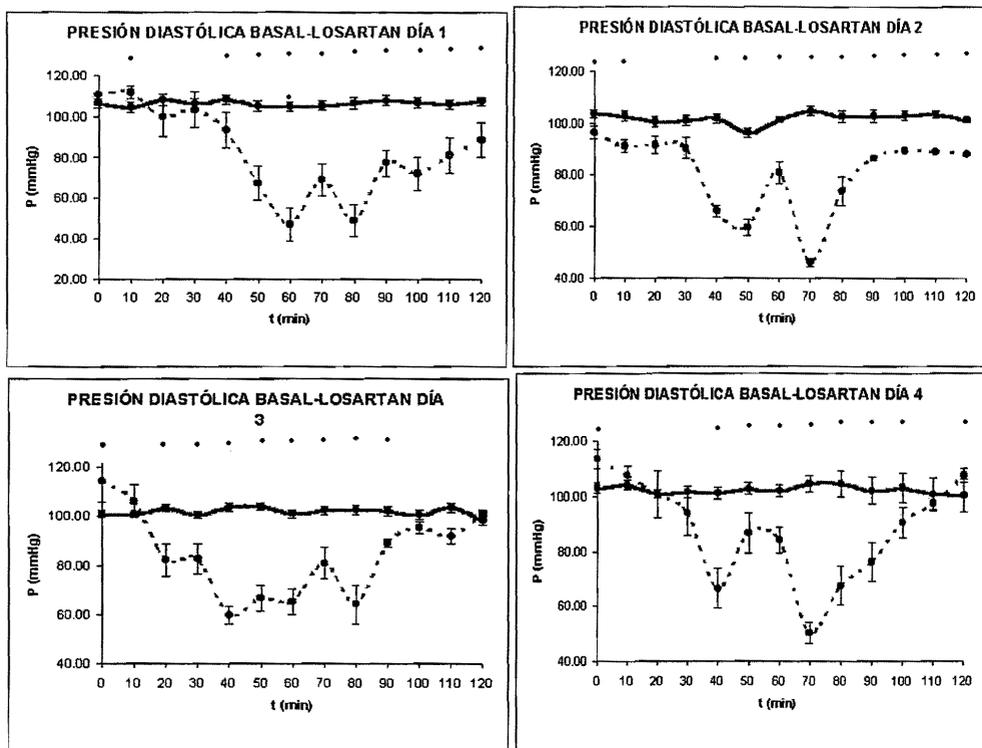


Figura 12. Curvas temporales de la presión diastólica del losartán durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h, p.o.) antagonista de los receptores AT_1 . La línea continua representa la presión diastólica basal (sin fármaco) y la línea discontinua la presión diastólica con losartán. En cada una de las gráficas se observa claramente el efecto hipotensor que presenta el losartán en rata consciente. Obsérvese que en las gráficas, el efecto máximo se alcanza a los 50 min aproximadamente. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F:Fisher*.

Curvas temporales del Losartan sobre la frecuencia cardiaca (lat/min) en rata hipertensa espontánea consciente

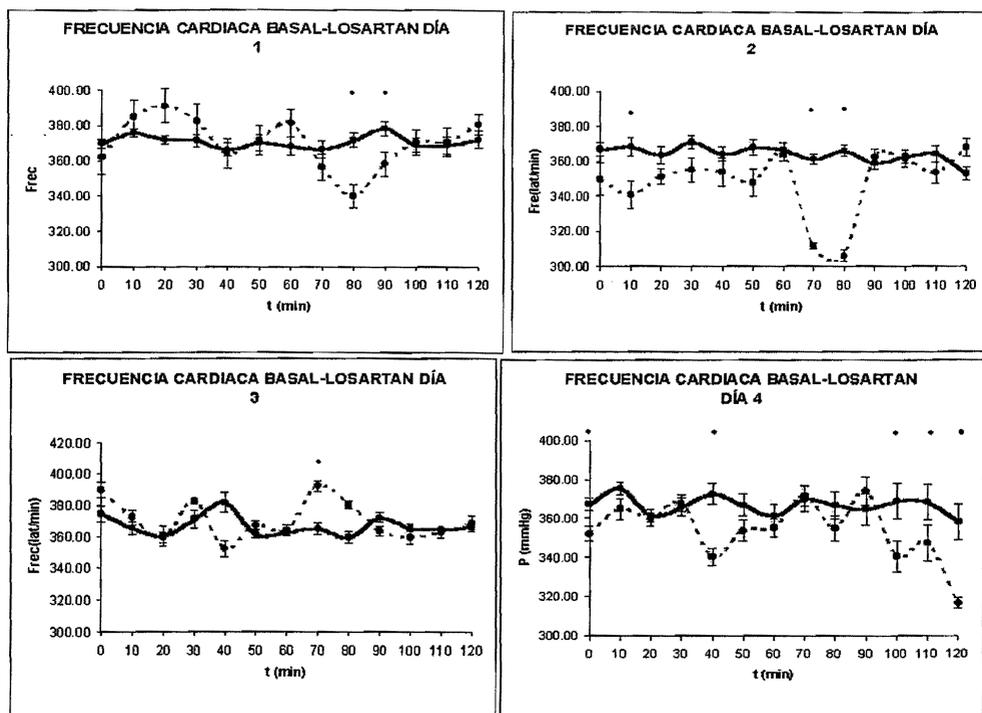


Figura 13. Curvas temporales de frecuencia cardiaca del losartán durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h, p.o.). La línea continua representa la frecuencia cardiaca basal (sin fármaco) y la línea discontinua la frecuencia cardiaca con losartán. Como se puede apreciar en cada una de las gráficas, no existen diferencias significativas que describan una tendencia a disminuir la frecuencia cardiaca en rata consciente. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F: Fisher*.

En las tablas 5 y 6 se muestran los decrementos máximos tanto de la presión sistólica como presión diastólica para los cuatro días de tratamiento.

Tabla 5. Decrementos máximos del efecto hipotensor del fármaco Losartán en mm Hg para la presión sistólica.

Fármaco	día 1	día 2	día 3	día 4
Losartán	46.81 ± 7.29	52.71 ± 4.66	35.96 ± 5.27	35.42 ± 5.44

Los resultados se reportan como valores promedio de presión sistólica ± Error estándar, n = 4.

Tabla 6. Decrementos máximos del efecto hipotensor del fármaco Losartán en mm Hg para la presión diastólica.

Fármaco	día 1	día 2	día 3	día 4
Losartán	57.78 ± 8.03	58.65 ± 1.59	53.37 ± 7.75	54.55 ± 3.71

Los resultados se reportan como valores promedio de presión diastólica ± Error estándar, n = 4.

8.2 RESULTADOS DEL EFECTO HIPOTENSOR DE LOS COMPUESTOS ANTINEOPLÁSICOS LQM501 Y LQM502

Una vez que se determinó la actividad hipotensora de los controles positivos en este modelo continuamos con la evaluación de los efectos de los compuestos LQM501 Y LQM502 en rata consciente.

Para ello se realizaron las curvas temporales de los efectos del compuesto antineoplásico LQM501, el cual fue administrado en una dosis de 1 mg/Kg/24h en rata hipertensa espontánea (SHR). Se obtuvieron los valores promedio de las presiones sistólica y diastólica, además de la frecuencia cardiaca durante 2 horas por cuatro días. Se graficaron los resultados para cada parámetro como presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca versus tiempo (**Fig. 14, 15, 16**, respectivamente). En la figura 14 y 15 se muestran los resultados del efecto del compuesto LQM501 sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica durante los cuatro días, la que resultó ser estadísticamente significativa. El efecto máximo sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica se observa después de 80 min de haber administrado el compuesto. Es importante mencionar que el efecto se revierte sólo para la presión diastólica y no para la sistólica. Con respecto a la frecuencia cardiaca vemos que este parámetro no varía significativamente (Fig. 16). Por otro lado el decremento máximo de la presión sistólica y diastólica del LQM501 fue de ≈ 35.13 mm Hg y ≈ 30.22 mm Hg, respectivamente, como lo indican las tablas 7 y 8.

Curvas temporales del compuesto antineoplásico LQM501 sobre la presión sistólica (mm Hg) en rata hipertensa espontánea consciente

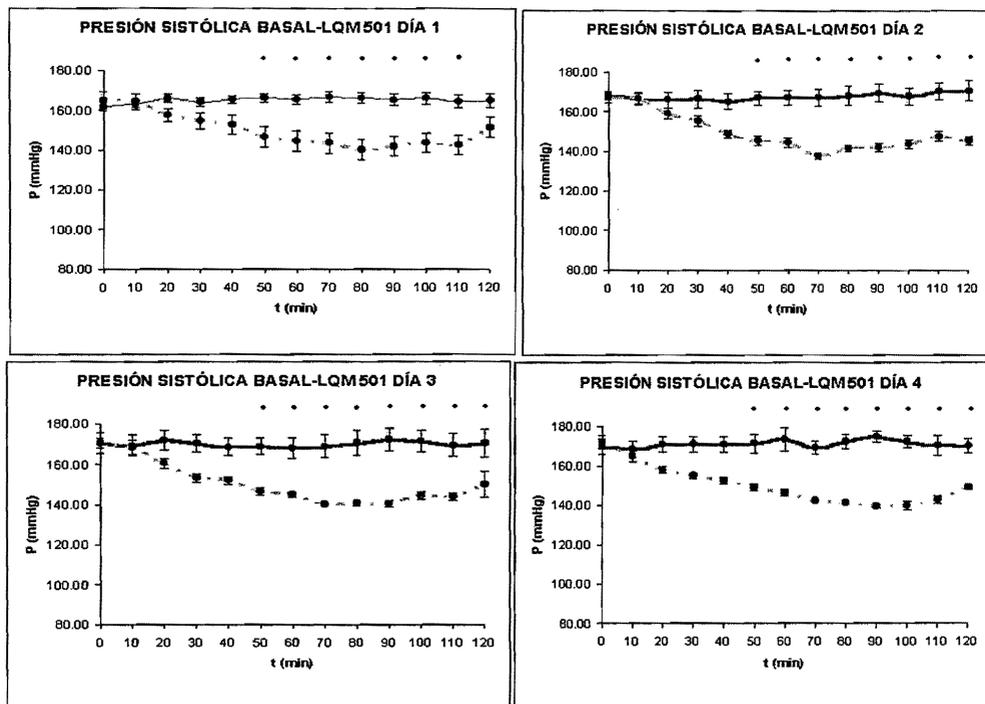


Figura 14. Curvas temporales de la presión sistólica del LQM501 durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h, p.o.) del compuesto antineoplásico. La línea continua representa la presión sistólica basal (sin compuesto) y la línea discontinua la presión sistólica con LQM501. En cada una de las gráficas se observa claramente el efecto hipotensor que presenta compuesto en rata consciente. Obsérvese que las cuatro gráficas que aquí se muestran tienen tendencias muy semejantes; el efecto máximo se alcanza a los 80 min. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; $*P < 0.05$ ANOVA *F:Fisher*.

Curvas temporales del compuesto antineoplásico LQM501 sobre la presión diastólica (mm Hg) en rata hipertensa espontánea consciente

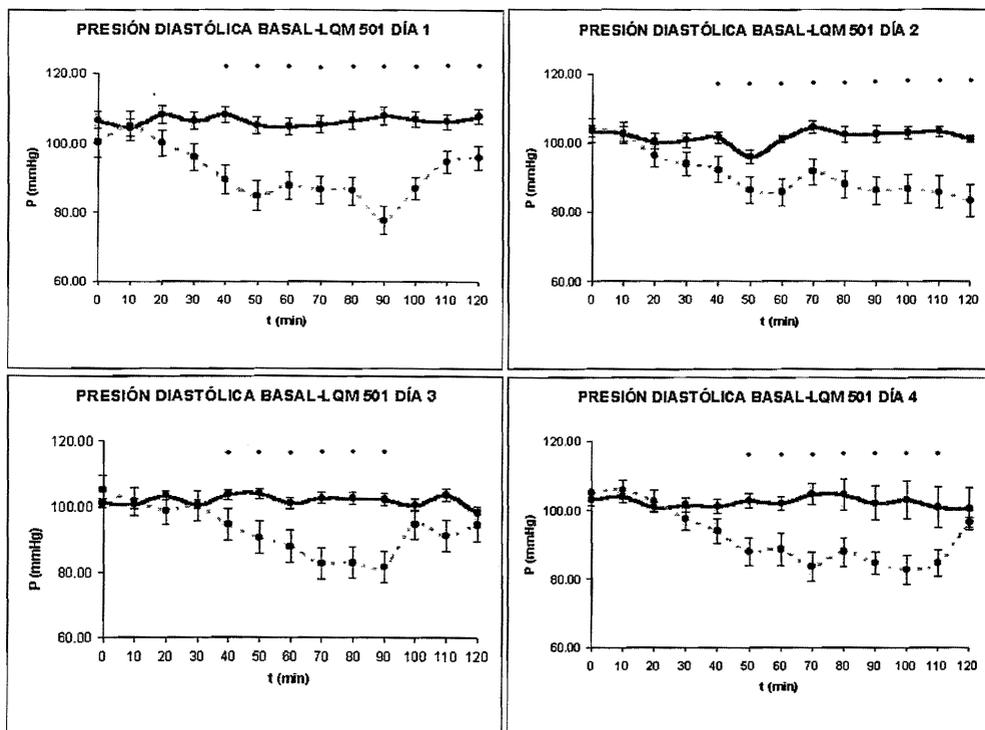


Figura 15. Curvas temporales de la presión diastólica del LQM501 durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h, p.o.). La línea continua representa la presión diastólica basal (sin compuesto) y la línea discontinua la presión diastólica con LQM501. En cada una de las gráficas se observa claramente el efecto hipotensor que presenta compuesto en rata consciente. Obsérvese que en cada una de las gráficas el efecto máximo se alcanza aproximadamente a los 70 min. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F*:Fisher.

Curvas temporales del compuesto antineoplásico LQM501 sobre la frecuencia cardiaca (lat/min) en rata hipertensa espontánea consciente

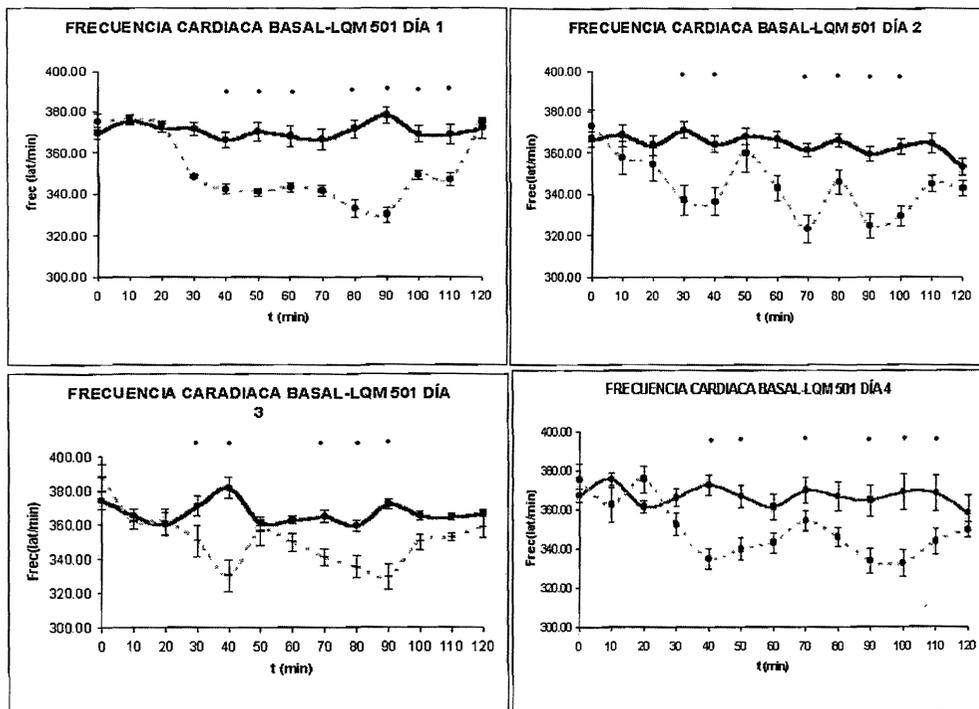


Figura 16. Curvas temporales de frecuencia cardiaca del LQM501 durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h, p.o.) del compuesto antineoplásico. La línea continua representa la frecuencia cardiaca basal (sin compuesto) y la línea discontinua la frecuencia cardiaca con LQM501. Como se puede observar el compuesto LQM501 disminuye la frecuencia cardiaca. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F:Fisher*.

En las tablas 7 y 8 se muestran los decrementos máximos del efecto hipotensor para el compuesto LQM501 durante los cuatro días de administración, tanto para presión sistólica como para presión diastólica.

Tabla 7. Decrementos máximos del efecto hipotensor del compuesto LQM501 en mm Hg para la presión sistólica.

Compuesto	día 1	día 2	día 3	día 4
LQM501	25.96 ± 4.95	29.43 ± 1.56	28.21 ± 1.42	35.13 ± 1.00

Los resultados se reportan como valores promedio de presión sistólica ± Error estándar, n = 4.

Tabla 8. Decrementos máximos del efecto hipotensor del compuesto LQM501 en mm Hg para la presión diastólica.

Compuesto	día 1	día 2	día 3	día 4
LQM501	30.22 ± 4.02	17.78 ± 4.62	20.59 ± 4.74	17.61 ± 4.16

Los resultados se reportan como valores promedio de presión diastólica ± Error estándar, n = 4.

También se realizaron las curvas temporales de los efectos del compuesto antineoplásico LQM502, el cual fue administrado en una dosis de 1 mg/Kg/24h en rata hipertensa espontánea (SHR). Como con el compuesto anterior se obtuvieron los valores promedio de las presiones sistólica y diastólica, además de la frecuencia cardíaca durante 2 horas por cuatro días. Se graficaron los resultados para cada

parámetro como presión sistólica versus tiempo de los 4 días con tratamiento (**Fig. 17, 18, 19**, respectivamente). En la figura 17 y 18 se muestran los resultados del efecto del compuesto antineoplásico LQM502 sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica durante los cuatro días, lo que resultó ser significativa. El efecto máximo sobre la disminución de la presión sistólica se alcanza hasta los 70 min después de la administración y en la presión diastólica se observa después de los 80 min aproximadamente, después de haber administrado el compuesto LQM502 y posteriormente el efecto se mantiene constante. Con respecto a la frecuencia cardiaca vemos que este parámetro no varía significativamente. Por otra parte, el decremento máximo de la presión sistólica y diastólica del compuesto antineoplásico LQM502 en los cuatro días fue de ≈ 52.98 mm Hg y ≈ 44.12 mm Hg, respectivamente, como se muestra en las tablas 9 y 10.

Curvas temporales del compuesto antineoplásico LQM502 sobre la presión sistólica (mm Hg) en rata hipertensa espontánea consciente

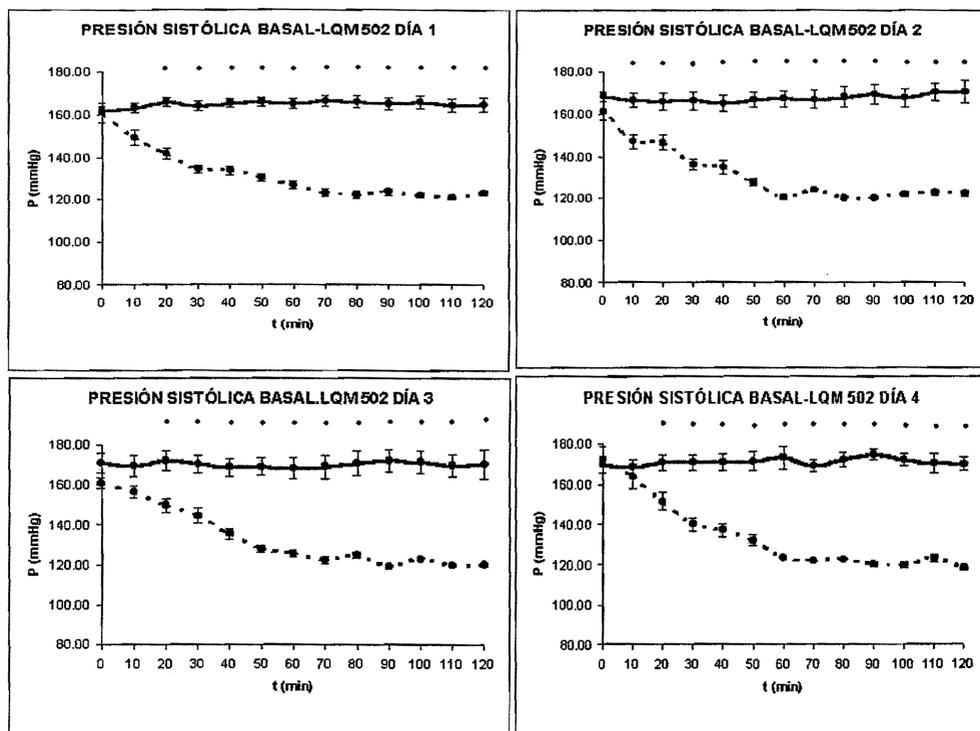


Figura 17. Curvas temporales de la presión sistólica del LQM502 durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h, p.o.) del compuesto antineoplásico. La línea continua representa la presión sistólica basal (sin compuesto) y la línea discontinua la presión sistólica con LQM502. En cada una de las gráficas se observa claramente el efecto hipotensor que presenta compuesto en rata consciente. Obsérvese que todas las gráficas presentan la misma tendencia a desarrollar un efecto sostenido durante los cuatro días de tratamiento. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F*:Fisher.

Curvas temporales del compuesto antineoplásico LQM502 sobre la presión diastólica (mm Hg) en rata hipertensa espontánea consciente

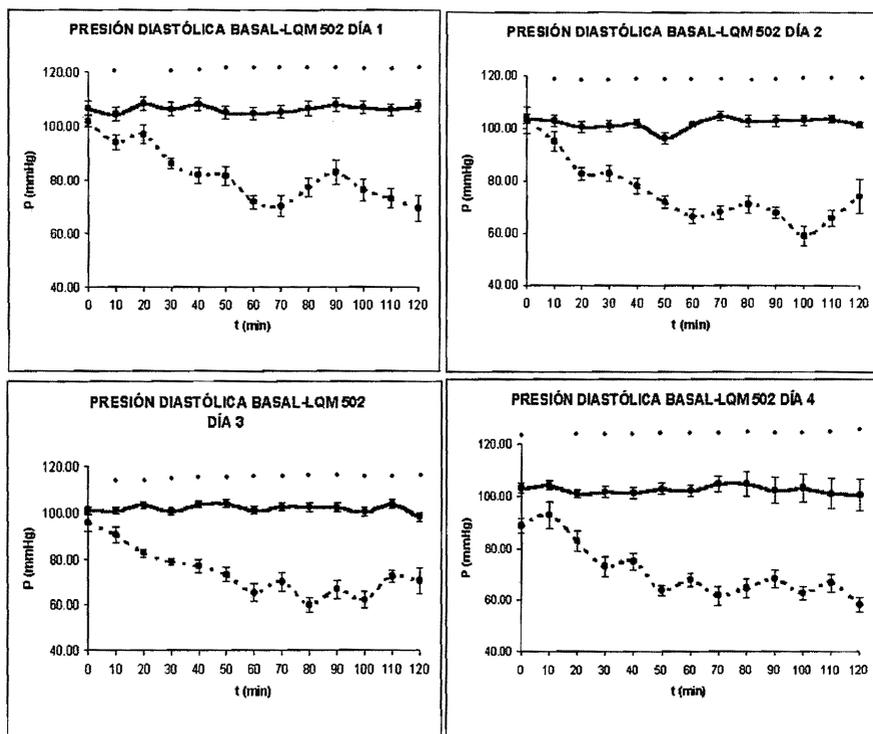


Figura 18. Curvas temporales de la presión diastólica del LQM502 durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h, p.o.) del compuesto antineoplásico. La línea continua representa la presión diastólica basal (sin compuesto) y la línea discontinua la presión diastólica con LQM502. La gráfica del segundo día es la única que muestra una tendencia a revertir el efecto hipotensor en rata consciente. Obsérvese que en la segunda gráfica al tiempo de 110 min comienza apenas a revertirse el efecto hipotensor del compuesto antineoplásico LQM502. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; * $P < 0.05$ ANOVA *F*:Fisher.

Curvas temporales del compuesto antineoplásico LQM502 sobre la frecuencia cardiaca (lat/min) en rata hipertensa espontánea consciente

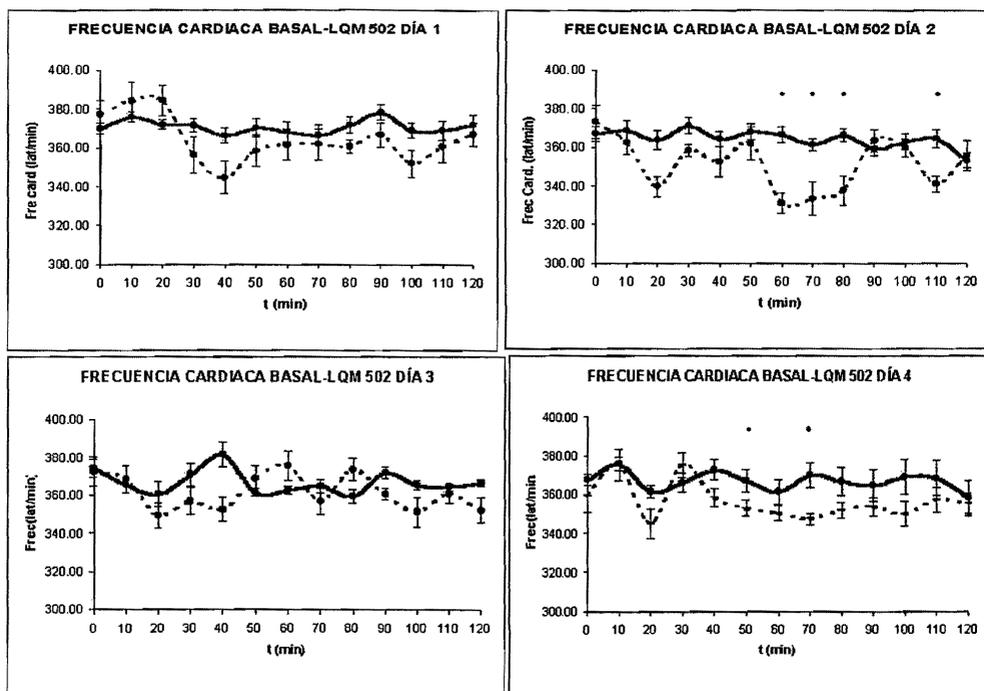


Figura 19. Curvas temporales de frecuencia cardiaca del LQM502 durante cuatro días de administración (1 mg/Kg/24 h p. o) del compuesto antineoplásico. La línea continua representa la frecuencia cardiaca basal (sin compuesto) y la línea discontinua la frecuencia cardiaca con LQM502. En ninguna de las gráficas se observa que este compuesto disminuya la frecuencia cardiaca significativamente. Los datos se representan como los valores promedio \pm Error Estándar; $n = 4$; $*P < 0.05$ ANOVA *F: Fisher*.

En las tablas 9 y 10 se muestran los decrementos máximos de presión sistólica y diastólica para el compuesto LQM502, para los cuatro días de administración.

Tabla 9. Decrementos máximos del efecto hipotensor del compuesto LQM502 en mm Hg para la presión sistólica.

Compuesto	día 1	día 2	día 3	día 4
LQM502	43.4 ± 1.05	49.3 ± 0.78	52.98 ± 0.97	51.76 ± 0.97

Los resultados se reportan como valores promedio de presión sistólica ± Error estándar, n = 4.

Tabla 10. Decrementos máximos del efecto hipotensor del compuesto LQM502 en mm Hg para la presión diastólica.

Compuesto	día 1	día 2	día 3	día 4
LQM502	38.23 ± 4.84	44.12 ± 3.78	42.53 ± 3.31	42.44 ± 2.72

Los resultados se reportan como valores promedio de presión diastólica ± Error estándar, n = 4.

9.0 ANALISIS DE RESULTADOS

Los fármacos antineoplásicos que existen hoy en día y que conforman la terapia habitual, son poco selectivos ¹²; por tal razón desarrollan gran cantidad de efectos adversos, esto lleva a realizar modificaciones estructurales que disminuyan parcial o totalmente dichos efectos, sin perder los efectos terapéuticos.

Cabe mencionar que la terapia antineoplásica por sí misma debilita de manera considerable al paciente; además de los efectos adversos implicados, lo que obligan al paciente a abandonarla. Por esta causa, ha surgido la preocupación no sólo del Sector Salud, sino también de nuestra Facultad, de sintetizar nuevos fármacos antineoplásicos que presenten menores efectos adversos. Actualmente en el laboratorio de Química Medicinal del Área de Postgrado, el Dr. Enrique Angeles Anguiano y col., han sintetizado una serie de compuestos con actividad antineoplásica, entre ellos, los compuestos LQM501 y LQM502, los cuales presentan como estructura base a la hidrazina dentro de su estructura química ^{13,18,24,34,40,43,54}. Ésta parte de la molécula es la responsable del efecto antineoplásico benéfico ²⁴.

Los compuestos antineoplásicos LQM501 y LQM502 muestran favorables logros en la disminución del efecto adverso hipotensor que presenta la molécula de hidrazina por sí misma ^{13,23,54,55}. Tales logros representan un gran avance en la lucha contra el cáncer, y podrían revolucionar las terapias empleadas actualmente.

Resultados interesantes se obtuvieron en el trabajo realizado por Zamora Martínez J y col., en donde los compuestos sintéticos antineoplásicos LQM501, LQM502, LQM503, LQM504, y LQM505 en rata anestesiada, muestran diferentes decrementos en el

efecto hipotensor, de tal manera que al compararlos, los decrementos máximos de presión muestran que el compuesto antineoplásico LQM502 tiene un mayor efecto hipotensor que el compuesto LQM501, ambos de la serie de compuestos sintéticos derivados de la hidrazina ⁴³.

Debido a los resultados anteriores, decidimos confirmar el efecto hipotensor de los compuestos LQM501 y LQM502 en el modelo de presión arterial no invasiva (rata consciente) y así obtener más información sobre el modo de acción de estos compuestos.

Los resultados de los protocolos experimentales en el modelo de rata consciente muestran que los compuestos LQM501 y LQM502 presentan diferencias importantes en los valores de presión arterial. Al compararlos con los controles positivos captopril y losartán se observa que los efectos hipotensores de estos son semejantes a los del LQM502, mientras que el LQM501 baja los valores de presión sistólica como diastólica en menor proporción. En la tabla 11 y 12 se hace una comparación entre los valores de los decrementos de ambas presiones entre los compuestos.

Tabla 11. Decrementos máximos del efecto hipotensor de los controles positivos y de los compuesto antineoplásicos en mm Hg para la presión sistólica

Día	Captopril	Losartán	LQM502	LQM501
1	46.55 ± 8.83	46.81 ± 7.29	43.4 ± 1.05	25.96 ± 4.95
2	48.75 ± 3.95	52.71 ± 4.66	49.3 ± 0.78	29.43 ± 1.56
3	46.26 ± 8.31	35.96 ± 5.27	52.98 ± 0.97	28.21 ± 1.42
4	58.90 ± 2.93	35.42 ± 5.44	51.76 ± 0.97	35.13 ± 1.00

Los resultados se reportan como valores promedio de presión sistólica ± Error Estándar, n = 4.

Tabla 12. Decrementos máximos del efecto hipotensor de los controles positivos y de los compuestos en mm Hg para la presión diastólica

Día	Captopril	Losartán	LQM502	LQM501
1	33.70 ± 5.47	57.78 ± 8.03	38.23 ± 4.84	30.22 ± 4.02
2	20.49 ± 5.48	58.65 ± 1.59	44.12 ± 3.78	17.78 ± 4.62
3	38.66 ± 7.21	53.37 ± 7.75	42.53 ± 3.31	20.59 ± 4.74
4	35.47 ± 2.45	54.55 ± 3.71	42.44 ± 2.72	17.61 ± 4.16

Los resultados se reportan como valores promedio de presión diastólica ± Error estándar, n = 4.

Con la evidencia que arrojan los resultados del efecto hipotensor que presentan los compuestos antineoplásicos LQM501 Y LQM502, es necesario realizar nuevas sustituciones químicas en estos compuestos con la finalidad de anular este efecto adverso pero sin que se pierda el efecto antineoplásico.

En cuanto a la frecuencia cardíaca podemos mencionar que tanto para los controles positivos, como para los compuestos antineoplásicos evaluados no cambia significativamente.

En este trabajo de investigación se consideró al captopril y al losartán como agentes de referencia con efecto hipotensor.

En base a la estructura química de cada uno de los compuestos y por su efecto hipotensor, se sugiere que el compuesto LQM501 por poseer en su estructura un grupo cianobenceno (CN-Ø) promueva a que este grupo funcional modifique la distribución electrónica al anillo que lo conforma actuando como un gran desactivante y un poderoso atractor de electrones y esto esté relacionado con la disminución del efecto hipotensor.

En cuanto al compuesto LQM502 podemos sugerir que está constituido por un anillo de piridina unido al grupo hidrazina, lo que le podría modificar la distribución electrónica al anillo que presenta este compuesto, y que debido a ello se vuelva muy electrodonador, y esto se refleje en un mayor efecto hipotensor.

Sugerencias

De acuerdo al modelo experimental desarrollado, se aprecia que es conveniente a futuro diseñar un protocolo que permita realizar curvas temporales de presión arterial a tiempos mayores de 120 minutos, ya que los compuestos antineoplásicos LQM501 y LQM502 presentan un efecto sostenido por tiempos prolongados.

También se sugiere realizar un estudio de QSAR (estructura química- actividad farmacológica) a cada uno de los compuestos antineoplásicos evaluados, para

confirmar las diferencias en relación a los cambios estructurales y el efecto adverso hipotensor.

10.0 CONCLUSIONES

- Se evaluó la actividad biológica hipotensora de los compuestos antineoplásicos LQM501 y LQM502 en rata consciente mediante la determinación de las curvas temporales de presión arterial versus tiempo, confirmando el efecto hipotensor presentado por estos en el modelo de rata anestesiada.
- Se dominó el uso del equipo *Siervat-1* SPAM, determinando la presión arterial de los animales de experimentación, para poder realizar la evaluación biológica de los compuestos antineoplásicos LQM501 y LQM502 y los controles positivos captopril y losartán
- Se determinó el efecto temporal del captopril y del losartán, administrándolos a ratas hipertensas por vía oral, para poder establecer la respuesta sobre la disminución de la presión arterial.
- Se evaluó la actividad de los compuestos LQM501 y LQM502, al ser administrados a ratas hipertensas por vía oral, para poder establecer el grado de efecto hipotensor que presentan en el modelo experimental de rata consciente.
- Los resultados que presentan los compuestos antineoplásicos frente a los controles positivos muestran que para la presión sistólica el efecto hipotensor es LQM502 > Captopril > Losartán > LQM501. Y para la presión diastólica es Losartán > LQM502 > Captopril > LQM501.
- Los resultados que presentaron los compuestos antineoplásicos en el modelo experimental de rata consciente demuestran que el efecto hipotensor del LQM502 es mayor al del LQM501.

- Se confirmaron los resultados obtenidos en el modelo de presión arterial invasivo con los obtenidos en el modelo de presión arterial no invasivo.
- El modelo de rata consciente (no invasivo) es sensible a cambios de presión arterial.

11.0 GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ANOVA: Análisis de varianza.

Ca²⁺: Iones calcio.

cNOS: Óxido nítrico sintetasa constitutiva.

DNA: Ácido Desoxirribonucleico.

ECG: Electrocardiograma.

FDA: Siglas en inglés de administración de alimentos y medicamentos.

GC: Guanilato ciclasa.

GMPc ó cGMP: Guanosina monofosfato cíclica.

GTP: Trifosfato de guanosina.

h: Hora

iNOS: Óxido nítrico sintetasa inductora.

Kg: Kilogramos.

L - arg : L - arginina.

LQM: Siglas con las que se nombran los compuestos antineoplásico sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal.

m²: Metros cuadrados.

mg: Miligramos.

μL: Microlitros.

mm de Hg: Milímetros de mercurio.

n: Número de individuos.

NO: Óxido nítrico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PC: Computadora personal.

p.o: Por vía oral en animales de experimentación.

QSAR: Estudio de la relación Estructura química- Actividad farmacológica.

R: receptor celular.

RAM: Reacciones adversas a medicamentos.

RNA: Ácido ribonucleico.

Sievert 1: Software que registra las señales pulso, frecuencia y presión en mm de Hg.

SHR: Siglas en inglés para rata hipertensa espontánea.

SPAM: Equipo decodificador de impulsos eléctricos.

U.I.: Unidades internacionales.

12.0 REFERENCIAS

- [1] Ades Totah, Jaques; Oliva, Virginia.(2001).Manual de Toxicología para la Carrera de QFB. UNAM. FES Cuautitlán.
- [2] Berumen, J; Miranda, E.(1997).Epidemiología Molecular de Cánceres de alta incidencia en México. Gaceta Médica Mexicana., 133:1. pp 35- 41.
- [3] Blanchard, S. Rodríguez; I. Tardy, C; Brigitte, B.(Febreo 12, 2004).Síntesis of Mono- and Bisdihydrodipyrzines and Assessment of Their DNA Binding and citotoxic Properties. Journal Of Medicinal Chemistry. 47: 4. pp. 978 – 987.
- [4] Brannon-Peppas, Lisa; O. Blanchette, James. (2004) Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. Advanced Drug Delivery Reviews. 56:1. pp.1649 –1659.
- [5] Butanda Tecocotzi, Frika Rosalía. (12 feb. 2001). Farmacia Hospitalaria y Comunitaria: “Reacciones adversas producidas por antibacterianos y antivirales de uso pediátrico, preescritos en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias en niños.” Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México.
- [6] Clavo, J. C; Choconta, K. C; Díaz, D. (December 4, 2003). An Alpha Helix Conformationally Restricted Peptide Is Recognized by Cervical Carcinoma Patients’ Sera. Journal Of Medicinal Chemistry. 46: 21. pp. 5389 – 5394.
- [7] Cortada, Javier. (1970). Diccionario Médico Labor. Médica Labor. S. A. Argentina. Tomos I, II y III.
- [8] Delgado, Norma; Revuelta, Ma. Esther. (1993). Guía práctica para el manejo de animales de laboratorio, UNAM, México.
- [9] De Robertis, F. (2002). Biología celular y molecular. El Ateneo. 13 edición. Argentina.
- [10] Feng-Sheng Wang; Yur-Ren Kuo; Ching-Jen Wang; Kuender D. Yang.(2004).Nitric oxide mediates ultrasound-induced hypoxia-inducible factor-1a activation and vascular endothelial growth factor-A expression in human osteoblasts. Bone. 35:1. pp. 114-123.
- [11] Flores, Jesús. (1992). Farmacología Moderna. Ediciones Científicas y Técnicas. Masson-Salvat. 2ª Edición. España.
- [12] Franco Merino, F. (2000). Farmacia Hospitalaria y comunitaria: “Manejo Terapéutico en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda”. UNAM, FES Cuautitlán, México.

- [13] Gold J. (1975). Use of hydrazine sulfate in terminal and preterminal cancer patients: results of investigational new drug (IND) study in 84 evaluable patients. *Oncology* 32:1. USA. pp.1-10.
- [14] Goodman and Gilman. (2003). Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw Hill-Interamericana. 10ª Edición. México. Tomos I y II.
- [15] Hainer MI and others. (2000). Fatal hepatorenal failure associated with hydrazine sulfate. *Annals of Internal Medicine* USA.133:1. pp. 877-880.
- [16] Henderson. (1985). Diccionario de Términos Biológicos. Alhambra. España.
- [17] Hernán J. A; Land K. J; McKenna R. W. (1995). Leukemias, Mieloma and Other Lymphoreticular Neoplasms. *Cancer.* USA. 75:381. pp. 8-15.
- [18] Henry, John Bernard. (1998). Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. Ediciones científicas y técnicas. 9ª Edición. Barcelona, España. Pág. 254.
- [19] Hotelo I. A. (2001). American Cancer Society Textbook of Clinical. USA. pp. 420 – 429.
- [20] Hüttner, Jürgen; Wiener, Natalie; Quadt, Comelia. (June 1999). A randomized clinical trial comparing systemic radiotherapy versus chemotherapy versus local radiotherapy in small cell lung cancer. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology.* 25:6. pp. 933-937.
- [21] Jeanne, C. (1998). Introducción a la farmacia clínica. Harla. México.
- [22] Kalant and Roschlau, (2002). Principios de Farmacología Médica. OXFORD. 6ª edición. México DF.
- [23] Kon, K; Fujii, S; Kosaka, H; Fujiwara, T. (2003). Nitric oxide synthase inhibition by N(G)-nitro-L-arginine methyl ester retards vascular sprouting in angiogenesis. *Microvascular Research.* 65:1. pp. 2 – 8.
- [24] Kosty MP. (1994). Cisplatin, vinblastine, and hydrazine sulfate in advanced, non small-cell lung cancer a randomized placebo-controlled, double-blind phase III study of the cancer and leukemia group B. *Journal of Clinical Oncology* 12:1. pp.1113-1120.
- [25] Kuschnir, Emilio; Resk, Jorge. (1999). Hipertensión, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
- [26] Lambert, B; Eriksson, G. (November 2003). Effects of cancer chemotherapeutic agents on testicular DNA synthesis in the rat. *Mutation Research/Genetic Toxicology.* 68:3. pp. 275-289.

- [27] Litter, M. (1981). Compendio de Farmacología, Ediciones Ateneo. 2° edición. México.
- [28] Manual del usuario. Sistema de evaluación Sievart-1. Sociedad de Hipertensión Arterial de México A. C.
- [29] Marchand, F; Abdelkrim, Alloui; Pelissier, Teresa; Hernández, A. (April, 2003). Evidence for an antihyperalgesic effect of venlafaxine in vincristineinduced neuropathy in rat. *Brain Research* 908. pp. 117 – 120.
- [30] McMurry, John. (2000). Química Orgánica. International Thomson Editores. 5ª Edición. México.
- [31] Mellors, Robert C. (2002). General Nature of Neoplasms, *Medical Magazine of Cornell University Medical College*. USA. pp 35 – 41.
- [32] Pettit, G. R. Xu, Jun-Ping. Chapuis, J. C. (February 26, 2004). Antineoplastic Agents. 520. Isolation and Structure of Irciniastins A and B from the Indo-Pacific Marine Sponge *Ircinia ramosa*¹. *Journal Of Medicinal Chemistry*. 47: 5. pp. 1149 – 1152.
- [33] Pevarello, P. Brasca, M. G. Amici, R. (June 17, 2004). 3-Aminopyrazole Inhibitors of CDK2/Cyclin A as Antitumor Agents. 1. Lead Finding. *Journal Of Medicinal Chemistry*. 47:13. pp. 3367 – 3380.
- [34] Pinal, I. A., (Julio 2003). BPF's para productos oncológicos. *INFORMAcéutico*. 10:3. México. pp. 39-45.
- [35] Powis G. (2001). The Toxicity of anticancer Drugs. Pergamon. N. York. Pág. 1111.
- [36] Ruiz Torres. (1986). Diccionario de términos Médicos Inglés – Español. Alhambra: España.
- [37] Sandritter, Walter. (2004). DNA content of tumours Cytophotometric measurements. *European Journal of Cancer*. 40:1. pp. 1941 – 1944.
- [38] Todd Sanford, Davidson. (1994). Diagnóstico y tratamientos clínicos por el laboratorio. Salvat. 8ª Edición.
- [39] VADEMÉCUM Anatomic Therapeutical Clinical. *Medicin Global*. 2001.
- [40] Vargas N, Ma. Lourdes. (1998). Manual de Procedimientos en Quimioterapia Antineoplásica. México.
- [41] Verduzco R, Leonardo; Ibarra C, J. (1998). Tratamiento de Leucemia aguda linfoblástica en niños de escasos recursos en un hospital comunitario del estado de Veracruz. *Revista de investigación Clínica*. México. pp. 50, 477.

- [42] Walpole, Ronald E. México. 1999. Probabilidad y Estadística para Ingenieros. 6ª edición. Pearson Education, Prentice – Hall Hispanoamericana. S. A. pp. 489 – 494.
- [43] Zamora Martínez, J. (2004). Determinación del efecto adverso hipotensor de los compuestos antineoplásicos (LQM501, LQM502, LQM503, LQM504, y LQM505) en rata Wistar. UNAM, FES Cuautitlán, México.
- [44] American Chemical Society Publications. Journal of Medical Chemistry. <http://www.pubs.acs.org/JMC>. Vi(18/08/04).
- [45] Artner, Juraj. Cancer and Neoplasia. Der-Krebs-Kompass. <http://www.edcenter.med/neoplasia.htm> Vi(02/02/05).
- [46] Brown, W. Sustancias carcinógenas. International Chemical Safety. <http://www.international-chemical-safety.com>. Vi(05/03/04).
- [47] Camacho Torres, Lucía Paulina. Hipertensión Arterial. Universidad de Salamanca. www.infociencia.net/contenido.php. Vi(08/05/05).
- [48] Cohen, J. Vasorelaxant. Medigraphic. <http://www.medigraphic.com>. Vi(05/03/04).
- [49] De la Serna, Fernando. Vasodilatadores en el tratamiento de la IC. Federación Argentina de Cardiología. <http://www.fac.org.ar/edicion/inscac/16Vasod.pdf>. Vi(20/04/04).
- [50] Dio Bleichmar, Emilice. Genética de la conducta. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. www.aperturas.org/17dio.html. Vi(08/05/05).
- [51] Duarte, F. Vasodilatación. Revista Medica de Cuba. http://www.bus.sld.cu/revistas/med/vol39_3_00/med05300.htm. Vi(05/03/04).
- [52] Fernández, L. Reactivos Peligrosos. Instituto de Seguridad Química. <http://www.instituto.de.seguridad.org.mx>. Vi(18/08/04).
- [53] Gelaberti, Antoni. Biología molecular de los tumores. Asociación Española de Urología. <http://www.aeu.es/ponencias/sole/capitulo7.htm>. Vi(18/08/04).
- [54] Green, Saul. Hydrazine Sulfate It's an Anticancer Agent. National Cancer Institute. <http://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/Cancer/hydrazine.html>. Vi(04/10/04).

[55] Gregory, Jaques. Oxido nítrico. Agencia D'Avaluacion de Tecnologia I. Recerca Mediques. <http://www.aatm.es/infpdf/es/nitrico/esp.pdf>. Vi(10/02/05).

[56] Lozano, Pedro. Cardiología. Discope. www.discope.com/cardiologia/htm. Vi(05/03/04).

[57] Parapar de la Riesta, José Mario; Moisés Danguillecourt, Tamara. *Morfometría de la corteza suprarrenal y de los valores séricos de sodio y potasio en ratas tratadas con *Petiveria alliacea**. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón Cuba. www.bus.sld.cu/revistas/ibi/vol20_2_01/ibi05201.htm. Vi(08/05/05).

[58] Posada, P. Salud cardiovascular. Organización Mundial de la Salud. http://www.cepis.ops_oms.org/es/fulltext.htm. Vi(17/03/04).

[59] Puertas, Martín. Oncología. Universidad de Zaragoza. http://www.unizar.es/guiar/1/legisla/096_49/clase6-1.htm. Vi(17/03/04).

[60] Ruíz, R. Biología Celular. Adams. <http://www.cg.ciclocelular.htm>. Vi(17/03/04).

[61] Vinsbol, John. Carcinogenic Agents and Drugs. Vesterbrogade University. <http://www.sum.org.ve/volumen19-11-6.pdf>. Vi(10/02/05).