



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE AORTA DE
RATA WISTAR, HIPERTENSA INDUCIDA
CON SAL E HIPERTENSA ESPONTÁNEA
Y ESTUDIO DE CORAZONES INFARTADOS
TRATADOS CON COMPUESTOS LQM
(302,308,310,312,313,318,319,341,342 y 345.)

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA: CORREA BERNAL ANTONIO

ASESORA: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR
Co-ASESOR: M.V.Z. JORGE TORRES MARTINEZ



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la DGAPA-UNAM proyecto PAPIIT IN224310-3 y cátedra GVC-20 por el apoyo brindado para la realización de este trabajo de investigación. Al Laboratorio de Histología ubicado en campo 4 de la FES- Cuautitlán. Al Laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado en Campo 1 de la FES- Cuautitlán. A mi asesora la Dra. Luisa Martínez Aguilar por su apoyo y asesoría a lo largo de mi tesis y mi servicio social. A mi Co- asesor MVZ Jorge Torres por su apoyo en el diagnóstico y realización de la tesis así como también en el asesoramiento académico para la preparación de mi examen profesional. Al Maestro Germán Garrido Fariña por el apoyo en la capacitación para la realización de los cortes histológicos y su asesoramiento en la tesis. A mis padres por su apoyo incondicional a lo largo de la carrera por mostrarme como ser una gran persona con valores y quienes me enseñaron a nunca darme por vencido a pesar de tanto tropiezo y que son las personas con las que estaré eternamente agradecido. A Dios por permitirme llegar hasta donde estoy por darme fortaleza para enfrentar mis debilidades. A mis sinodales quienes se tomaron la molestia de revisar mis ejemplares de tesis y que ponen parte de su tiempo para estar en el examen profesional aun teniendo otros compromisos.

ÍNDICE

Índice de figuras y fotos.....	4
Índice de tablas.....	5
Índice de graficas.....	6
Glosario.....	8
1.0 Introducción.....	10
2.0 Marco teórico.....	12
2.1 Desarrollo de nuevos fármacos.....	12
2.2 Anatomía del corazón.....	15
2.2.1 Localización anatómica.....	16
2.2.2 Morfología cardiaca.....	17
2.3 Histología cardiaca.....	19
2.3.1 Endocardio.....	19
2.3.2 Miocardio.....	20
2.3.3 Pericardio.....	21
2.4 Fisiología cardiaca.....	22
2.4.1 Ciclo cardiaco.....	23
2.5 Anatomía de la arteria aorta.....	26
2.6 Fisiología de la arteria aorta.....	28

2.7 Histología de la arteria aorta.....	29
2.8 Patologías.....	30
2.8.1 Pericarditis.....	31
2.8.2 Endocarditis.....	31
2.8.3 Miocarditis.....	32
2.8.4 Hipertensión arterial.....	33
2.8.4.1 Tipos de hipertensión arterial.....	34
2.8.4.2 Causas de la hipertensión arterial.....	37
2.8.4.3 Prevención y tratamiento de la hipertensión arterial.....	38
2.8.5 Infarto agudo al miocardio.....	41
3.0 Hipótesis.....	42
4.0 Objetivo general.....	42
4.1 Objetivos particulares.....	42
5.0 Material y método.....	44
5.1 Materiales.....	44
5.2 Metodología.....	46
5.2.1 Técnica.....	46
6.0 Resultados.....	52
7.0 Análisis de resultados.....	86
8.0 Conclusiones.....	91
9.0 Referencias.....	93

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura del corazón irrigación coronaria (Pág. 14)

Figura 2. Ubicación del corazón en la caja torácica (Pág. 15)

Figura 3. Morfología cardíaca y rutas de bombeo del corazón (Pág. 17)

Figura 4. Sístole Auricular (Pág. 23)

Figura 5. Sístole Ventricular (Pág. 24)

Figura 6. Túnicas de la Arteria Aorta (Pág. 26)

Figura 7. Aorta desde su nacimiento en el tórax hasta su bifurcación en la región abdominal (Pág. 28)

Índice de Fotos

Foto 1. Endocardio (Pág. 18)

Foto 2. Miocardio (Pág. 19)

Foto 3. Pericardio (Pág. 20)

Foto 4. Arteria Aorta (Pág. 29)

Foto 5. Pericarditis (Pág. 30)

Foto 6. Endocarditis (Pág. 31)

Foto 7. Miocarditis (Pág. 32)

Foto 8. Infarto Agudo al Miocardio (Pág. 40)

Índice de tablas

Corazones

Tabla 1. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 318. (Pág. 51)

Tabla 2. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 310. (Pág. 52)

Tabla 3. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 312. (Pág. 53)

Tabla 4. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 308. (Pág. 55)

Tabla 5. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 302. (Pág. 56)

Tabla 6. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 341. (Pág. 57)

Tabla 7. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 342. (Pág. 58)

Tabla 8. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 313. (Pág. 60)

Arterias Aortas

Tabla 9. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata hipertensa espontánea SHR. (Pág. 61)

Tabla 10. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata Wistar normotensa RWN. (Pág. 62)

Tabla 11. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata hipertensa inducida con sal. (Pág. 63)

Tabla 12. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata control tratada con Captopril. (Pág. 64)

Tabla 13. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata tratada con LQM-345. (Pág. 65)

Tabla 14. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata tratada con LQM-319. (Pág. 66)

Tabla 15. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata tratada con LQM-312. (Pág. 67)

Tabla 16. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata control. (Pág. 67)

Tabla 17. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata hipertensa inducida con sal. (Pág. 69)

Índice de graficas

Gráfica 1. Comparación entre la gravedad de la lesión de ondulación de fibras cardiacas entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313. (Pág. 80)

Gráfica 2. Comparación entre la gravedad de la lesión de adelgazamiento de fibras cardiacas entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313. (Pág. 80)

Gráfica 3. Comparación entre la gravedad de la lesión de desconexión de discos intercalares entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313. (Pág. 81)

Gráfica 4. Comparación entre la gravedad de edema entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313. (Pág. 81)

Gráfica 5. Comparación entre la gravedad de lesión de la necrosis de tejido muscular entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313. (Pág. 82)

Gráfica 6. Comparación entre la gravedad de lesión de los núcleos picnoticos entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313. (Pág. 82)

Gráfica 7. Comparación entre la gravedad de lesión en la presencia de polimorfo nucleares entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313. (Pág. 83)

Gráfica 8.. Comparación entre la gravedad de lesión de fibrosis entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313. (Pág. 83)

Gráfica 9. Muestra la comparación de medidas de las túnicas medias de las arterias torácicas entre cada lote de ratas. (Pág. 84)

Gráfica 10. Muestra la comparación de medidas de las túnicas medias de las arterias abominales entre cada lote de ratas. (Pág. 84)

GLOSARIO⁹

Farmacovigilancia: Es toda actividad que tiende a establecer la seguridad de los Insumos para la Salud en la etapa de comercialización y distribución al usuario, tanto en sus efectos benéficos como los nocivos y se basa en la notificación, registro y evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos con o sin receta.

Endocarditis: Es una inflamación del revestimiento interno de las cámaras y válvulas cardíacas (endocardio).

Pericarditis: Es una afección en la cual la cubierta similar a un saco alrededor del corazón (pericardio) resulta inflamada.

Miocarditis: Es la inflamación del músculo cardíaco.

Diafragma: Se localiza debajo de los pulmones, es el principal músculo de la respiración. Es un músculo largo en forma de domo que se contrae de manera rítmica y continua y, la mayoría del tiempo, de manera involuntaria.

Carboxihemoglobina: Es la hemoglobina resultante de la unión con el monóxido de carbono.

Células de purkinje: son un tipo de neurona GABAérgica localizada en la corteza cerebelosa. Su nombre proviene de su descubridor, el fisiólogo checo Jan Evangelista Purkyně.

Hipertensión arterial: Es el término empleado para describir la presión arterial alta.

Policitemia: Es una enfermedad de la médula ósea que lleva a un incremento anormal en el número de células sanguíneas (principalmente glóbulos rojos).

Endotelio: es un tipo de epitelio plano monoestratificado (de una sola capa), formado por células endoteliales, que recubre el interior de todos los vasos sanguíneos, incluido el corazón, donde se llama endocardio.

Glomérulo nefritis: Es un tipo de enfermedad renal en la cual la parte de los riñones que ayuda a filtrar los desechos y líquidos de la sangre se daña.

Nefropatía: Se designa a sí a las enfermedades de tipo renal o algún trastorno relacionado con los riñones.

Pielonefritis: Es una infección de las vías urinarias que ha alcanzado la pelvis renal.

Feocromocitoma: Es un raro tumor del tejido de la glándula suprarrenal que provoca la secreción de demasiada epinefrina y norepinefrina, hormonas que controlan la frecuencia cardíaca, el metabolismo y la presión arterial

Lactato deshidrogenasa: Es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, pero su presencia es mayor en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones.

Creatin cinasa fracción MB: Es una enzima que cataliza la fosforilación reversible de la creatina por el Adenosín – Trifosfato (ATP) y se encuentra principalmente en músculo cardíaco.

Mioglobina: Es una proteína sarcoplásmica, responsable del transporte y almacenamiento del oxígeno dentro del tejido muscular.

Troponina: es una proteína globular de gran tamaño, contiene tres subunidades polipeptídicas: troponina C (fijadora de calcio), troponina I (inhibidora de la interacción actina-miosina) y troponina T (fijadora de tropomiosina).

1.0 INTRODUCCIÓN

El infarto miocárdico y la hipertensión arterial son una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad en la mayoría de los países industrializados, por eso es importante conocer la evolución y la secuencia de los cambios tanto morfológicos como fisiológicos y bioquímicos involucrados en estas patologías.³

Para conocer el mecanismo por el cual ocurre el infarto o como se provoca la hipertensión arterial, así como las estrategias necesarias para su prevención o tratamiento, es necesario contar con un modelo experimental de fácil manejo y reproducibilidad usando roedores como la rata que es nuestro modelo experimental de trabajo, en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio se trabaja en el desarrollo de nuevas metodologías que cubran los requerimientos necesarios para mejorar la terapia farmacológica utilizada en la hipertensión arterial y en el infarto agudo al miocardio, al realizar pruebas preclínicas de compuestos cuyo desarrollo y síntesis se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal.⁶

Como respuesta a las consideraciones anteriores, en este trabajo de tesis se busca determinar si los compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM341 Y LQM342 actúan como agentes cardioprotectores ante la necrosis miocárdica, para ello se utilizó la técnica de oclusión coronaria, este consta de hacer un nudo con hilo de sutura en la arteria aorta la cual es la que irriga al corazón al ser obstruida esta arteria impide el aporte tanto de nutrientes como de oxígeno al músculo cardíaco lo cual produce hipoxia y por consiguiente necrosis de músculo cardíaco.⁶

Un fármaco útil en el tratamiento del infarto al miocardio será aquel que logre restablecer el equilibrio aporte-demanda de oxígeno en el miocardiocito para prevenir la evolución del proceso isquémico en el tejido cardíaco.

En esta tesis se busca determinar si los compuestos LQM312, LQM319 y LQM345 ejercen algún efecto antihipertensivo para esto se utilizaron ratas hipertensas

espontaneas y ratas hipertensas inducidas con sal, en las cuales la túnica media de las arterias aortas tenían un grosor mayor que las ratas Wistar normotensas.

Cuando hay una alteración de la túnica media de la arteria aorta incrementa la presión arterial provocando una mayor resistencia periférica provocando derrames en diferentes partes del cuerpo particularmente en el cerebro.

Por lo cual es importante un fármaco útil para el tratamiento de la hipertensión arterial que será el que consiga disminuir el grosor de la túnica media de la arteria aorta lo cual incrementara el diámetro de la arteria restableciendo el flujo sanguíneo y permitirá el aporte de oxígeno y nutrientes adecuado a los órganos.⁶

En este estudio se pretende determinar si los compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM345 presentan efectos vasodilatadores, antihipertensivos y cardioprotectores y así proponerlos como compuestos útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial y el infarto agudo al miocardio.

2.0 MARCO TEÓRICO

2.1 DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS²⁶

El encontrar una molécula para poder realizar un nuevo fármaco que nos ayude para el tratamiento, diagnóstico, detención o rehabilitación de alguna enfermedad es un trabajo complicado largo y azaroso. Para empezar solo una pequeña fracción de molécula que es descubierta o sintetizada puede ser comercializada.

La inversión tanto en tiempo como en dinero es demasiada, aproximadamente de 7 a 15 años de investigación continua y decenas o centenares de dólares. No todos los productos aprobados son útiles y no todos persisten en el mercado para siempre – algunos son retirados por efectos adversos y otros se vuelven obsoletos.

El hacer el hallazgo de una nueva molécula requiere de una serie de etapas desde el descubrimiento de una nueva molécula hasta la comercialización del fármaco, todo empieza desde la síntesis de una nueva molécula en el laboratorio, que es la síntesis de un análogo de una molécula exitosa ya aprobada, posterior a eso continúan las etapas preclínica y clínica. En la etapa preclínica aguda se estudian los efectos “*in vitro*” junto con los efectos de la toxicidad aguda del fármaco a una dosis letal 50 esto se realiza generalmente en ratones por varios motivos: su pequeño tamaño permite utilizar dosis menores del nuevo fármaco, es fácil su manipulación, poco costosos y tienen alto grado de reproducción. De este estudio se obtiene el índice terapéutico que es el cociente de la dosis letal 50 entre la dosis efectiva 50 y mientras mayor sea su índice terapéutico más segura será este nuevo fármaco, con el fin de satisfacer las necesidades de las autoridades regulatorias se hacen las mismas pruebas de toxicidad aguda en otro roedor que es la rata y posteriormente en otro animal que no sea roedor como el perro con el fin de obtener evidencia preliminar sobre diferencias inter-especies en la respuesta al fármaco.

Siguiendo en la etapa preclínica subaguda y crónica se analizan posibles efectos teratogénicos, mutagénicos, carcinogénicos y otros de largo plazo. En la etapa

clínica una vez cumplió con los estadios pasados el medicamento puede estar listo para ser evaluado en humanos pero para la investigación clínica se requiere autorización previa por la autoridad sanitaria nacional.

Las etapas de la investigación clínica de fármacos se conocen con el nombre de fases I, II, III y IV. La investigación en fase I representa la primera ocasión en que un nuevo fármaco es evaluado en humanos. En general se suelen reclutar voluntarios sanos para esta fase. Sin embargo, para enfermedades graves en las que los tratamientos suelen tener importantes efectos adversos (ej. cáncer, SIDA), no se considera ético someter a individuos sanos a los riesgos inherentes a tratamientos agresivos y tóxicos.

Los objetivos típicos de una fase I son:

- Identificar una dosis segura, para realizar posteriores estudios. En pacientes con cáncer, es importante identificar la dosis máxima tolerada.
- Describir la toxicidad en humanos (por primera vez), e identificar la toxicidad limitante.
- Describir (por primera vez) la farmacocinética del nuevo fármaco en humanos.

En la fase II se obtiene una estimación de la actividad clínica de un fármaco y de su toxicidad. La actividad se expresa como el porcentaje de los pacientes tratados que alcanza un cierto nivel de respuesta (desaparición del tumor, negativización de la carga viral, desaparición de la fiebre, etc).

En la fase III se desea comparar eficacia y seguridad (o toxicidad, según como desee mirarla) del nuevo fármaco contra el estándar. Note que eficacia, en este contexto, tiene una connotación eminentemente comparativa, no absoluta.

En la fase IV, se lleva a cabo la aprobación del fármaco para su comercialización. No significa el fin de la investigación, considerando que la presentación farmacéutica

pueda sufrir complicaciones con algunos efectos teratogenicos o adversos que puedan surgir posterior a su venta. Tomemos por ejemplo la aspirina, aprobada en 1899 utilizada como analgésico durante 81 años, para que en la década de 1980 se identificaran sus propiedades como antiagregantes plaquetarios. Y eso abrió otro horizonte terapéutico y comercial, posteriormente prosiguen estudios de farmacovigilancia que nos ayudan a vigilar lo que sucede con nuestro fármaco posterior a su comercialización.

La Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM comprende la importancia de crear nuevos fármacos por lo cual el Laboratorio de farmacología del Miocardio en colaboración con el Laboratorio de Química Medicinal se encargan de la síntesis de nuevas moléculas que tengan efectos terapéuticos así como de probar estos compuestos para observar sus propiedades farmacológicas, estos compuestos tienen como modelo de referencia a la Changrolina que es una molécula que proviene de una flor china que en principio solo se habían observado sus efectos antimalaricos y posteriormente se descubrieron que al modificarle algunos radicales podría tener efectos antiarrítmicos, antihipertensivos y cardioprotectores con esto se abre una nueva línea de investigación para estos nuevos compuestos LQM sintetizados y probados en la FES Cuautitlán de la UNAM.

2.2 ANATOMÍA DEL CORAZÓN

El sistema cardiovascular está formado por tres componentes básicos: corazón, sistema vascular sanguíneo y sistema vascular linfático. El corazón está considerado como una bomba que hace circular a la sangre (y por consiguiente todo lo que esta contiene: nutrientes, oxígeno, células, anticuerpos, hormonas, fármacos etc.); a través de los vasos sanguíneos a todo el organismo con lo que hace posible toda la nutrición de las células, la comunicación entre estas, su protección a través del sistema inmunológico y la eliminación de sus desechos. La actividad del corazón comprende la recirculación de en promedio 5 Lt de sangre por minuto a través de la red de vasos sanguíneos, arterias y capilares equivalentes a 100,000 Km además de encargarse de su propia nutrición mediante el sistema de arterias coronarias que irrigan a este órgano¹⁶ (figura 1).

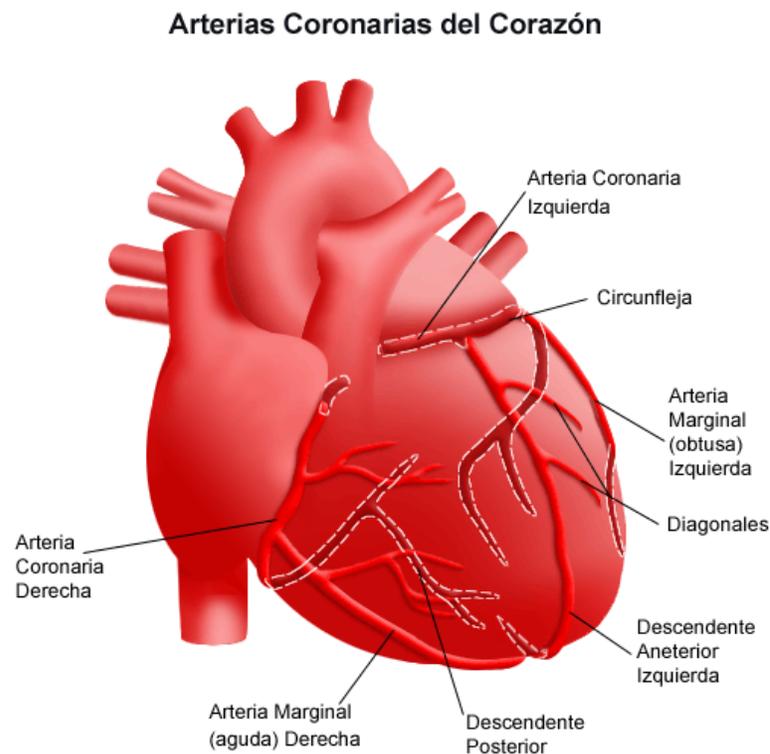


Figura 1. Esquema del corazón en donde se señala la irrigación cardiaca proporcionada por las arterias coronarias.²¹

2.2.1 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

El corazón mide alrededor de 12 cm de largo, 9 cm en su punto más ancho y 6 cm de espesor, con un peso promedio de 250 g en mujeres adultas y de 300g en hombres adultos.¹⁹

El corazón descansa sobre el diafragma, cerca de la línea media de la cavidad torácica. Yace en el mediastino, una masa de tejido que se extiende desde el esternón hasta la columna vertebral entre los pulmones.¹⁹

Aproximadamente 2/3 de corazón se encuentran a la izquierda de la línea media del cuerpo. Se puede imaginar al corazón como un cono que yace de lado. El vértice o punta ápex se dirige hacia delante abajo y a la izquierda la base ancha se dirige hacia atrás, arriba y a la derecha¹⁹.

Además de la base y el ápex, el corazón tiene diferentes caras y bordes (márgenes). La cara anterior se ubica detrás del esternón y las costillas. La cara inferior es la que se ubica entre el vértice y el borde derecho y descansa principalmente sobre el diafragma. El borde derecho mira hacia el pulmón derecho y se extiende desde la cara inferior hasta la base. El borde izquierdo también llamado borde pulmonar mira hacia el pulmón izquierdo y se extiende desde la base al ápice (Figura 2).¹⁹

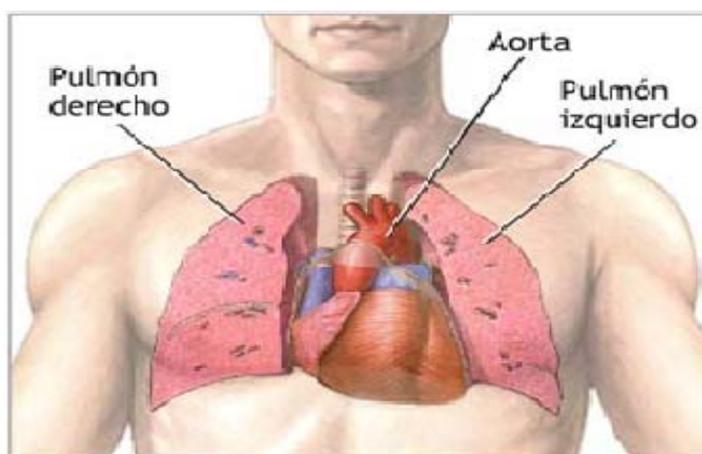


Figura 2. Esquema que muestra la localización anatómica del corazón.²²

2.2.2 MORFOLOGÍA CARDIACA

El corazón se divide en cuatro cavidades, dos superiores llamados atrios o aurículas y dos inferiores denominados ventrículos. En conjunto son una especie de bombas que impulsan la sangre a todo el cuerpo. El sistema circulatorio está formado por dos circuitos, el circuito menor que se encarga de llevar la sangre desde el ventrículo derecho por las arterias pulmonares hasta los pulmones y de ahí la sangre regresa al corazón por las venas pulmonares a la aurícula izquierda y el circuito mayor en donde la sangre sale de ventrículo izquierdo por la arteria aorta recorre todo el organismo y retorna a la aurícula derecha por la venas cavas. La aurícula y el ventrículo derechos forman lo que clásicamente se denomina el corazón derecho. Recibe la sangre que proviene de todo el cuerpo la cual es pobre en oxígeno, presentando altas cantidades de carboxihemoglobina. Debido a que la resistencia de la circulación pulmonar es menor que la sistémica, la fuerza que el ventrículo derecho debe realizar es menor, razón por la cual, el grosor del miocardio es considerablemente menor al del ventrículo izquierdo. La aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo forman el llamado corazón izquierdo. Recibe la sangre de la circulación pulmonar, la que contiene altas cantidades de oxihemoglobina. La comunicación que hay entre cada uno de estas cavidades cardiacas se puede dar gracias a las válvulas, que son¹⁹: (fig. 3)

La válvula tricúspide .- Controla el flujo sanguíneo entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho.¹⁹

La válvula semilunar pulmonar controla el flujo sanguíneo del ventrículo derecho a las arterias pulmonares.¹⁹

La válvula mitral permite que la sangre rica en oxígeno proveniente de los pulmones pase de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.¹⁹

La válvula semilunar aórtica permite que la sangre rica en oxígeno pase del ventrículo izquierdo a la aorta, la arteria más grande del cuerpo, la que distribuye la sangre al resto del organismo.¹⁹

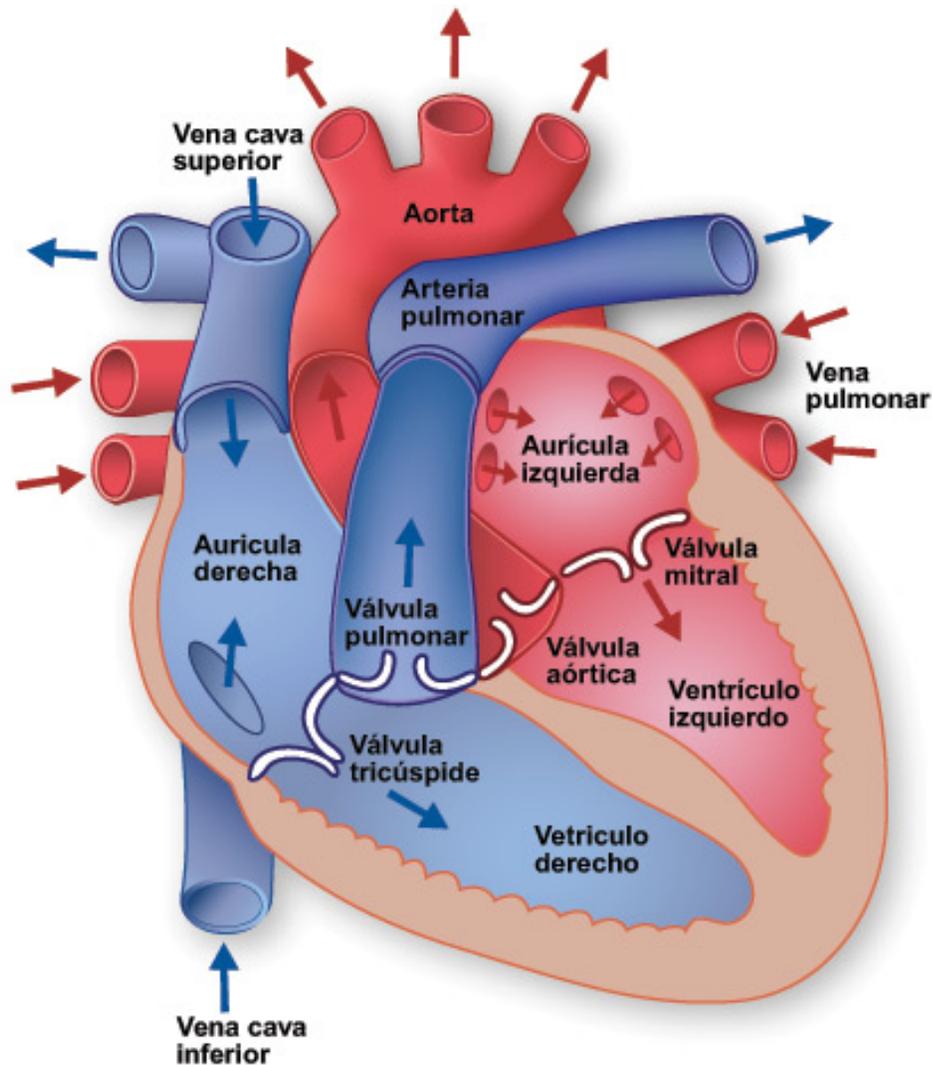


Figura 3. Esquema que muestra la dirección que sigue la sangre dentro del corazón, así como los principales vasos sanguíneos y las válvulas cardíacas.²³

El tejido que separa el corazón derecho del izquierdo se denomina septo o tabique. Funcionalmente, se divide en dos partes no separadas: la superior o *tabique interauricular*, y la inferior o tabique interventricular. Este último es especialmente importante, ya que además de formar parte del esqueleto cardíaco (que le brinda soporte a las masas musculares), por él discurren los miocardiocitos conductores (fascículo de His), que permiten llevar el impulso eléctrico a las masas musculares ventriculares.¹⁶

2.3 HISTOLOGÍA CARDIACA

El corazón está formado por tres capas o estratos:

- 1.- La capa interna o Endocardio
- 2.- La capa media o Miocardio
- 3.- La capa externa o Epicardio

2.3.1 ENDOCARDIO

Es un análogo de la túnica íntima de los vasos sanguíneos y está integrado por varias capas: El endotelio (con su respectiva membrana basal) que se continúa con el de los vasos sanguíneos que conectan con el corazón.⁴

Bajo el endotelio se encuentra la capa subendotelial integrada por tejido conectivo fibroelástico y la capa subendocardica de tejido conectivo laxo que une el endocardio al miocardio. La capa subendocardica contiene vasos sanguíneos, nervios y ramas del sistema intrínseco de conducción de impulsos nerviosos cardiacos (fibrocélulas de Purkinje)Foto 1.⁴

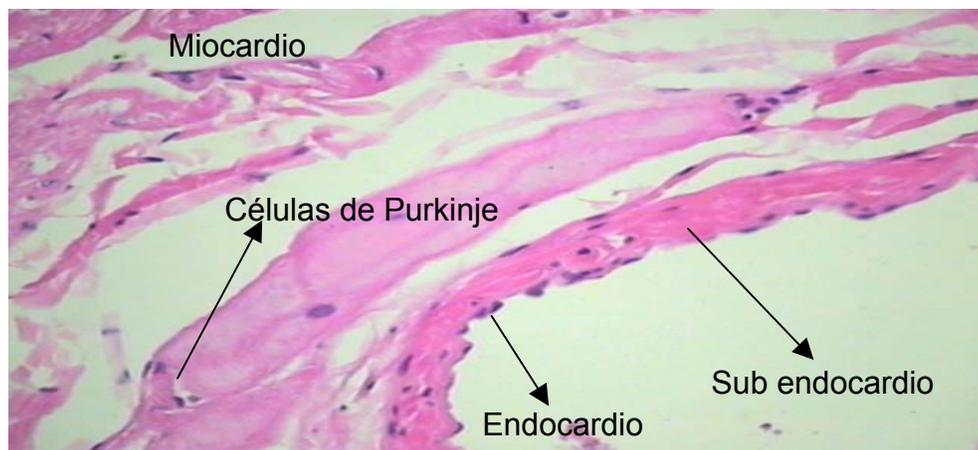


Foto 1. Corte histológico de endocardio 400 x tinción HE en donde se aprecian las capas que lo integran .

2.3.2 MIOCARDIO

Es tejido muscular estriado cardiaco involuntario que integra el mayor volumen del corazón es el responsable de la acción de bombeo. A pesar de que estructuralmente es similar al músculo esquelético, el músculo cardiaco funcionalmente es similar al músculo liso involuntario. ²⁰

El músculo estriado cardiaco no se limita únicamente al corazón, ya que está presente de manera mínima en las paredes de las venas pulmonar y cava superior en la zona en donde contactan directamente con el corazón. ²⁰

En forma característica los miocitos cardiacos están unidos en sus extremos terminales por complejos de unión denominados discos intercalares (bandas brillantes de Ebner) que corresponden a complejos de unión integrados por tres tipos diferentes de uniones celulares (desmosomas, interdigitaciones y uniones de tipo nexos). ²⁰

El miocardio correspondería a la túnica media en el caso de los vasos sanguíneos, aunque la disposición de las fibras musculares en los ventrículos es en dos capas, una superficial y otra más profunda. La fibras superficiales siguen un trayecto espiral y las profundas trayecto circular alrededor de cada ventrículo ²⁰ (Foto 2).

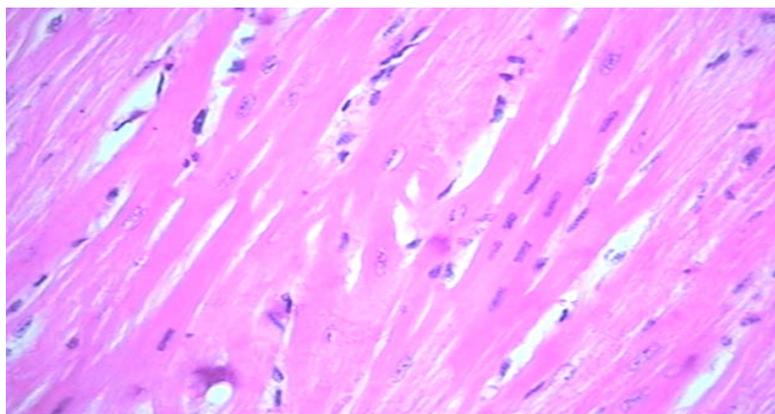


Foto 2. Corte histológico de Miocardio 400x tinción HE se aprecia la estructura normal del músculo cardiaco.

2.3.3 PERICARDIO

Es la membrana que rodea y protege al corazón, lo mantiene en posición en el mediastino y, a la vez le otorga suficiente libertad de movimiento para contracciones rápidas y vigorosas. Se divide en dos partes principales: el pericardio seroso y el pericardio fibroso (Foto 3).²⁰

El pericardio fibroso es superficial y está compuesto por tejido conectivo colágeno compacto irregular, es poco elástico y resistente. Sus bordes libres se fusionan con el tejido conectivo de los vasos sanguíneos que entran y salen del corazón. El pericardio fibroso evita el estiramiento excesivo del corazón, provee protección y lo mantiene en el mediastino.²⁰

El pericardio seroso es profundo, más delgado y delicado, forma una doble capa alrededor del corazón. La capa parietal del pericardio seroso se fusiona al pericardio fibroso. La capa visceral interna también es denominada epicardio y se adhiere fuertemente a la superficie externa del corazón. Entre las capas visceral y parietal del pericardio seroso existe un pequeño espacio denominado cavidad pericárdica en el se encuentra una película delgada de líquido seroso que corresponde a una secreción lubricante producida por las células pericardicas se le denomina líquido pericárdico y disminuye la fricción del pericardio seroso cuando el corazón late.²⁰

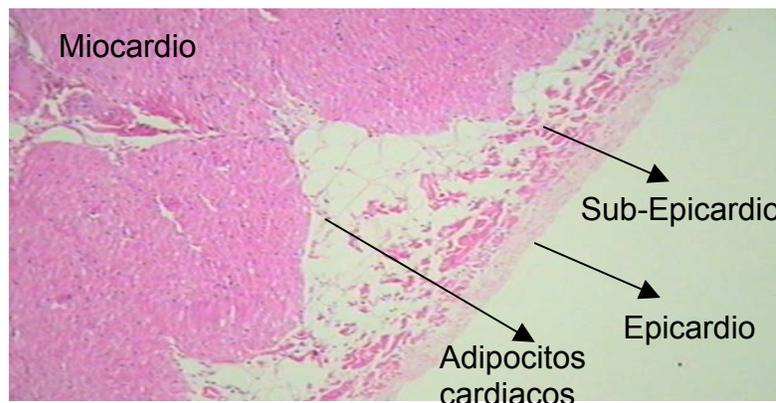


Foto 3. Corte histológico de Pericardio 400x tinción HE .en donde se señalan las partes que lo integran.

2.4 FISIOLÓGÍA CARDIACA

La estimulación del corazón está coordinada por el sistema nervioso autónomo, integrado a su vez por el sistema nervioso simpático y parasimpático que aumenta y reduce el ritmo y la fuerza de contracción cardíaca respectivamente. La existencia de la actividad cardíaca eléctrica intrínseca y rítmica permite que el corazón pueda latir toda la vida. La fuente de esta actividad eléctrica es una red de fibras musculares cardíacas especializadas autoexcitables (nodo sino—auricular SA y atrio-ventricular AV), Estas fibras generan potenciales de acción en forma espontánea y repetitiva que disparan las contracciones cardíacas.⁷

Las fibras nodales tienen dos funciones importantes:

1.- Actúan como marcapasos, determinando la frecuencia de la excitación eléctrica que controlan el ritmo de la contracción cardíaca.⁷

2.- Forman el sistema de conducción intrínseco cardíaco, una red de fibras musculares cardíacas especializadas, (miocardiocitos conducentes o fibrocélulas de Purkinje) que proveen las estructuras de conducción para que cada ciclo de excitación progrese a través del corazón. Los potenciales de acción cardíacos se propagan a lo largo del sistema de conducción de la siguiente manera:

La excitación cardíaca comienza en el nodo SA localizado en la aurícula derecha justo debajo del orificio de desembocadura de la vena cava superior. Las células del nodo SA no tienen un potencial de reposo estable, en lugar de ello, se despolarizan en forma continua y alcanzan espontáneamente un potencial umbral. La despolarización espontánea es un potencial marcapasos, que a su vez desencadena un potencial de acción. Cada potencial de acción del nodo SA se propaga a través de ambas aurículas, a través de las uniones en hendidura (gap) presentes en los discos intercalares de las fibras musculares auriculares. Sometiéndose al potencial de acción, las aurículas se contraen.⁷

Mediante la conducción a lo largo de las fibras musculares auriculares, el potencial de acción llega al nodo AV localizado en el tabique intraauricular, justo delante del orificio de desembocadura del seno contrario. Desde el nodo AV el potencial de acción se continúa hacia el fascículo auriculoventricular o haz de His. Este es el único sitio por donde los potenciales de acción se pueden propagar desde las aurículas al vértice cardiaco, debido a que éstas fibras están ubicadas en el centro del tabique interventricular, mismo que le sirve de aislante eléctrico. Luego de propagarse a lo largo del haz de His, el potencial de acción recorre las ramas derecha e izquierda, las que en su parte terminal, emergen del tabique intraventricular contactando con el músculo que integra al vértice cardiaco. Finalmente, ramificaciones de las anchas fibras de Purkinge o ramas subendocardicas conducen rápidamente el potencial de acción desde el vértice cardiaco hacia el resto del miocardio ventricular. A consecuencia de esto, los ventrículos se contraen, impulsando la sangre a través de la válvula semilunar aortica, hacia la arteria aorta. Las fibras del nodo SA iniciarán por su cuenta un potencial de acción cada 0.6 segundos, o 100 veces por minuto, esta frecuencia es mayor que la del resto de las fibras por lo que todo el resto de las fibras cardiacas se someten a éstos impulsos actuando éste nodo, como el principal marcapasos. ⁷

2.4.1 CICLO CARDIACO

Cada latido del corazón lleva consigo una secuencia de eventos que en conjunto forman el ciclo cardíaco, constando principalmente de tres etapas: sístole atrial, sístole ventricular y diástole. El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación aproximadamente 72 veces por minuto, es decir el ciclo cardíaco dura unos 0,8 segundos. Para que exista paso de sangre de una cavidad a otra del corazón, la presión de la cavidad impulsora ha de ser siempre mayor que la de la cavidad receptora. ⁸

Durante la sístole auricular, las aurículas se contraen y proyectan la sangre hacia los ventrículos, si bien este paso de sangre es esencialmente pasivo, por lo que la contracción auricular participa poco en condiciones de reposo, sí que cobra importancia durante el ejercicio físico. Una vez que la sangre ha sido expulsada de las aurículas, las válvulas atrioventriculares entre las aurículas y los ventrículos se cierran. Esto evita el reflujo de sangre hacia las aurículas. El cierre de estas válvulas produce el sonido familiar del latido del corazón. Dura aproximadamente 0,1 s. En este momento el volumen ventricular es máximo, denominándose volumen de fin de diástole o telediastólico.⁸ (fig. 4)

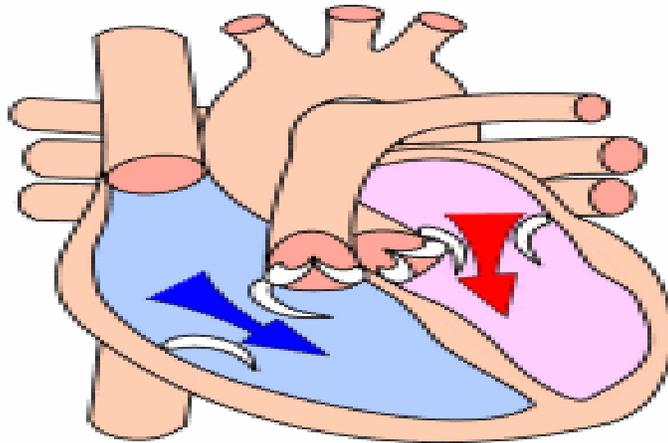


Figura 4. Muestra la dirección por donde se lleva a cabo la sístole auricular²⁴

La sístole ventricular implica la contracción de los ventrículos expulsando la sangre hacia el aparato circulatorio. En esta fase se contrae primeramente la pared del ventrículo sin que haya paso de sangre porque hay que vencer la elevada presión de la aorta o de la arteria pulmonar; cuando esto se produzca tendrá lugar la eyección, la cual ocurre en dos fases, una rápida y otra lenta. Una vez que la sangre es expulsada, las dos válvulas sigmoideas, la válvula pulmonar en la derecha y la válvula aórtica en la izquierda, se cierran. Dura aprox. 0,3 s. Hay que decir que los ventrículos nunca se vacían del todo, quedando siempre sangre que forma el volumen de fin de sístole o telesistólico.⁸ (fig. 5)

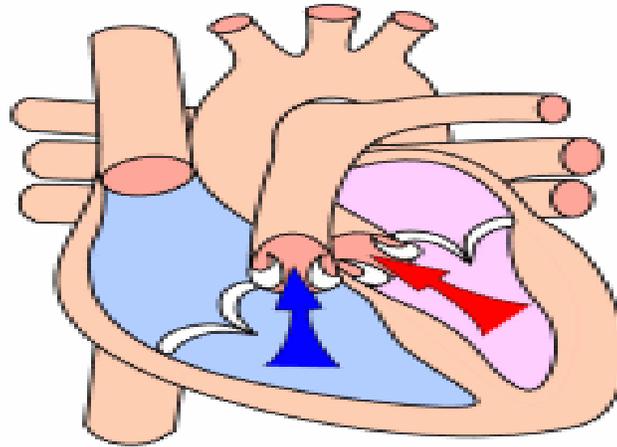


Figura 5. Muestra la dirección por donde se lleva a cabo la sístole ventricular²⁴

Por último la diástole es la relajación de todas las partes del corazón para permitir la llegada de nueva sangre. Dura aprox. 0,4 s.

En el proceso se pueden escuchar dos ruidos:

Primer ruido cardíaco: cierre de válvulas tricúspide y mitral.

Segundo ruido cardíaco: cierre de válvulas sigmoideas (válvulas pulmonar y aórtica).

Ambos ruidos se producen debido al cierre súbito de las válvulas, sin embargo no es el cierre lo que produce el ruido, sino la reverberación de la sangre adyacente y la vibración de las paredes del corazón y vasos cercanos. La propagación de esta vibración da como resultado la capacidad para auscultar dichos ruidos.⁸

Este movimiento se produce unas 70 a 80 veces por minuto.

La expulsión rítmica de la sangre provoca el pulso que se puede palpar en las arterias radiales, carótidas, femorales, etc.

Si se observa el tiempo de contracción y de relajación se verá que los atrios están en reposo aprox. 0,7 s y los ventrículos unos 0,5 s. Eso quiere decir que el corazón pasa más tiempo en reposo que en trabajo.⁸

En la fisiología del corazón, cabe destacar, que sus células se despolarizan por sí mismas dando lugar a un potencial de acción, que resulta en una contracción del músculo cardíaco. Por otra parte, las células del músculo cardíaco se “comunican” de manera que el potencial de acción se propaga por todas ellas, de tal manera que ocurre la contracción del corazón. El músculo del corazón jamás se tetaniza. El nodo sinusal tiene actividad marcapasos, esto significa que genera ondas lentas en el resto del tejido sinusal.⁸

2.5 ANATOMIA DE LA ARTERIA AORTA

La arteria aorta es la principal arteria del cuerpo humano, da origen a casi todas las arterias del sistema circulatorio excepto las arterias pulmonares, que nacen en el ventrículo derecho del corazón. La aorta se compone de varias partes (fig. 6) Aorta ascendente, es la primera porción de aorta que abarca desde el corazón al comienzo del arco de la aorta, y en ella se originan las arterias coronarias izquierda y derecha. Presenta una dilatación en su origen denominada bulbo de la aorta, que corresponde a la visualización exterior de los senos aórticos, de los que se originan sus dos únicas ramas, la arteria coronaria izquierda y la arteria coronaria derecha. En su cara anterior y tercio medio posee una estructura de tejido conectivo y adiposo que la rodea de forma oblicua, conocida como praeputium aortae. Arco aórtico o cayado aórtico, su porción central o proximal en forma de u invertida da origen al tronco braquiocefálico, la carótida común izquierda y la subclavia izquierda. En el punto medio de este arco o cayado la aorta pasa desde el mediastino anterior al posterior que se encuentra al nivel T4, o de la cuarta vértebra torácica.¹⁹

Aorta descendente: es la sección que va desde el arco aórtico hasta el lugar donde se divide en las arterias ilíacas comunes.

Aorta torácica: se denomina así a la mitad de la aorta descendente que está sobre el diafragma.

Aorta abdominal: recibe este nombre la mitad de la aorta descendente que abarca desde el diafragma hasta la bifurcación de la misma.

La arteria aorta también está compuesta por varias ramificaciones como son:

Ramas de la porción ascendente: arterias coronarias

Ramas del cayado: tronco braquiocefálico, carótida primitiva izquierda y arteria subclavia izquierda.¹⁹

Ramas de la porción descendente torácica: arterias bronquiales, arterias esofágicas, arterias medias, arterias mediastínicas posteriores y arterias intercostales aórticas.

Ramas de la porción descendente abdominal: ramas parietales: arteria diafragmática inferior y arterias lumbares; ramas viscerales: tronco celíaco, arteria mesentérica superior, arteria capsular medial, arteria renal, arteria genital (uteroovárica/espermática), y arteria mesentérica inferior.¹⁹

Ramas terminales: arteria sacra media, arterias ilíacas primitivas derecha e izquierda.¹⁹

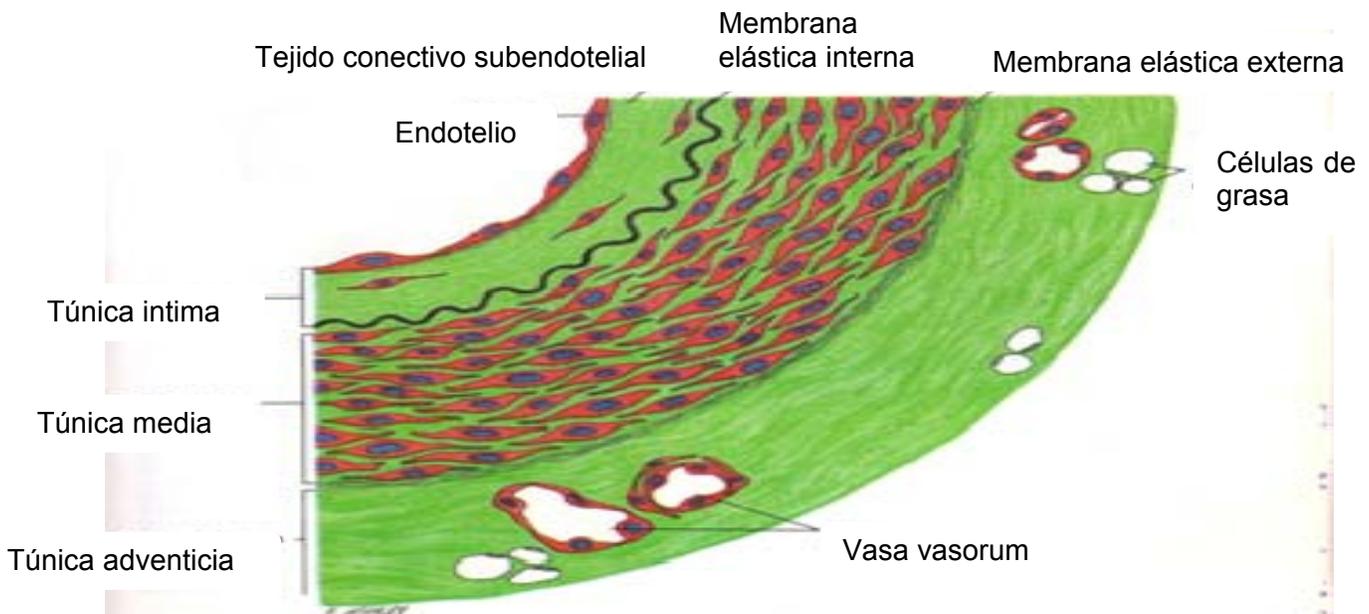


Figura 6. Ilustración de la pared de arteria aorta señalando las capas que la componen desde la luz hasta la túnica más externa (Adventicia).⁴

2.6 FISILOGIA DE LA ARTERIA AORTA

La función de la aorta es transportar y distribuir sangre rica en oxígeno a todas esas arterias. Nace directamente de la base del ventrículo izquierdo del corazón y, formando un arco llamado arco aórtico, desciende hacia el abdomen donde, a la altura de la IV vértebra lumbar, se bifurca en dos arterias, las ilíacas comunes, o primitivas, que irrigan la pelvis y el miembro inferior, y la arteria sacra media, que se dirige a parte del recto (fig. 7).¹²

La aorta es una arteria elástica y, como tal, es muy flexible y extensible. Cuando el ventrículo izquierdo del corazón se contrae en la sístole inyectando sangre a la aorta, esta se expande. Este estiramiento confiere la energía potencial que ayudará a mantener la presión sanguínea durante la diástole, momento durante el cual la aorta se acorta de forma gradual.¹²

La entrada de la sangre a las arterias hace que las paredes de las mismas se distiendan, y que se eleve la presión a unos 120 mmHg. Después al final de la sístole, una vez que el ventrículo izquierdo deja de vaciar sangre y cierra la válvula aórtica el retroceso elástico de las arterias mantiene una presión elevada en las arterias incluso hasta la diástole.¹²

Una vez cerrada la válvula aórtica. La presión en la aorta cae lentamente a lo largo de toda la diástole debido, a que la sangre almacenada en las arterias elásticas distendidas fluyen de forma continua a través de los vasos periféricos hacia las venas. Antes de que el ventrículo vuelva a contraerse la presión aórtica cae aproximadamente a 80 mmHg o presión diastólica, lo que supone dos tercios de la presión máxima de 120 mmHg o presión sistólica, que existe en la aorta durante la contracción ventricular.¹²

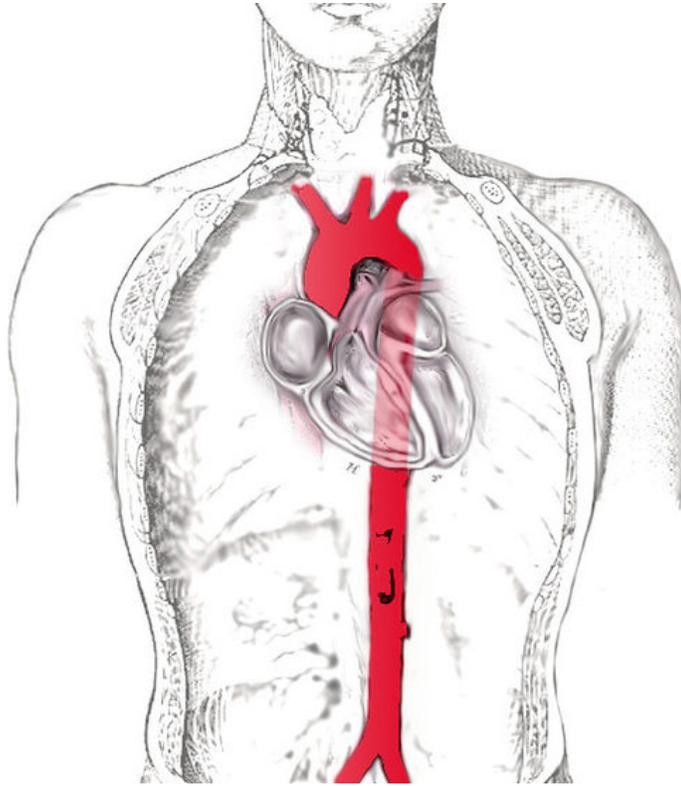


Figura 7. Esquema que ilustra la arteria aorta desde su nacimiento en el corazón hasta su bifurcación en la región abdominal.²⁶

2.7 HISTOLOGIA DE LA AORTA

La pared de la aorta así como de la mayoría de vasos sanguíneos está formada por tres túnicas concéntricas (Foto 4) :La envoltura mas interna, la túnica intima, consta de un revestimiento endotelial interno, su lámina basal subyacente, una capa subendotelial de tejido conectivo fibroelastico delicado y una banda externa de fibras elásticas, la membrana elástica interna que falta en muchos vasos de menor calibre. La envoltura media o túnica media, consta principalmente de células musculares lisas dispuestas en forma circular esparcidas entre las células musculares hay cantidades variables de fibras colagenas, elásticas y de proteoglucanos. La envoltura más externa la túnica adventicia está formada sobre todo por el tejido conectivo fibroelástico en el que la mayor parte de las fibras colagenas corren paralelas al eje mayor del vaso. En la parte cercana a la túnica media puede haber una concentración bien definida de fibras elásticas que

forman la membrana elástica externa. Hacia afuera la túnica adventicia se mezcla con el tejido conectivo que envuelve al órgano, a través del cual está pasando el vaso. En el caso de la aorta como es un vaso con mayor calibre hay vasos más pequeños (vasa vasorum) que se encuentran en la adventicia proporcionan a esta y a la media sustancias nutritivas, ya que las tunicas son demasiado gruesas para ser nutridas por difusión a través de la luz.²⁰

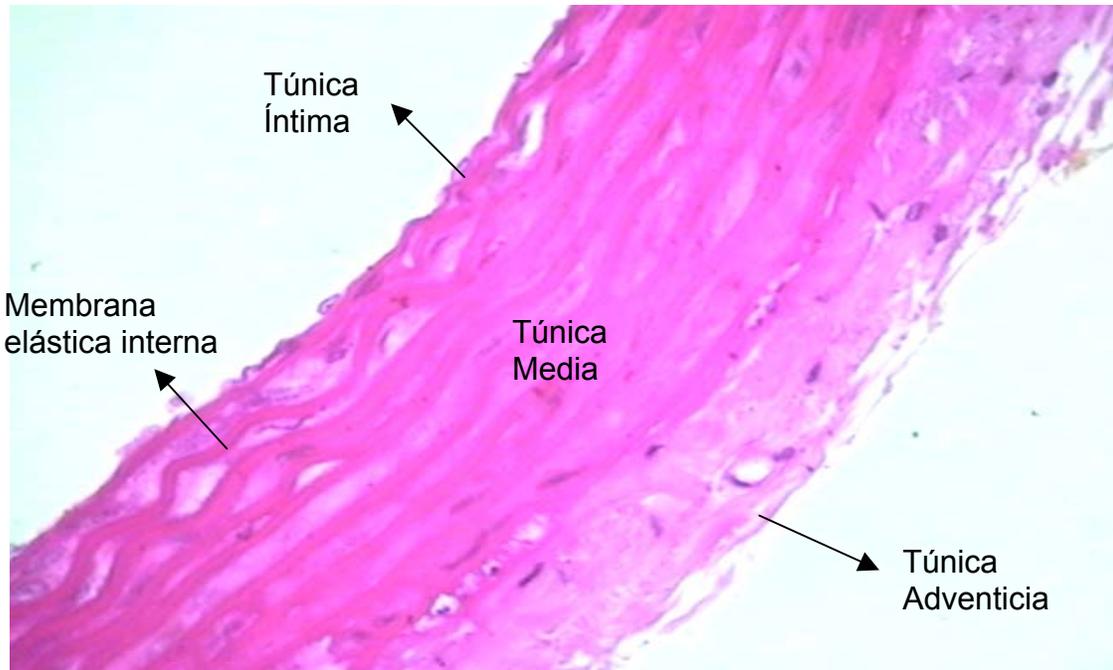


Foto 4.- Se aprecia un corte histológico de una arteria aorta abdominal con las partes en que está conformada a un aumento de 400x.

2.8 PATOLOGIAS

2.8.1 PERICARDITIS^{13,11,18}

Se denomina pericarditis a la inflamación del pericardio (foto 5). La variedad más frecuente es la pericarditis aguda, que comienza bruscamente y en la mayoría de los casos, no tiene causa conocida y se le denomina pericarditis idiopática, aunque en algunas ocasiones puede relacionarse con enfermedades virales, generalmente por ecovirus o virus coxsackie y, con menor asiduidad es originada por influenza o infección por VIH.⁴

Como resultado de la irritación del pericardio se produce un dolor torácico que se extiende hasta el hombro y miembro superior izquierdo y se genera el frote pericardico que se llega escuchar como un sonido crujiente en la exploración con el estetoscopio.¹⁸

La pericarditis aguda habitualmente dura una semana y se trata con fármacos que disminuyen el dolor y la inflamación. La pericarditis crónica comienza gradualmente y su duración es prolongada. Se presenta por una acumulación de liquido pericardico entre sus dos cavidades el pericardio seroso y el fibroso y el tratamiento consiste en drenar la cavidad pericardica con una aguja que se introduce en esta cavidad.¹⁸

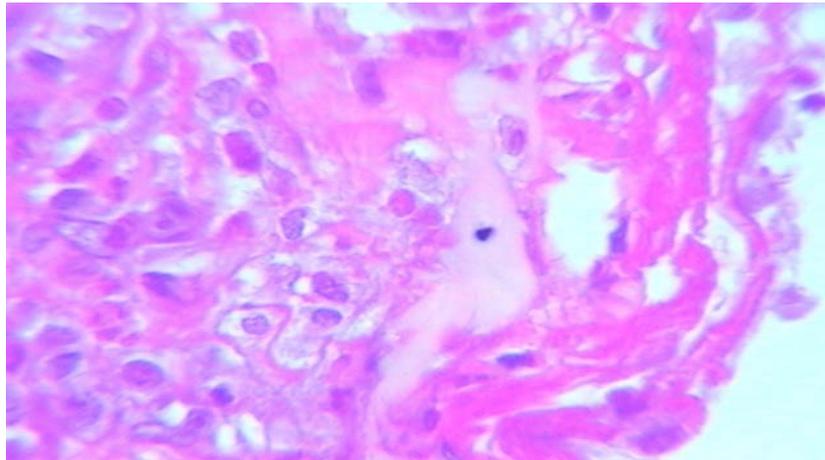


Foto 5.- Corte histológico de la capa externa del corazón, presentando una severa pericarditis (inflamación del pericardio), en la mayor parte del tejido se observa una gran cantidad de células inflamatorias y edema. Tinción H E, 1000 X

2.8.2 ENDOCARDITIS

Es la inflamación del endocardio y por lo general compromete a las válvulas cardiacas (Foto 6). En la gran mayoría de los casos se debe a bacterias (Endocarditis bacteriana). Los signos y síntomas más frecuentes de la endocarditis bacteriana son fiebres, soplos cardiacos, ritmo cardiaco irregular, fatiga, pérdida de apetito, sudores nocturnos y escalofríos. El tratamiento se realiza con antibióticos por vía intravenosa.¹³

NOTA: En algunos casos la manipulación del tejido cardíaco durante su extracción para realizar cortes histológicos puede provocar endocarditis observable al microscopio óptico.

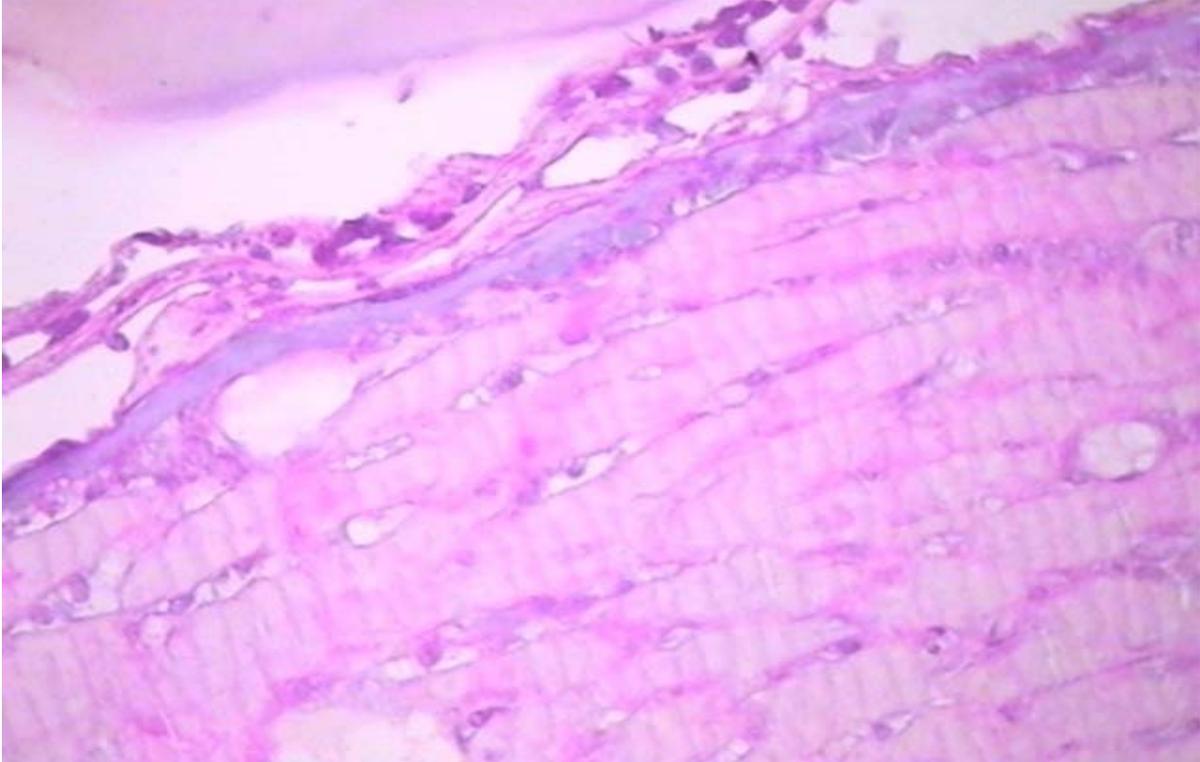


Foto 6.- Corte histológico de la capa interna del corazón en la que se aprecia una endocarditis moderada. (inflamación del endocardio). Tinción H E 400X.

2..8.3 MIOCARDITIS

Es una inflamación del miocardio que es producida generalmente como consecuencia de infecciones virales, fiebre reumática exposición a radiaciones o a determinadas sustancias químicas y medicamentos (foto 7).La miocarditis cursa en la mayoría de las ocasiones asintomática. Sin embargo si estos aparecen, puede producir fiebre, fatiga, dolor torácico inespecífico ritmo cardíaco elevado o irregular, artralgias y falta de aliento. Generalmente la miocarditis es un cuadro leve y se produce en dos semanas. Los casos graves pueden llegar a la insuficiencia cardíaca y a la muerte. El tratamiento consiste en evitar ejercicios vigorosos, una

dieta hiposódica, monitorización electrocardiográfica, AINES, diuréticos y / o inotropos.¹¹

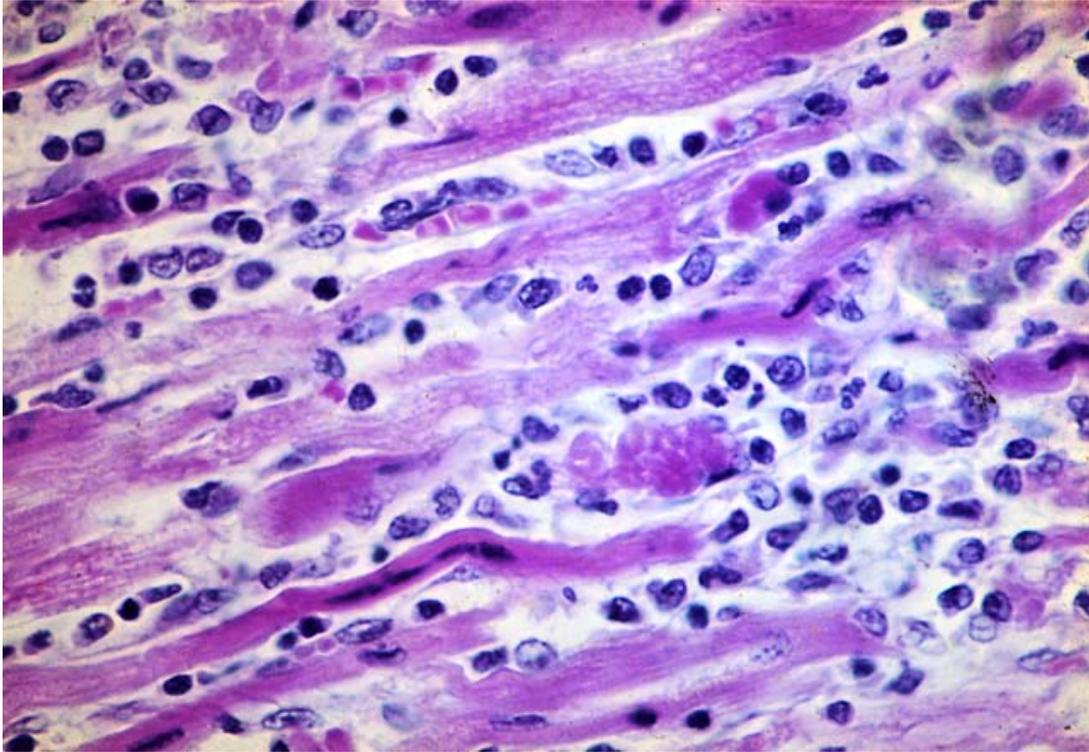


Foto 7. Corte histológico a nivel de miocardio en el que se aprecia un proceso inflamatorio severo (Miocarditis) con presencia de macrófagos, linfocitos, neutrofilos. También se aprecia desnaturalización, ondulación y desconexión de los miocitos cardiacos. Y proliferación de tejido conectivo. Tinción HE, 400x.

2.8.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL^{7,10}

Es el incremento de la presión arterial por encima de las cifras consideradas como normales, estas cifras se miden en mmHg.

Es la afección mas frecuente del corazón y los vasos sanguíneos y principal causa de insuficiencia cardiaca, enfermedad renal y accidente cerebrovascular.

En Mayo del 2003 el Joint National Committee on Prevention Evaluation and treatment of High Blood Pressure publico nuevas pautas para la Hipertensión arterial debido a que los estudios clínicos relacionaron valores de presión arterial

que eran considerados bastante bajos, con incremento de riesgo cardiovascular. Los nuevos lineamientos son:

Tabla donde se observan los nuevos lineamientos para la clasificación de la hipertensión arterial.⁷

Presión arterial	Cifras de presión sistólica	Cifras de presión diastólica
Normal	Menor a 120	Menor a 80
Pre hipertensión	120 a 139	80 a 89
Hipertensión arterial estadio 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensión arterial estadio 2	Mayor a 160	Mayor a 100

2.8.4.1 TIPOS DE PRESION ARTERIAL ⁷

Existen dos tipos de hipertensión. Más del 90% de los casos no tiene una causa única ni conocida y por eso se denomina hipertensión arterial esencial, primaria o idiopática. Es la que padece la gran mayoría de los pacientes. En un pequeño grupo, puede identificarse una causa, a veces tratable, responsable del aumento de las cifras de presión arterial, se trata de la hipertensión arterial secundaria, que tienen diferentes causas como la hipertensión de origen nefrogénico, renovascular, endocrina, por embarazo, por policitemia, coartación aórtica y estere agudo como se muestra en la siguiente tabla.⁷

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ²⁷

ESENCIAL

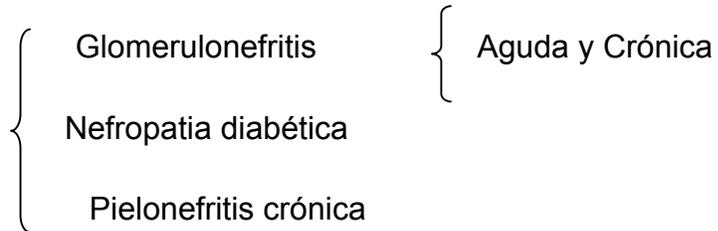
Aumento de volumen

Aumento de resistencia

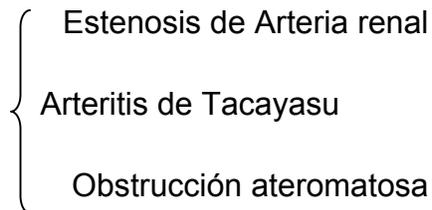
Aumento de gasto cardiaco

SECUNDARIA

NEFROGENICA



RENOVASCULAR



Hipercortisolismo

Deficiencia de 11- B -hidroxilasa

Síndrome de Cushing

ENDOCRINA

Feocromocitoma

Aldosteronismo primario

Anticonceptivos

Hipertensión en el

Embarazo

{ Toxemia

{ Preclampsia
{ Eclampsia

POLICITEMIA

COARTACION AÓRTICA

ESTRÉS AGUDO

{ Quemaduras
{ Pos - operatorio

2.8.4.2 CAUSAS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se desconoce el mecanismo de la hipertensión arterial más frecuente, denominada "hipertensión esencial", "primaria" o "idiopática". En la hipertensión esencial no se han descrito todavía las causas específicas, aunque se ha relacionado con una serie de factores que suelen estar presentes en la mayoría de las personas que la sufren. Entre ellos se encuentran algunos que son poco o nada modificables tales como: herencia, sexo, edad y raza, y otros que pueden ser modificados dependiendo de los hábitos, el ambiente y las costumbres de las personas entre los que se pueden mencionar: obesidad, sensibilidad al sodio, consumo excesivo de alcohol, uso de anticonceptivos orales y un estilo de vida muy sedentario.¹⁰

- **Herencia:** cuando se transmite de padres a hijos se hereda una tendencia o predisposición a desarrollar cifras elevadas de tensión arterial. Se desconoce su mecanismo exacto, pero estudios recientes demuestran que cuando una persona tiene uno o ambos progenitores hipertensos, las posibilidades de desarrollar hipertensión son el doble que las de otras personas con ambos padres sin problemas de hipertensión.¹⁰
- **Sexo:** Los hombres tienen más predisposición a desarrollar hipertensión arterial que las mujeres. Sin embargo cuando las mujeres alcanzan la menopausia la frecuencia en ambos sexos se iguala. Esto es así porque la naturaleza ha dotado a la mujer con unas hormonas protectoras mientras se encuentra en edad fértil, los estrógenos, y por ello tienen menos riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en las mujeres existe un mayor riesgo cuando toman píldoras anticonceptivas.¹⁰
- **Edad y raza:** La edad es otro factor, no modificable, que va a influir sobre las cifras de presión arterial, de manera que tanto la presión arterial sistólica o máxima como la diastólica o mínima aumentan con los años y lógicamente se encuentra un mayor número de hipertensos a medida que aumenta la edad. En cuanto a la raza, los individuos de raza negra tienen el doble de posibilidades de desarrollar hipertensión que los de raza blanca, además de tener un peor pronóstico.¹⁰

- **Sobrepeso:** los individuos con sobrepeso están más expuestos a tener más alta la presión arterial que un individuo con peso normal. A medida que se aumenta de peso se eleva la tensión arterial y esto es mucho más evidente en los individuos menores de 40 años. La frecuencia de la hipertensión arterial entre los obesos, independientemente de la edad, es entre dos y tres veces superior a la de los individuos con un peso normal. No se sabe con claridad si es la obesidad es por sí misma, la causa de la hipertensión, o si hay un factor asociado que aumente la presión en personas con sobrepeso, aunque las últimas investigaciones apuntan a que a la obesidad se asocian otra serie de alteraciones como la hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia que serían en parte responsables del aumento de presión arterial. También es cierto, que la reducción de peso hace que desaparezcan estas alteraciones. ¹⁰

2.8.4.3 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El tratamiento de la hipertensión arterial se base en los siguientes puntos:

1. Dieta
2. Ejercicio
3. Tratamiento con medicamentos.

DIETA

Restricción de sal y reducción de peso:

La sal excesiva en la dieta causa retención de líquidos y aumento de la presión arterial. Para disminuir la presión arterial, el primer paso es disminuir la ingesta de sal total (incluida la contenida en el pan, los caldos concentrados, los alimentos preparados, etc.) hasta una cantidad menor de una cucharadita al día. ¹⁰

Las necesidades diarias de sal están en torno a medio gramo al día (media cucharadita), pero en una dieta occidental normal se consume ocho veces dicha

cantidad, no sólo en sal de salero, sino también en comida chatarra, quesos, embutidos, condimentos, sopas prefabricadas.¹⁴

El sodio no está sólo en la sal, sino también en el glutamato monosódico, la levadura, etc, por lo que hay que leer las etiquetas de los productos envasados al hacer una dieta hiposódica estricta.¹⁴

Puede mejorar la presión arterial el comer más frutas y verduras que contienen potasio, y por ello favorecen esta reducción.¹⁴

Por otra parte, el exceso de peso demanda un mayor trabajo cardíaco. Una de las principales razones por las que la obesidad está asociada en gran medida a la hipertensión arterial es debida a que los obesos tienen un aumento de la insulina que a través de un menor flujo de la circulación renal produce una retención de sales (Sodio). Una dieta baja en calorías (1200 cal) con escaso aporte de grasas puede producir por cada 10 Kg de disminución de peso una disminución de 10 mm Hg. En algunas personas basta disminuir de peso para controlar la presión arterial.¹⁴

Otros factores dietéticos son:

El tabaco y las bebidas con cafeína tienen un efecto de corta duración en el aumento de la presión arterial, pero no existe evidencia clara de que su uso habitual pueda contribuir a una hipertensión arterial mantenida. Sin embargo, el uso de tabaco puede acelerar el proceso de aterosclerosis en gente con hipertensión arterial. Asimismo, el abuso habitual de alcohol puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de hipertensión arterial.¹⁴

También se debe tener en cuenta que ciertos medicamentos aumentan la resistencia vascular, entre ellos están los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los anticonceptivos, los simpático miméticos y los esteroides.¹⁴

EJERCICIO

Un programa de ejercicio aeróbico ayuda a fortalecer al corazón, a bajar de peso y a controlar la presión arterial. No se sabe el mecanismo exacto por el que ayuda a bajar la presión arterial. Se debe realizar un ejercicio adecuado a cada edad y a cada persona, por ello la realización de media hora de carrera suave 2 ó 3 días por semana es suficiente para la mayoría de las personas.¹⁵

TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS

Existen muchos medicamentos diferentes que se pueden utilizar para tratar la presión arterial alta, como los siguientes:¹⁵

- Bloqueadores alfa
- IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina)
- Antagonista de los Receptores de Angiotensina (ARA)
- Betabloqueadores
- Bloqueadores de los canales del calcio
- Alfa-agonistas centrales
- Diuréticos
- Inhibidores de renina, incluyendo Aliskiren (Tekturna)
- Vasodilatadores

2.8.5 INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Es causado por una obstrucción completa del flujo sanguíneo en una arteria coronaria y es comúnmente conocido como ataque cardíaco. Infarto significa muerte de una área de tejido, producida por la interrupción del flujo sanguíneo, lo cual produce hipoxia y como consecuencia necrosis de tejido (foto 8).¹³

Debido a que el tejido cardíaco contiguo a la obstrucción se muere y es remplazado por tejido cicatrizal no contráctil el musculo cardíaco pierde parte de su fuerza. Dependiendo del tamaño y localización del área infartada el infarto puede alterar el sistema de conducción cardíaca y causar muerte súbita por fibrilación ventricular.¹³

Algunas formas de diagnosticarlo es a través de la historia clínica, electrocardiogramas, marcadores séricos como mioglobina, troponina, Creatincinasa fracion – MB (CK-MB), y Lactato Deshidrogenasa (LDH). Para el tratamiento incluye agentes trombolíticos o la realización de una angioplastia coronaria o un bypass coronario.¹³

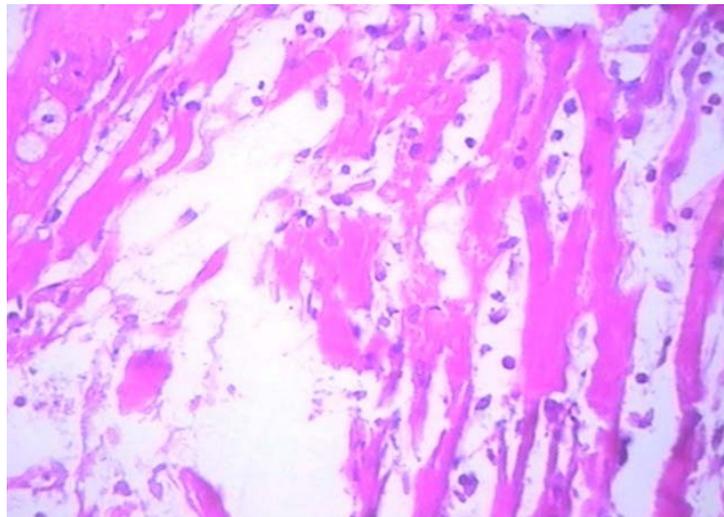


Foto 8.- Corte histológico de corazón a nivel de miocardio correspondiente a una zona de infarto. Se aprecia disminución en el volumen de los miocitos cardiacos así como desconexión y ondulación de las fibras. El tejido conectivo está substituyendo al tejido muscular. Tinción H E 1000X

3.0 HIPÓTESIS

Se sabe que los compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM 345, han mostrado efectos antiarritmicos, vasodilatadores, antihipertensivos y cardioprotectores por lo que se espera que al realizar un análisis histológico de vaso sanguíneo y de musculo cardiaco los cambios patológicos observables por microscopia óptica sean menores.

4.0 OBJETIVO GENERAL

Realizar el análisis histológico mediante la técnica convencional de Hematoxilina – Eosina de aorta de rata Wistar, rata hipertensa inducida con sal y rata hipertensa espontanea y corazones infartados tratados con los compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM 345, para determinar los cambios histológicos dados por la hipertensión arterial y el infarto agudo al miocardio.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Adquirir la capacitación para la recolección de las muestras de aorta y músculo cardiaco, así como para su procesamiento histológico mediante la técnica de Hematoxilina- Eosina.
- 2.- Recolección de las muestras de aorta de rata Wistar, rata hipertensa inducida con sal y rata hipertensa espontánea y musculo cardiaco de ratas Wistar con infarto miocárdico tratados con los compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM345.
- 3.- Conocer el procesamiento de la muestra de aorta y músculo cardiaco utilizando la técnica convencional de Hematoxilina – Eosina.

4.- Evaluar el efecto farmacológico de los compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM345 mediante la lectura de las laminillas de aorta de rata Wistar, rata hipertensa inducida con sal, rata hipertensa espontánea y músculo cardiaco de ratas Wistar con infarto miocárdico tratados con los compuestos.

5.- Determinar los cambios histológicos presentes en cada uno de los grupos analizados mediante el uso de la observación en microscopio óptico.

6.- Medición de la túnica media de las aortas para detectar la variación en su espesor por el efecto de la hipertensión y / o de los compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM345.

5.0 MATERIAL Y MÉTODO¹

5.1 MATERIALES

Para la recolección y toma de muestras se utilizó el material siguiente:

Pinzas de disección

Frascos viales chicos color ámbar

Alcohol al 70%

Fijador Bouin activado con Ac acético glaciado

Para el procesamiento de la muestra se utilizó el material siguiente:

Alcohol al 70%

Alcohol al 80%

Alcohol al 90%

Alcohol al 96%

Alcohol absoluto

Alcohol ácido

Xileno

Agua potable

Agua destilada

Agua amoniacal

Hematoxilina de Harris

Eosina

Carbonato de litio

4 Cajas de porta objetos de 50 piezas

4 cajas de cubre objetos de 50 piezas

Micrótomo

Parafina caliente

Baño de flotación

Horno de microondas

Cronómetro

Platina térmica

Lápiz graso

Para los la identificación, conservación y diagnóstico de las muestras se utilizó el siguiente material:

Lápiz de punta diamante

Microscopio óptico

Cámara digital

2 Cajas para porta objetos

Aceite de inmersión

Papel seda

Filtro para microscopio óptico

Programa de toma de fotos para PC

5.2 METODOLOGÍA¹

5.2.1 TÉCNICA

Las muestras se procesaron por la técnica de tinción hematoxilina-eosina.

La tinción hematoxilina y eosina es el método más popular de tinción utilizado en histología y diagnóstica. El método está fundamentado en la aplicación de la tinción de hematoxilina, que tiñe estructuras ácidas (basófilas) en tonos azul y púrpura, y el uso de eosina que tiñe componentes básicos (acidófilos) en tonos de color rosa.

OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRA

Se obtuvieron 175 muestras de diferentes lotes, un lote de ratas control otro de cepa hipertensa espontánea, uno más de hipertensas tratadas con sal por un mes, y el rastreo de muestras en lotes que fueron tratados con compuestos sintetizados en el laboratorio de Química Medicinal ubicado en el edificio de Posgrado, los compuestos utilizados en estos lotes son los LQM (302, 308, 310, 318, 342, 341, 313, 345, 319 y 312 .)

Para este propósito se trabajó con dos tipos de cepa de ratas la Wistar y la rata hipertensa espontánea de las cuales se obtuvieron muestras de arteria torácica y abdominal de las dos cepas y en algunos casos también corazón, ventrículo derecho, ventrículo izquierdo y zonas infartadas todas estas muestras tenían que tener un tamaño aproximado de 0.5cm tanto de ancho como de largo es uno de los requisitos principales para poder procesar la muestra. Estas fueron fijadas con Bouin (Ácido pícrico saturado 70 %, Formaldehído 25% y Ácido acético glacial 5%) que es un buen fijador que mantiene a las muestras en perfectas condiciones para poder después dar un seguimiento al procesamiento de muestra posterior a la fijación con Bouin lavar a las 12 horas a más tardar 24

horas con agua y meterlos para su conservación en frascos viales ámbar que contengan alcohol etílico al 70% en donde se pueden mantener por el tiempo que sea necesario antes del procesamiento de las muestras.

PROCEDIMIENTO DE TINCION DE HEMATOXILINA EOSINA

Con nuestra muestra en el alcohol al 70% empezamos la deshidratación con alcoholes del 80, 92, 98% y absoluto para esto se meten las muestras en un recipiente de vidrio de 1Lt lleno con los alcoholes ya mencionados por dos minutos a un microondas a 600 wats de voltaje y se dejan enfriar a temperatura ambiente durante 13 minutos en cada uno de estos alcoholes para posteriormente procesarlos por el método de inclusión en parafina ya que con este método se obtienen preparados permanentes (laminillas o láminas) y es el más comúnmente empleado en los laboratorios de histología.

Con el fin de obtener cortes delgados para su observación al microscopio, los tejidos deben ser infiltrados e incluidos en una sustancia de consistencia firme que puede ser gelatina, celoidina, parafina o resinas de tipo epóxico. La más común para microscopia óptica es la parafina por lo cual fue la utilizada para realizar este procedimiento.

En la infiltración que es un proceso que dura 2 horas aproximadamente en donde las muestras son colocadas en recipientes que contienen parafina para uso histológico, a 55-60°C (su punto de fusión), por lo que, debido al calor y a la diferente concentración, el xileno o benceno se evaporan y los espacios ocupados por ellos lo son ahora por la parafina, que al solidificarse confiere al tejido consistencia suficiente para ser cortado.

Posterior a la infiltración sigue la inclusión, ya que la muestra está infiltrada, se coloca en un recipiente cúbico o rectangular (similar a los usados en la elaboración de cubitos de hielo) que contiene parafina fundida, dejándose solidificar a temperatura ambiente. Se obtiene de esta manera un bloque de parafina que sirve de protección y soporte a la muestra de tejido y facilita además su manejo.

En el corte histológico, una vez que se tiene el bloque de parafina con la muestra de tejido incluida, se lleva al proceso de corte, que se realiza en un aparato llamado micrótomo, el cual cuenta con una cuchilla de acero que nos permite realizar cortes entre los 4 y 8 μm de espesor (5 μm en promedio), ideales para la observación histológica.

Enseguida se procede al montaje de los cortes obtenidos con el micrótomo que se extienden sobre agua caliente a 40°C que contiene grenetina diluida para que los cortes se adhieran al portaobjetos.

Esta etapa se realiza con la ayuda de los aparatos llamados baño de flotación de tejidos y platina térmica. Una vez realizado lo anterior, la muestra queda lista para el siguiente proceso que es la coloración o tinción.

En la coloración o tinción se sigue un tren de tinción que se muestra a continuación:

Tren de coloración de H-E.

1. Desparafinar en xileno 5 min
2. Desparafinar en xileno 5 min
3. Rehidratar en alcohol absoluto 5 min
4. Rehidratar en alcohol 96% 2 veces 5 min
5. Rehidratar en alcohol 90% 2 veces 5 min
6. Rehidratar en alcohol 80% 2 veces 5 min
7. Rehidratar en alcohol 70% 2 veces 5 min
8. Lavar en agua potable 2 min
9. Aplicar colorante hematoxilina de Harris 5-10 min
10. Lavar en agua potable 2 min

11. Lavar en agua amoniacal o carbonato de litio 1% 2 min
12. Decolorar en alcohol ácido 5-30 seg
13. Lavar en agua potable hasta que el tejido se observe de color azul intenso.
14. Aplicar colorante eosina 3-5 min
15. Lavar en agua corriente (sólo si se utiliza eosina acuosa; si se usa eosina alcohólica, se omite este paso) 5 min
16. Deshidratar en alcohol 96% 5 min
17. Deshidratar en alcohol 96% 5 min
18. Deshidratar en alcohol absoluto 5 min
19. Deshidratar en alcohol absoluto 5 min
20. Aclarar en xileno 5 min
21. Mantener en xileno limpio por lo menos 5 minutos antes de la conservación

Y por último la conservación de la muestra coloreada se utiliza una gota de resina sintética, posteriormente se pone encima un cubreobjetos, haciendo presión para lograr la distribución uniforme de la resina, evitando así la formación de burbujas; finalmente, se deja secar un mínimo de 48 horas antes de observar con el objetivo 100x (de inmersión).

Diagrama de flujo 1.0 Muestra el seguimiento de la técnica y el procesamiento de las muestras histológicas de corazón y aorta de rata Wistar, Hipertensa Espontanea, Hipertensa inducida con sal, ratas Wistar con infarto miocardico y tratadas con compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM345.

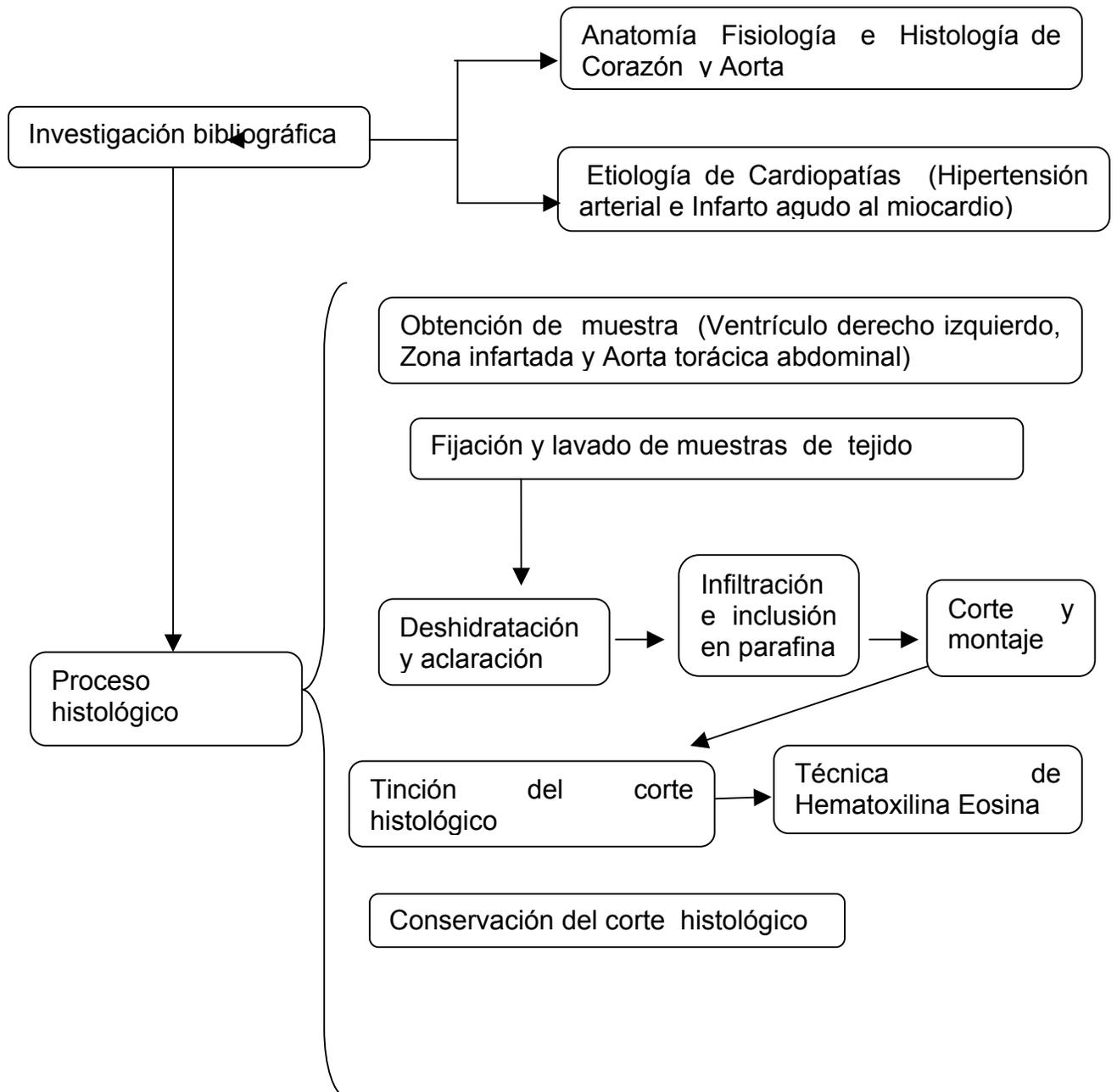
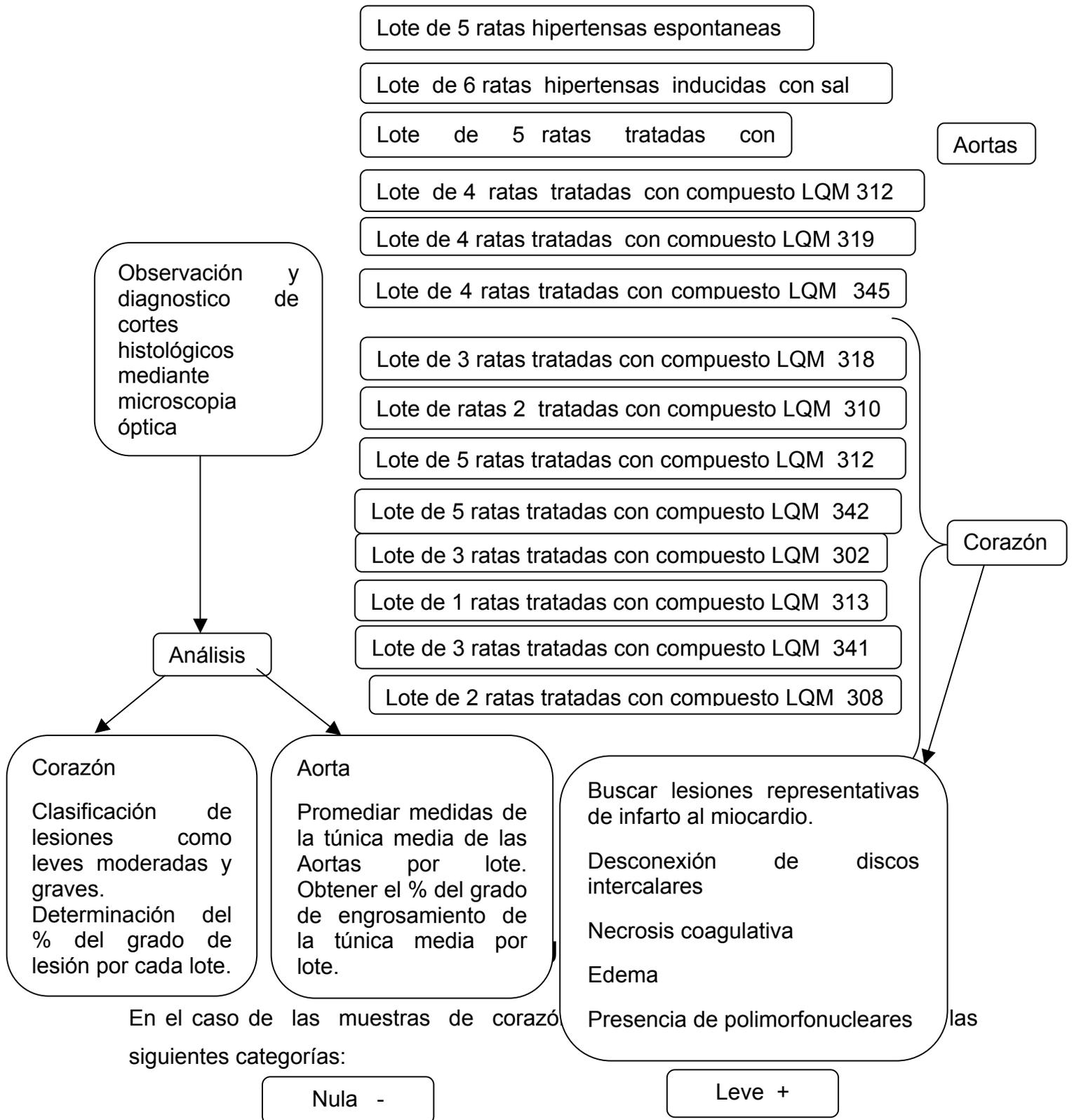


Diagrama de flujo. 2.0 Muestra el procedimiento de la realización del diagnóstico de las muestras histológicas de corazón y aorta de rata Wistar, Hipertensa Espontanea, Hipertensa inducida con sal, rata Wistar con infarto miocardico y tratadas con compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM345.

Lote blanco de 6 ratas Wistar



Moderada ++

Severa +++

Tabla 1. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 318. (M=Muestra)

Fase de infarto	Lesión	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Pre infarto	Ondulación	+++	++	-	-	-	++	-	-	+++
	Adelgazamiento	+++	+	-	-	-	++	-	-	+++
Infarto	Desconexión de discos intercalares	++	+	-	-	-	+	-	-	+++
	Edema	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Necrosis de tejido muscular	++	+++	-	-	-	+	-	-	+++
	Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	+++	++	++	+	-	+++	+++	-	+++
Post infarto	Fibrosis	++	+++	-	-	-	++	-	-	+++

Tabla 2. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 310. (M=Muestra)

Fase de infarto	Lesión	M10	M11	M12	M13	M14	M15
Pre infarto	Ondulación	-	-	-	-	-	+++
	Adelgazamiento	-	-	-	-	-	+++
Infarto	Desconexión de discos intercalares	-	-	-	-	-	+++
	Edema	-	-	-	-	+	+
	Necrosis de tejido muscular	-	-	-	-	-	+++
	Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	+++	+	++	-	++	++
Post infarto	Fibrosis	-	-	-	-	-	+++

Tabla 3. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 312. (M=Muestra)

Fase de infarto	Lesión	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24
Pre infarto	Ondulación	+++	-	-	+++	-	+++	++	+++	-
	Adelgazamiento	+++	-	-	+++	-	+++	-	++	-
Infarto	Desconexión de discos intercalares	++	-	-	+++	-	++	++	+	-
	Edema	-	-	+++	+++	-	-	-	-	-
	Necrosis de tejido muscular	++	-	-	+++	-	++	-	++	-
	Núcleos picnóticos	-	-	-	+++	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	+	-	-	+++	-	+	++	++	+++
Post infarto	Fibrosis	++	-	-	+++	-	++	-	++	-

Fase de infarto	Lesión	M25	M26	M27	M28	M29	M30
	Ondulación	++	++	++	-	-	++

Pre infarto	Adelgazamiento	++	++	++	-	-	++
Infarto	Desconexión de discos intercalares	++	++	++	-	-	++
	Edema	-	-	-	-	-	-
	Necrosis de tejido muscular	++	++	++	-	-	+
	Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	-	-	-	-	+	++
Post infarto	Fibrosis	++	++	++	-	-	++

Tabla 4. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 308. (M=Muestra)

Fase de infarto	Lesión	M31	M32	M33	M34	M35	M36
	Ondulación	++	-	-	-	-	-

Pre infarto	Adelgazamiento	++	-	-	-	-	-
Infarto	Desconexión de discos intercalares	++	-	-	-	-	-
	Edema	-	-	-	-	-	-
	Necrosis de tejido muscular	++	-	-	-	-	-
	Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	+++	-	-	-	-	-
Post infarto	Fibrosis	++	-	-	-	-	-

Tabla 5. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 302. (M=Muestra)

Fase de infarto	Lesión	M37	M38	M39	M40	M41	M42	M43	M44	M45
	Ondulación	+++	++	-	+	-	+	-	+	++

Pre infarto	Adelgazamiento	++	++	-	+	-	+	-	+	++
Infarto	Desconexión de discos intercalares	++	++	-	+	-	+	-	+	++
	Edema	-	-	-	-	-	+	++	-	-
	Necrosis de tejido muscular	++	++	-	+	-	+	-	+	++
	Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	+++	+	+++	++	-	+++	++	++	-
Post infarto	Fibrosis	++	+	-	+	-	+	-	-	++

Tabla 6. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 341. (M=Muestra)

Fase de infarto	Lesión	M46	M47	M48	M49	M50	M51	M52	M53	M54
	Ondulación	-	++	+++	++	-	-	++	++	+++

Pre infarto	Adelgazamiento	-	++	+++	++	-	-	++	++	+++
Infarto	Desconexión de discos intercalares	-	-	+++	+	-	-	++	++	+++
	Edema	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Necrosis de tejido muscular	-	++	+++	++	-	-	-	-	+++
	Núcleos picnóticos	-	-	+	+	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	++	-	+++	+++	-	-	+++	+++	+++
Post infarto	Fibrosis	-	++	+++	+++	-	-	++	-	+++

Tabla 7. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 342. (M=Muestra)

Fase de infarto	Lesión	M55	M56	M57	M58	M59	M60	M61	M62	M63

Pre infarto	Ondulación	+++	-	-	++	-	++	+++	-	+
	Adelgazamiento	+++	-	-	++	-	++	+++	-	+
Infarto	Desconexión de discos intercalares	+++	-	-	++	-	++	+++	-	++
	Edema	-	-	-	-	-	++	-	++	++
	Necrosis de tejido muscular	+++	-	-	++	-	++	+++	-	++
	Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	+++	-	-	++	-	+++	-	++	+++
Post infarto	Fibrosis	+++	-	-	++	-	++	+++	-	++

Fase de infarto	Lesión	M64	M65	M66	M67	M68	M69
	Ondulación	+++	-	+++	+	-	++

Pre infarto	Adelgazamiento	++	-	++	+	-	++
Infarto	Desconexión de discos intercalares	+++	-	+++	+	-	++
	Edema	+	-	+++	-	-	-
	Necrosis de tejido muscular	++	-	++	+	-	++
	Núcleos picnóticos	-	-	-	-	-	-
	Presencia de polimorfonucleares	+++	-	+++	++	-	+++
Post infarto	Fibrosis	++	-	++	+	-	++

Tabla 8. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 313. (M=Muestra)

Fase de infarto	Lesión	M70	M71	M72
Pre infarto	Ondulación	-	-	++
	Adelgazamiento	-	-	++

Infarto	Desconexión de discos intercalares	-	-	+++
	Edema	-	+++	+++
	Necrosis de tejido muscular	-	+++	++
	Núcleos picnóticos	-	-	+
	Presencia de polimorfonucleares	++	+++	+++
Post infarto	Fibrosis	-	++	++

Tabla 9. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata hipertensa espontánea SHR.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
--	--

28-9 Aorta torácica	98 μm
29-9 Aorta abdominal	80 μm
30-9 Aorta torácica	85 μm
31-9 Aorta abdominal	80 μm
32-9 Aorta torácica	85 μm
33-9 Aorta abdominal	98 μm
34-9 Aorta torácica	90 μm
35-9 Aorta abdominal	87 μm
36-9 Aorta torácica	110 μm
37-9 Aorta abdominal	85 μm

Tabla 10. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata Wistar normotensa RWN.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
--	--

54-9 Aorta torácica	80 μm
55-9 Aorta abdominal	70 μm
56-9 Aorta torácica	80 μm
57-9 Aorta abdominal	78 μm
58-9 Aorta torácica	80 μm
59-9 Aorta abdominal	75 μm
60-9 Aorta torácica	70 μm
61-9 Aorta abdominal	70 μm
62-9 Aorta torácica	80 μm
63-9 Aorta abdominal	71 μm
64-9 Aorta torácica	84 μm
65-9 Aorta abdominal	70 μm

Tabla 11. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata hipertensa inducida con sal.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
--	--

28-10 Aorta torácica	87 μm
27-10 Aorta abdominal	67 μm
30-10 Aorta torácica	85 μm
29-10 Aorta abdominal	73 μm
32-10 Aorta torácica	80 μm
31-10 Aorta abdominal	75 μm
561-9 Aorta torácica	90 μm
562-9 Aorta torácica	94 μm
563-9 Aorta abdominal	70 μm
564-9 Aorta torácica	95 μm
565-9 Aorta abdominal	70 μm
33-10 Aorta abdominal	67 μm

Tabla 12. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata control tratada con Captopril.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
--	--

196-10 Aorta torácica	71 μm
197-10 Aorta abdominal	65 μm
198-10 Aorta torácica	80 μm
199-10 Aorta abdominal	60 μm
200-10 Aorta torácica	75 μm
201-10 Aorta abdominal	67 μm
202-10 Aorta torácica	85 μm
203-10 Aorta abdominal	85 μm
204-10 Aorta torácica	85 μm
205-10 Aorta abdominal	65 μm

Tabla 13. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata tratada con LQM-345.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
--	--

206-10 Aorta torácica	60 μm
207-10 Aorta torácica	65 μm
208-10 Aorta torácica	75 μm
209-10 Aorta torácica	88 μm
219-10 Aorta abdominal	55 μm
220-10 Aorta abdominal	65 μm
221-10 Aorta abdominal	55 μm
222-10 Aorta abdominal	55 μm

Tabla 14. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata tratada con LQM-319.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
--	--

214-10 Aorta torácica	80 µm
215-10 Aorta torácica	75 µm
216-10 Aorta torácica	70 µm
217-10 Aorta torácica	63 µm
218-10 Aorta abdominal	75 µm
227-10 Aorta abdominal	65 µm
228-10 Aorta abdominal	60 µm
229-10 Aorta abdominal	55 µm

Tabla 15. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata tratada con LQM-312.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
210-10 Aorta torácica	80 µm

211-10 Aorta torácica	80 µm
212-10 Aorta torácica	70 µm
213-10 Aorta torácica	90 µm
223-10 Aorta abdominal	68 µm
224-10 Aorta abdominal	70 µm
225-10 Aorta abdominal	50 µm
226-10 Aorta abdominal	65 µm

Tabla 16. Resultados del estudio histopatológico por microscopia óptica para el lote de rata control.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
302-10 Aorta torácica	70 µm
303-10 Aorta abdominal	60 µm
304-10 Aorta torácica	80 µm
305-10 Aorta abdominal	57 µm
306-10 Aorta torácica	80 µm
307-10 Aorta abdominal	65 µm
308-10 Aorta torácica	80 µm
309-10 Aorta abdominal	60 µm

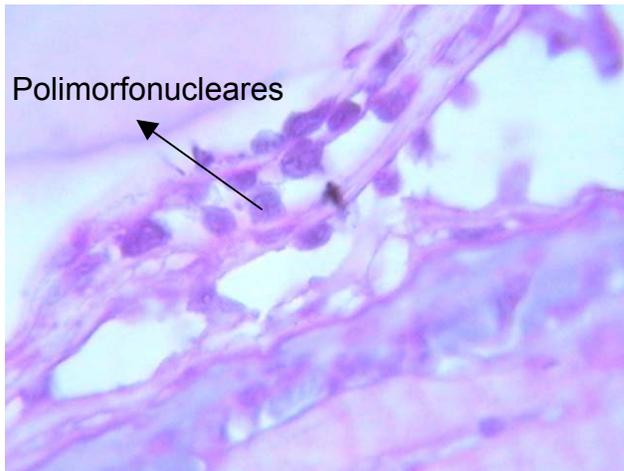
310-10 Aorta torácica	75 μm
311-10 Aorta abdominal	65 μm
312-10 Aorta torácica	78 μm
313-10 Aorta abdominal	67 μm
314-10 Aorta torácica	80 μm
315-10 Aorta abdominal	60 μm
316-10 Aorta torácica	78 μm
317-10 Aorta abdominal	65 μm
318-10 Aorta torácica	75 μm
319-10 Aorta abdominal	63 μm
247-10 Aorta torácica	80 μm
248-10 Aorta abdominal	70 μm

Tabla 17. Resultados del estudio histopatológico por microscopía óptica para el lote de rata hipertensa tratada con sal.

Número de laminilla y tipo de aorta	Medida de la túnica media de arteria Aorta torácica y abdominal
249-10 Aorta torácica	80 μm

250-10 Aorta abdominal	70 μm
251-10 Aorta torácica	95 μm
252-10 Aorta abdominal	75 μm
253-10 Aorta torácica	90 μm
254-10 Aorta abdominal	67 μm
255-10 Aorta torácica	85 μm
256-10 Aorta abdominal	67 μm
257-10 Aorta torácica	90 μm
258-10 Aorta abdominal	75 μm
300-10 Aorta torácica	90 μm
301-10 Aorta abdominal	70 μm

FOTOGRAFÍAS Y ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE CORAZONES DE RATA



ENDOCARDITIS

Laminilla 322 Tratada con LQM 318

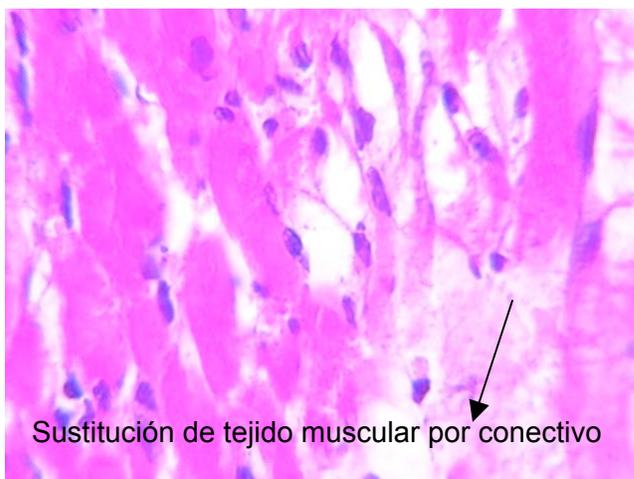
Corte histológico de corazón en donde se aprecia una endocarditis moderada con presencia de abundantes células inflamatorias. tinción HE. 1000 X



INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Laminilla 462 Tratada con LQM 302

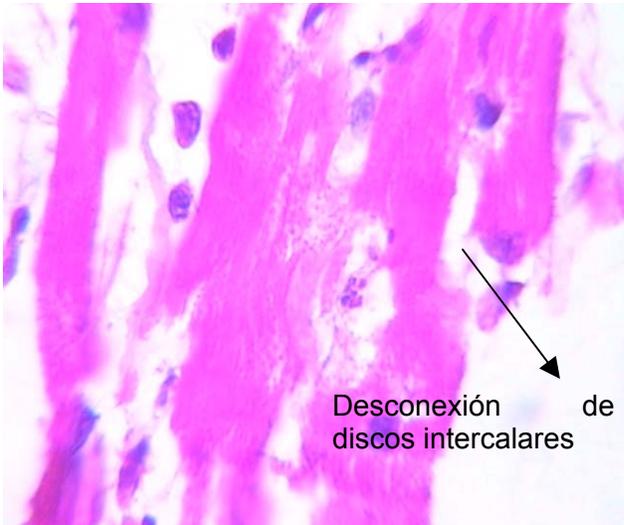
Corte histológico de corazón correspondiente a una zona infartada . Se puede observar la ondulación y adelgazamiento de fibras musculares desconexión de discos intercalares, presencia de células inflamatorias y comienza a haber remplazo de tejido muscular por conectivo. tinción HE. 1000X



INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Laminilla 462 Tratada con LQM 302

Corte histológico de miocardio en donde se observa adelgazamiento y ondulación de fibras musculares, desnaturalización de los miocardiocitos desconexión de discos intercalares , infiltración de células inflamatorias y principios de sustitución de tejido muscular por conectivo. tinción HE. 400 X

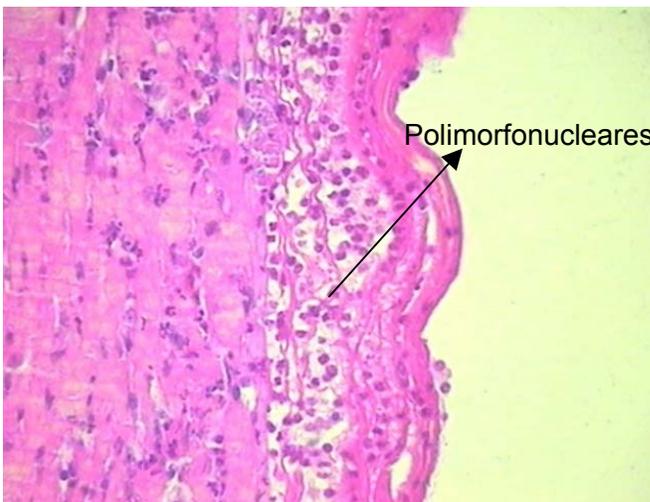


Desconexión de discos intercalares

INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Laminilla 462 Tratada con LQM 302

Corte histológico del corazón descrito anteriormente, a mayor aumento en donde se aprecian en forma detallada las lesiones provocadas por el infarto al miocardio tales como la pérdida total de la arquitectura celular por desnaturalización de las proteínas, desconexión de discos intercalares y algunas células inflamatorias fagocitando el material desnaturalizado. tinción HE. 1000X

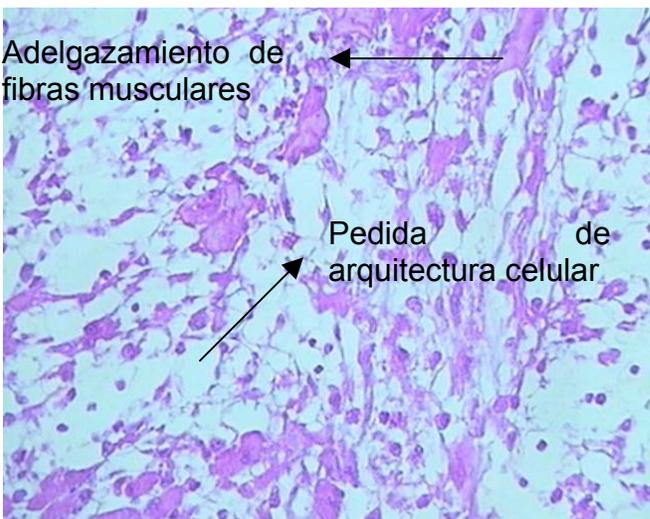


Polimorfonucleares

PERICARDITIS

Laminilla 558 tratada con LQM 342

Corte histológico de pericardio, se observa un proceso inflamatorio severo con abundantes células inflamatorias donde se destacan los neutrofilos y macrófagos. tinción HE. 400 X



Adelgazamiento de fibras musculares

Pérdida de arquitectura celular

INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Laminilla 424 Tratada con LQM 302

Corte histológico de miocardio, se observa un proceso de infarto severo de tal forma que las células musculares están totalmente desnaturalizadas y reducidas de volumen así mismo están siendo reemplazadas por tejido conectivo. Hay presencia de abundantes células inflamatorias. tinción HE. 400 X

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Análisis de frecuencia de lesiones para corazones infartados tratados con compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.

Tabla 1.1 Resultados del análisis de frecuencia de lesiones histopatológicas observables mediante la técnica de microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 318 reportado en porcentaje.

Fase de infarto	Lesión	Severa	Moderada	Leve	Nula
Pre infarto	Ondulación	22.22	22.22	0	55.56
	Adelgazamiento	22.22	11.11	11.11	55.56
Infarto	Desconexión de discos intercalares	11.11	11.11	22.22	55.56
	Edema	0	0	0	100
	Necrosis de tejido muscular	22.22	11.11	11.11	55.56
	Núcleos picnóticos	0	0	0	100
	Presencia de polimorfonucleares	44.44	22.22	11.11	22.22

Post infarto	Fibrosis	22.22	22.22	0	55.56
--------------	----------	-------	-------	---	-------

Tabla 2.1 Resultados del análisis de frecuencia de lesiones histopatológicas observables mediante la técnica de microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 310 reportado en porcentaje.

Fase de infarto	Lesión	Severa	Moderada	Leve	Nula
Pre infarto	Ondulación	16.67	0	0	83.33
	Adelgazamiento	16.67	0	0	83.33
Infarto	Desconexión de discos intercalares	16.67	0	0	83.33
	Edema	0	0	33.33	66.67
	Necrosis de tejido muscular	16.67	0	0	83.33
	Núcleos picnóticos	0	0	0	100
	Presencia de polimorfonucleares	16.67	50	16.67	16.67
Post infarto	Fibrosis	16.67	0	0	83.33

Tabla 3.1 Resultados del análisis de frecuencia de lesiones histopatológicas

74

observables mediante la técnica de microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 312 reportado en porcentaje.

Fase de infarto	Lesión	Severo	Moderado	Leve	Nula
Pre infarto	Ondulación	26.67	33.33	0	40
	Adelgazamiento	20	33.33	0	46.67
Infarto	Desconexión de discos intercalares	20	33.33	0	46.67
	Edema	13.33	0	0	86.67
	Necrosis de tejido muscular	6.67	40	6.67	46.67
	Núcleos picnóticos	6.67	0	0	93.33
	Presencia de polimorfonucleares	13.33	20	20	46.67
Post infarto	Fibrosis	6.67	46.67	0	46.67

Tabla 4.1 Resultados del análisis de frecuencia de lesiones histopatológicas observables mediante la técnica de microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 308 reportados en porcentaje.

Fase de infarto	Lesión	Severa	Moderada	Leve	Nula
Pre infarto	Ondulación	0	16.67	0	83.33
	Adelgazamiento	0	16.67	0	83.33
Infarto	Desconexión de discos intercalares	0	16.67	0	83.33
	Edema	0	0	0	100
	Necrosis de tejido muscular	0	16.67	0	83.33
	Núcleos picnóticos	0	0	0	100
	Presencia de polimorfonucleares	16.67	0	0	83.33
Post infarto	Fibrosis	0	16.67	0	83.33

Tabla 5.1 Resultados del análisis de frecuencia de lesiones histopatológicas observables mediante la técnica de microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 302 reportados en porcentaje.

Fase de infarto	Lesión	Severa	Moderada	Leve	Nula
Pre infarto	Ondulación	11.11	22.22	33.33	33.33
	Adelgazamiento	0	33.33	33.33	33.33
Infarto	Desconexión de discos intercalares	0	33.33	33.33	33.33
	Edema	0	11.11	11.11	77.78
	Necrosis de tejido muscular	33.33	33.33	0	33.33
	Núcleos picnóticos	0	0	0	100
	Presencia de polimorfonucleares	33.33	33.33	11.11	22.22
Post infarto	Fibrosis	0	33.33	22.22	44.44

Tabla 6.1 Resultados del análisis de frecuencia de lesiones histopatológicas observables mediante la técnica de microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 341 reportado en porcentaje.

Fase de infarto	Lesión	Severo	Moderado	Leve	Nula
Pre infarto	Ondulación	22.22	44.44	0	33.33
	Adelgazamiento	22.22	44.44	0	33.33
Infarto	Desconexión de discos intercalares	22.22	33.33	0	44.44
	Edema	0	0	0	100
	Necrosis de tejido muscular	22.22	22.22	0	55.56
	Núcleos picnóticos	0	22.22	0	77.78
	Presencia de polimorfonucleares	55.56	11.11	0	33.33
Post infarto	Fibrosis	33.33	22.22	44.44	0

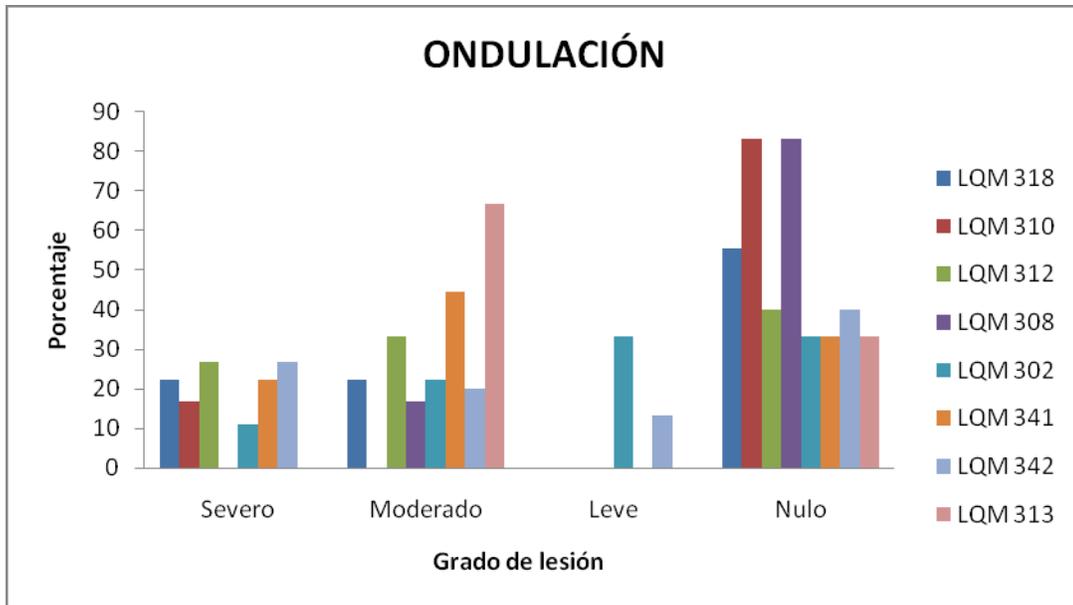
Tabla 7.1 Resultados del análisis de frecuencia de lesiones histopatológicas observables mediante la técnica de microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 342 reportados en porcentaje.

Fase de infarto	Lesión	Severo	Moderado	Leve	Nula
Pre infarto	Ondulación	26.67	20	13.33	40
	Adelgazamiento	13.33	33.33	13.33	40
Infarto	Desconexión de discos intercalares	26.46	26.46	6.67	40
	Edema	6.67	20	6.67	66.67
	Necrosis de tejido muscular	13.33	40	6.67	40
	Núcleos picnóticos	0	0	0	100
	Presencia de polimorfonucleares	33.33	26.67	0	40
Post infarto	Fibrosis	13.33	40	6.67	40

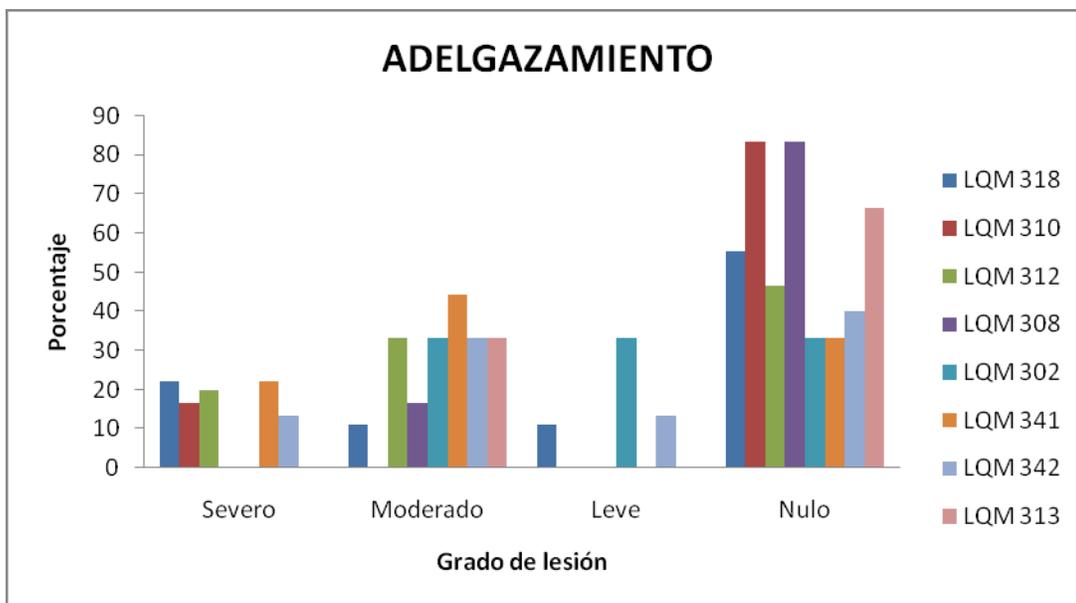
Tabla 8.1 Resultados del análisis de frecuencia de lesiones histopatológicas observables mediante la técnica de microscopia óptica para el lote de ratas tratadas con el compuesto LQM 313 reportado en porcentaje.

Fase de infarto	Lesión	Severo	Moderado	Leve	Nula
Pre infarto	Ondulación	0	66.67	0	33.33
	Adelgazamiento	0	33.33	0	66.67
Infarto	Desconexión de discos intercalares	33.33	0	0	66.67
	Edema	66.67	0	0	33.33
	Necrosis de tejido muscular	33.33	33.33	0	33.33
	Núcleos picnóticos	0	0	33.33	66.67
	Presencia de polimorfonucleares	66.67	33.33	0	0
Post infarto	Fibrosis	0	66.67	0	33.33

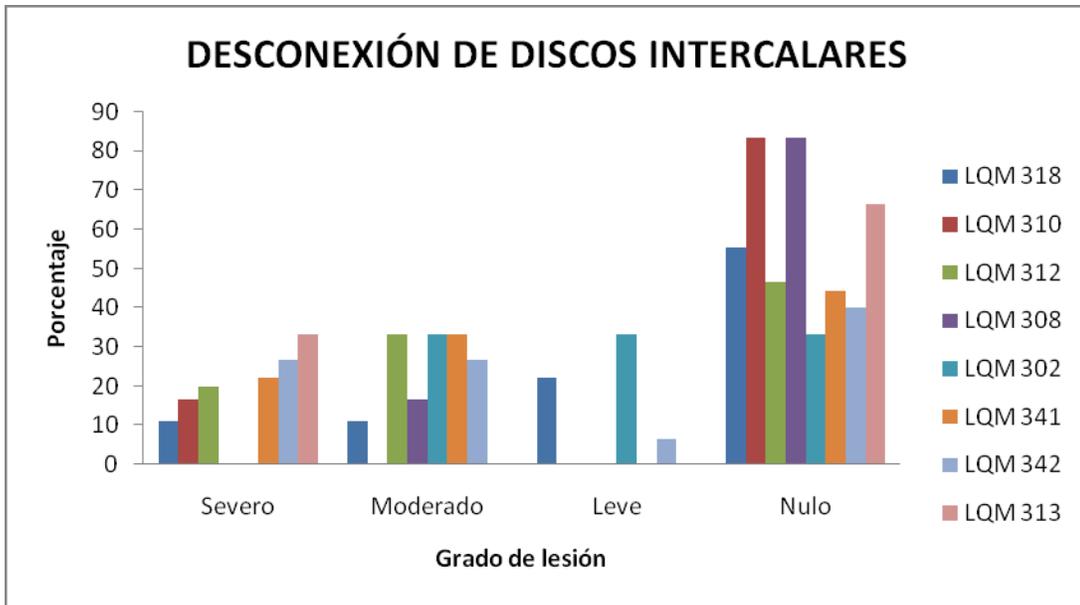
Gráfica 1...Comparación entre la gravedad de la lesión de ondulación de fibras cardiacas entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.



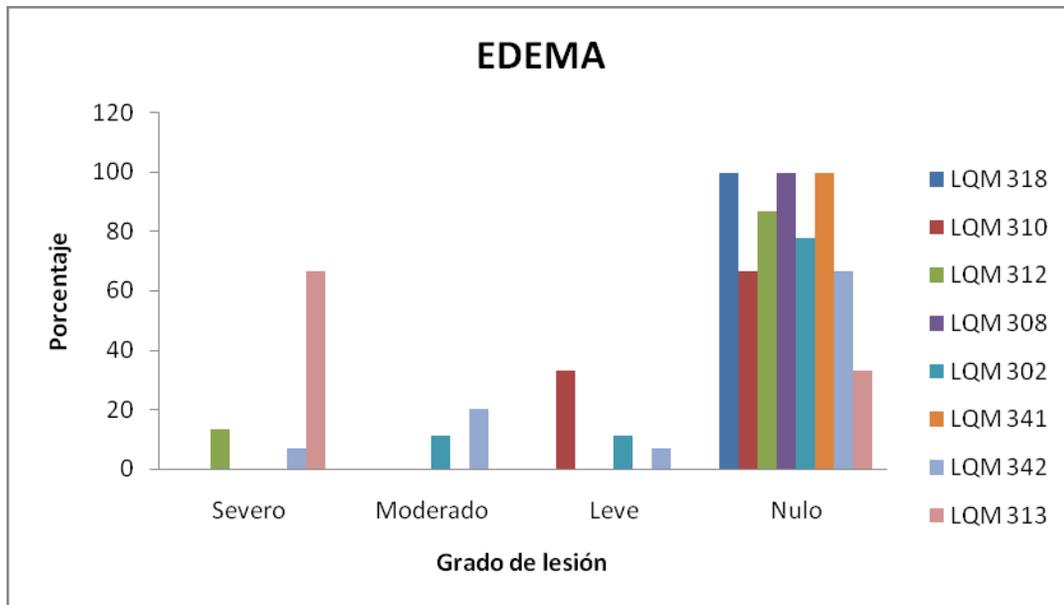
Gráfica 2. Comparación entre la gravedad de la lesión de adelgazamiento de fibras cardiacas entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.



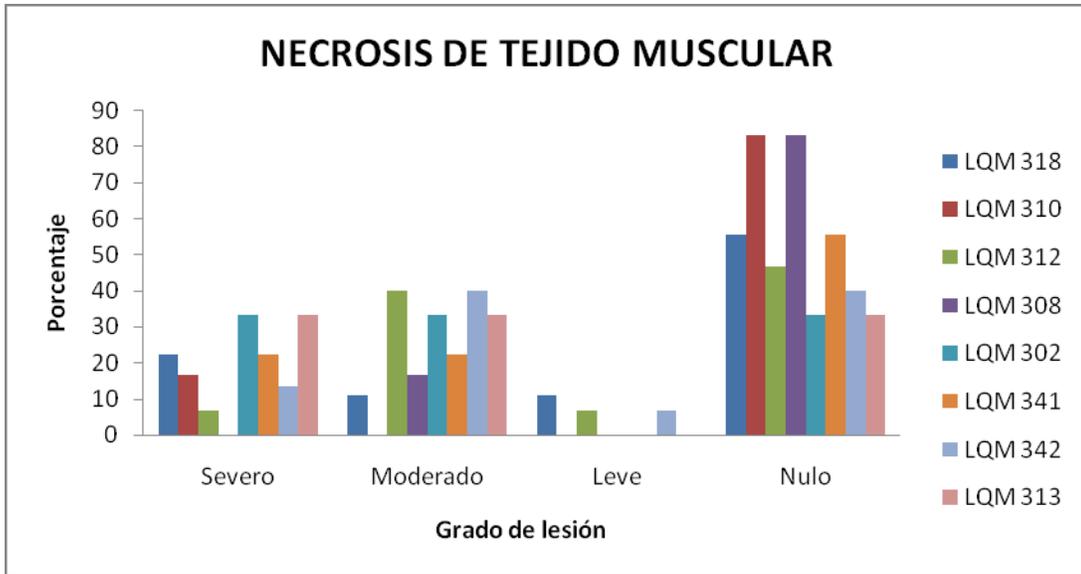
Gráfica 3. Comparación entre la gravedad de la lesión de desconexión de discos intercalares entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.



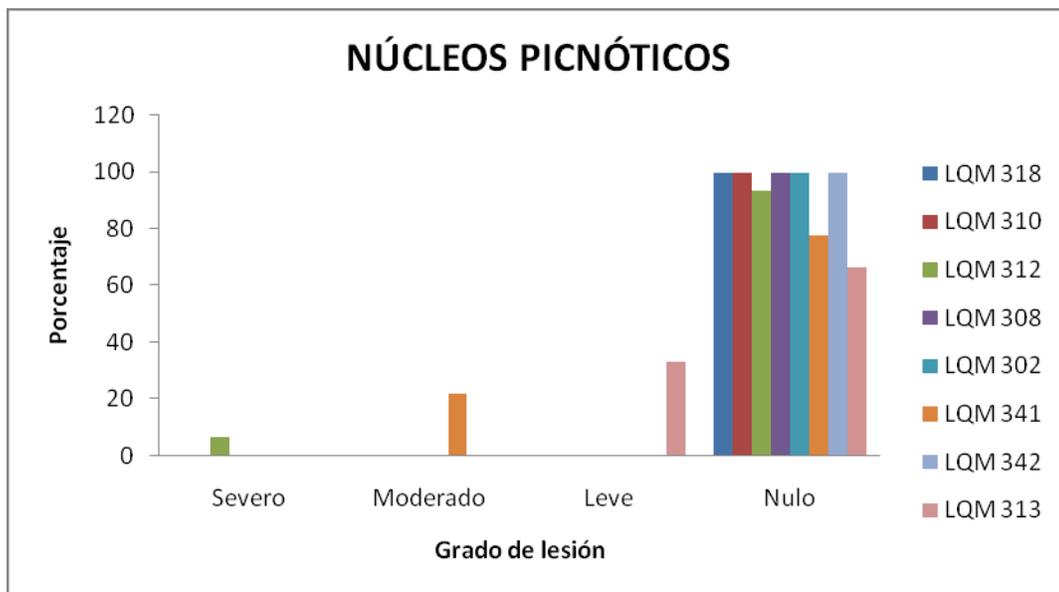
Gráfica 4. Comparación entre la gravedad de edema entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.



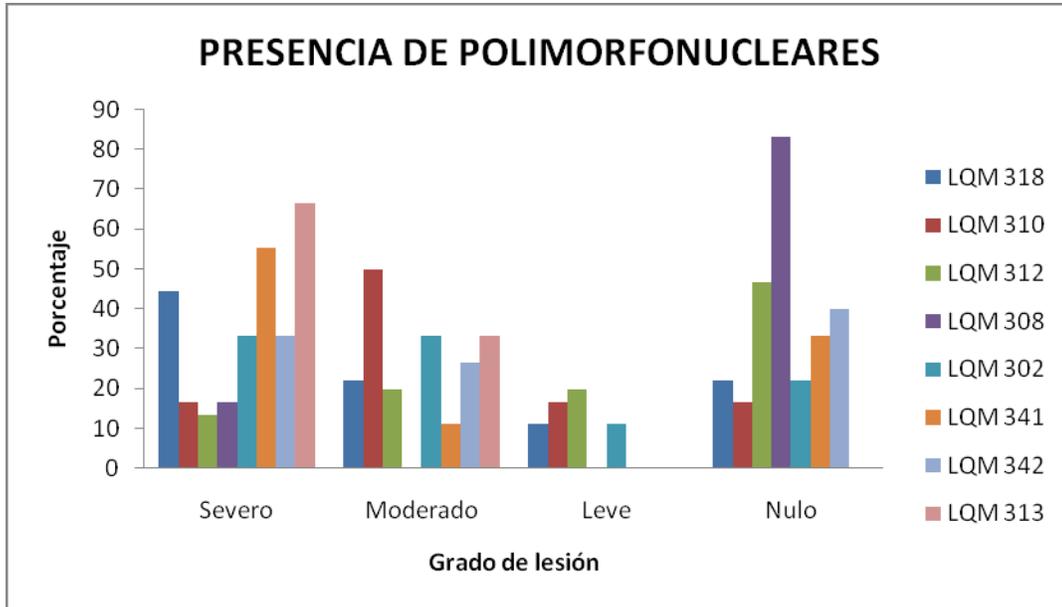
Gráfica 5. Comparación entre la gravedad de lesión de la necrosis de tejido muscular entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.



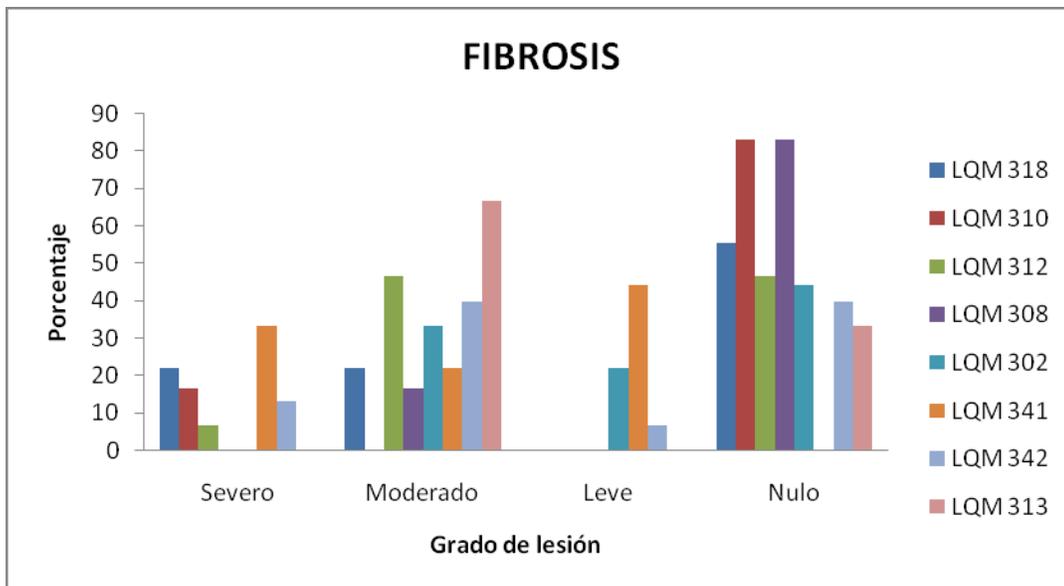
Gráfica 6. Comparación entre la gravedad de lesión de los núcleos picnóticos entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.



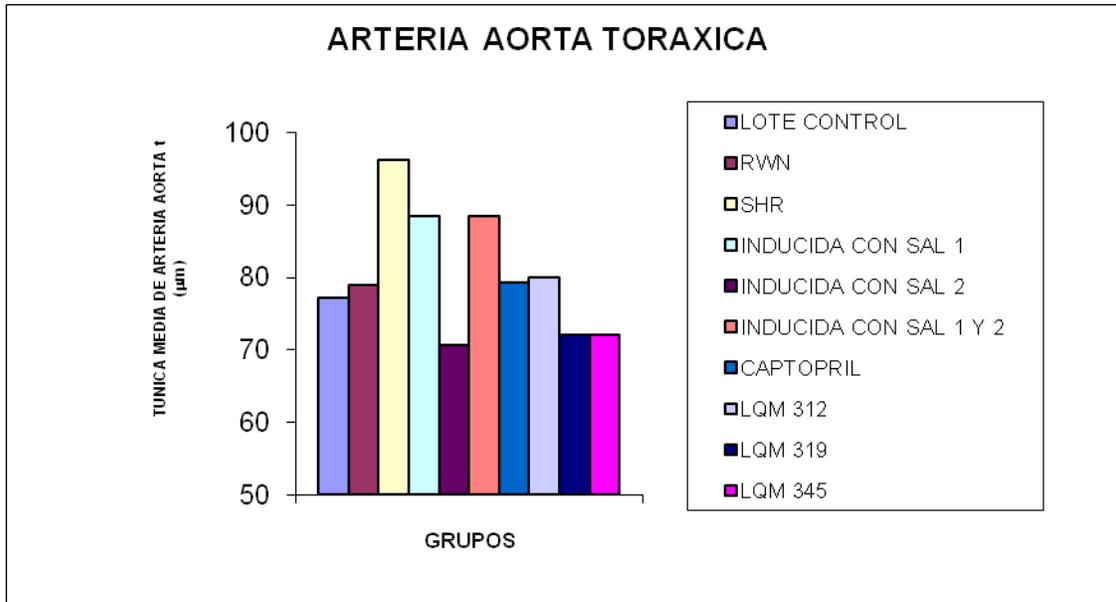
Gráfica 7. Comparación entre la gravedad de lesión en la presencia de polimorfo nucleares entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.



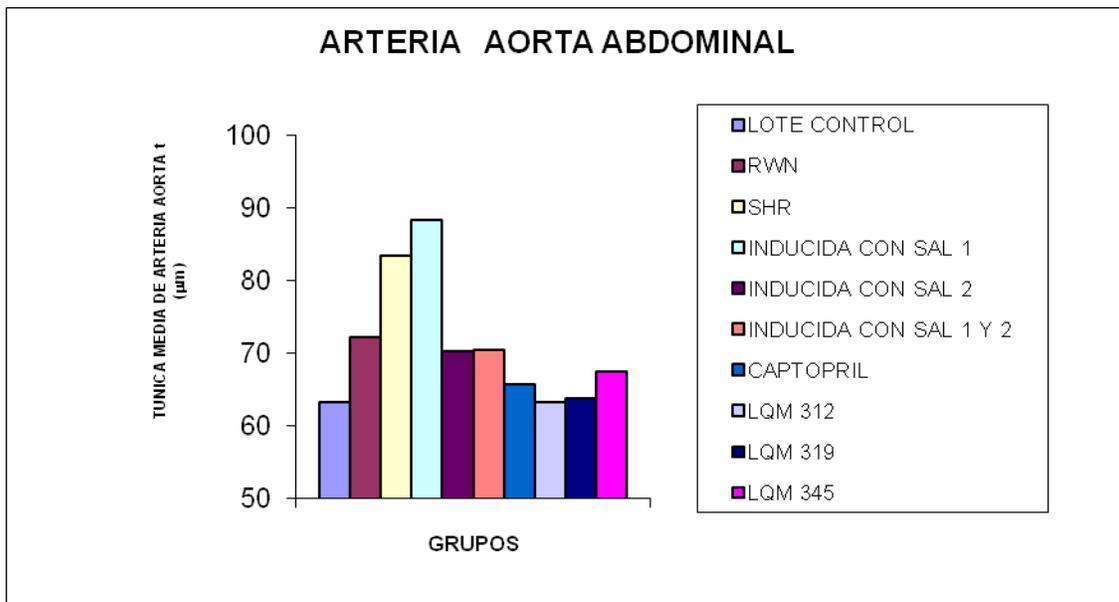
Gráfica 8. Comparación entre la gravedad de lesión de fibrosis entre los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313.



Gráfica 9. Muestra la comparación de medidas de las tónicas medias de las arterias torácicas entre cada lote de ratas.



Gráfica 10. Muestra la comparación de medidas de las tónicas medias de las arterias abdominales entre cada lote de ratas.



7.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se sabe que las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2004 murieron por esta causa 17,1 millones de personas, lo cual representa un 29% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,2 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 5,7 millones a los accidentes vasculares cerebrales causados en primera instancia por la hipertensión arterial.^{2,3}

Actualmente las enfermedades cardiovasculares son problemas con los que la mayoría de los países, tanto desarrollados como subdesarrollados lidian por tener altas y crecientes tasas de enfermos que padecen estas enfermedades. Cada año muere más gente a causa de enfermedades cardiovasculares que de cáncer y otros padecimientos con elevada incidencia. Estas enfermedades son la causa número uno de muerte y discapacidad en Estados Unidos y de la mayoría de países europeos.³

Las muertes por enfermedades cardiovasculares afectan por igual a ambos sexos, y más del 82% se producen en países de ingresos bajos y medios. La población de dichos países está más expuesta a los factores de riesgo que desembocan en las ECV y otras enfermedades no transmisibles y carecen de acceso a los métodos preventivos que se aplican en los países de ingresos altos. Los habitantes de los países de ingresos bajos y medianos aquejados de ECV y otras enfermedades no transmisibles tienen un menor acceso a servicios de asistencia sanitaria eficientes y equitativos que respondan a sus necesidades (en particular, los servicios de detección temprana).³

Las ECV afectan a muchas personas de mediana edad y a menudo reducen gravemente los ingresos y los ahorros de los pacientes y de sus familias. Los ingresos que dejan de percibirse y los gastos en atención médica socavan el desarrollo socioeconómico de las comunidades y de los países.³

Por lo anterior es importante enfocarse en el estudio de las enfermedades cardiovasculares y en especial de las que con más frecuencia se presentan en la población, en donde encontramos principalmente las arritmias cardíacas, la hipertensión arterial y los infartos agudos miocárdicos, por lo cual se busca la forma que puedan contrarrestar los efectos de las ECV mediante elaboración de nuevos fármacos que tengan un buen efecto terapéutico sin causar daños colaterales al individuo que se le está administrando el fármaco.^{2,3}

La FES Cuautitlán de la UNAM comprende lo importante de buscar la cura de estas enfermedades, creando nuevos fármacos de origen mexicano que compitan con medicamentos ya aprobados pero que a diferencia de los que se están comercializando que proporcionen un mayor y prolongado alivio y que genere menores efectos secundarios, que tenga un costo accesible a los consumidores a nivel mundial y en particular para la población mexicana. La Universidad Nacional Autónoma de México y en especial la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 entiende la importancia de las ECV así como también crear nuevos fármacos que ayuden al combate y detención de las enfermedades cardiovasculares por ello el laboratorio de Farmacología del Miocardio en colaboración con el Laboratorio de Química Medicinal, actualmente están desarrollando e investigando nuevos compuestos que han mostrado tener efectos hipertensores como antihipertensivos, vasodilatadores, antiarrítmicos y cardioprotectores.⁶

En esta tesis se analizaron histológicamente los efectos de los compuestos LQM 312, LQM 319 y LQM 345 en relación a su efecto morfológico en aortas de rata hipertensa inducida con sal, también se trabajo con aortas de rata Wistar normotensa e hipertensa espontanea y en corazones de ratas tratadas con compuestos LQM 310 LQM 312 LQM 308 LQM 302 LQM 341 LQM 342 LQM 318 y LQM 313. Se demostró que efectivamente el NaCl o comúnmente conocido como sal de mesa provoca hipertensión arterial en ratas, en este estudio se vio la alteración del grosor de la túnica muscular tanto de la arteria aorta torácica como de la abdominal incrementando el grosor de la túnica muscular por encima

del lote de ratas control (gráfica 9 y gráfica 10). Se comprobó que los tres compuestos sintetizados ejercen un efecto vasodilatador en la túnica media de la arteria aorta torácica y abdominal ya que mostró una disminución en el grosor de la túnica media como se puede observar en la gráfica 9 y gráfica 10 donde se compara con los demás lotes de ratas y se observa claramente una disminución de su grosor en comparación con la hipertensa espontánea y la rata hipertensa inducida con sal esto se confirmó mediante un estudio estadístico llamado *t* de student que nos dice si el estudio realizado tiene un valor significativo en las aortas o no y nos dice cuanta confiabilidad tiene el estudio en este caso se hizo a un 97.5% de confianza y a un 99.5 % de confiabilidad por lo cual podemos afirmar que si hay una diferencia significativa entre nuestros compuestos y los lotes de ratas hipertensas inducidas con sal e hipertensas espontaneas esto en cuestión de análisis de la aorta.

En el caso de las arterias aortas se puede observar tanto en las tablas 13, 14, y 15 que si hubo un efecto farmacológico y que aparte se considera significativo por el estudio estadístico ya mencionado, histológicamente esto se ve al comparar el diámetro de las arterias aortas torácica y abdominal entre los lotes de ratas hipertensas espontaneas SHR , hipertensas inducidas con sal en comparación con las ratas tratadas con nuestros compuestos LQM 312 LQM 319 LQM 345 al observar que la túnica media o muscular de la arteria disminuía su grosor provocando que tenga un mayor calibre la arteria, por consiguiente pasa más sangre y esto genera un mayor riego sanguíneo que produce una disminución en la presión arterial restableciendo el flujo sanguíneo, mejorando la salud de la persona así como también su calidad de vida.

En el caso de los corazones de rata tratados con los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313, los compuestos que presentaron un mayor efecto son 308 Morfolínico, 310 Dimorforlínico y 318 Tiomorfolínico esto se observa tanto en las graficas 1- 8 en donde se aprecia como en la mayoría de los casos el porcentaje de daños patológicos como ondulación de fibras musculares, desconexión de discos

intercalares, adelgazamiento de fibras musculares, edema, necrosis de tejido muscular, núcleos picnoticos y fibrosis es nulo al aplicar los compuestos ya mencionados, este estudio estadístico se realizó por medio de porcentaje de acuerdo a los daños analizados en las laminillas histológicas y este análisis estadístico se ocupa para este tipo de estudios hitopatológicos ya utilizado con anterioridad en investigación y sugerida por las referencias de tesis anteriores.^{6, 17}

Con respecto a los corazones de las ratas tratadas con los compuestos LQM 318, LQM 310, LQM 312, LQM 308, LQM 302, LQM 341, LQM 342 y LQM 313 a las cuales después del tratamiento se les provocó infarto agudo al miocardio con la técnica de oclusión coronaria que consiste en obstruir la arteria coronaria izquierda con hilo ceda para provocar un déficit de riego sanguíneo por consiguiente no se nutre el corazón se produce hipoxia y muerte de células miocárdicas por factores ya mencionados estos compuestos lo que hacen es prevenir, evitar o retardar los efectos del infarto para que al momento de recibir la atención médica no haya daños irreversibles en el paciente después de los tres estadios del infarto agudo al miocardio que son pre infarto en el cual hay ondulación y adelgazamiento de fibras musculares, el infarto en donde se presenta desconexión de discos intercalares ya que como en la fase de pre infarto se menciona se ondulan y adelgazan las fibras musculares pierden consistencia elasticidad y se desconectan unas de otras al producirse la desconexión, se produce entonces necrosis de células musculares se empieza a notar la presencia de núcleos picnoticos comienza a haber pequeños infiltrados de sangre o plasma produciéndose edema e infiltración de polimorfo nucleares que van a ser los responsables de fagocitar a las células miocardicas muertas y finalmente habrá fibrosis se hará la sustitución de tejido muscular por tejido conectivo produciendo el estadio de post infarto en donde hay presencia de fibrosis en el tejido cardiaco para estas alturas será un daño irreparable para la persona que haya sufrido el infarto.⁶

La importancia del estudio histológico como parte de una prueba de los estudios preclínicos del compuesto es que en el estudio histológico se observan los

cambios morfológicos provocados por los compuestos en los tejidos y si hay un daño tisular o hay una mejora en el tejido analizado mediante este estudio.

Se espera que estos estudios que ya se ha notado en los análisis estadísticos que han tenido un efecto tanto vasodilatador como antihipertensivo y cardioprotector no se quede sólo en este trabajo sino que se sigan realizando investigación para asegurar que es un compuesto apto para usarse no sólo en animales sino también en personas consiguiendo el mismo efecto farmacológico satisfactorio que se obtuvo en este caso, los ensayos posteriores nos ayudarán a conocer qué mecanismos utiliza el compuesto para poder producir la vasodilatación, antihipertensión y saber a ciencia cierta cómo es que este tipo de compuestos producen los efectos farmacológicos obtenidos en los estudios realizados en esta tesis y así seguir paso a paso con la investigación del compuesto hasta finalmente cumplir con el objetivo de crear fármacos de origen mexicano que combatan y prevengan las enfermedades cardiovasculares.^{2,3,6}

8.0 CONCLUSIONES

Se recibió la capacitación adecuada para la recolección apropiada y fijación de muestras histológicas así como también del procesamiento de las muestras para obtención de laminillas mediante la técnica convencional de Hematoxilina Eosina en el laboratorio de histología de la FES Cuautitlán Campo 4 mediante la asesoría del Maestro en Ciencias Germán Garrido Fariña.

En el análisis histológico que se realizó el mediante la técnica convencional de Hematoxilina – Eosina en aorta de rata Wistar, rata hipertensa inducida con sal y rata hipertensa espontanea y corazones infartados tratados con los compuestos LQM302, LQM308, LQM310, LQM312, LQM313, LQM318, LQM319, LQM341, LQM342 y LQM 345. Se determinaron los cambios histológicos dados por la hipertensión arterial y el infarto agudo al miocardio.

Se observó en las arterias aortas los cambios en la túnica media a nivel tanto torácica como abdominal. En el caso de los corazones se observaron cambios histológicos como adelgazamiento de fibras musculares, ondulación de fibras musculares, edema, presencia de células inflamatorias, núcleos picnoticos y fibrosis.

Al obtenerse las laminillas teñidas mediante la técnica convencional de Hematoxilina-Eosina se adquirió la capacitación para realizar los diagnósticos histopatológicos de aortas y corazones posteriormente al obtener los resultados y hacer el análisis se corroboró que en las ratas hipertensas espontaneas y las hipertensas inducidas con sal había un incremento en el grosor de la túnica media de las arterias tanto torácica como abdominal y se observo también una mejoría significativa al usar los compuestos LQM312, LQM313 y LQM345 esto se pudo comprobar con el análisis estadístico *t* de student con una confianza de 97.5 % y 99.5 %, histológicamente hablando se observo como un adelgazamiento en el grosor de la túnica media.

En el caso de de los corazones infartados se observó que los compuestos con mayor efecto farmacológico fueron LQM308, LQM310 y LQM318 ya que en el estudio estadístico realizado que en la mayoría de las lesiones tales como

ondulación de fibras musculares, adelgazamiento de fibras musculares, presencia de núcleos picnoticos, edema, desconexión de discos intercalares y fibrosis son nulos estos efectos en comparación con los compuestos LQM302, LQM312, LQM341 y LQM342 en los cuales se presentan muy marcadas las lesiones y los tres estadios del infarto agudo al miocardio que son preinfarto, infarto y postinfarto. Estos compuestos deben ser estudiados a profundidad para poder saber cuál es su mecanismo de acción que ayuda a la disminución de la presión arterial y como ejercen sus efectos cardioprotectores, también deben realizarse estudios para determinar si los compuestos LQM308, LQM310, LQM318, LQM312, LQM313 y LQM345 poseen efectos secundarios que puedan la funcionalidad de otros órganos, así como estudiar su biotransformación y eliminación.

9.0 REFERENCIAS

1. M. J. Lynch. Métodos de laboratorio. Vol.2 . 2^a Edición. Nueva Editorial Interamericana S.A.DE C.V. México, D. F. 1988.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
3. <http://bibliotecas.salud.gob.mx/gsdll/collect/publin1/index/assoc/HASH0155.dir/doc.pdf>
4. Junqueira, L.C. y Carneiro, J.: *Histología básica*. Salvat. México, 1991. 544 pp.
5. KEILBACH B., N. M. Guía para la realización de necropsias y el diagnóstico de algunas enfermedades de los animales domésticos.
6. Adriana L. y Patricia Adriana M.(2007). Valoración del efecto cardioprotector del compuesto LQM 502 en el infarto al miocardio inducido mediante la administración del isoproterenol. FES-C (U.N.A.M.). México. Pp 7-11.
7. Tortora Derrickson, Principios de Anatomía y Fisiología Humana, Ed. Medica Panamericana, México, 11 ed. 2006 1288pg.
8. Guyton & .Hall, *Tratado de Fisiología Médica*. 2000, décima edición Editorial Mc Graw Hil.
9. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina Dorland. 1996. McGraw-Hill - Interamericana de España. Vol. 1.
10. Harrison Principios de Medicina Interna 16a edición (2006). «Capítulo Vasculopatía hipertensiva» (en español). Harrison online en español. McGraw-Hill. Consultado el 16 de junio de 2011.
11. Chandrosoma, P. (1999). Patología General 3^a Ed. El manual moderno. México, México. Pp 648-649.
12. Ganog. (1998). Fisiología médica Editorial Médica Panamericana Buenos Aires Argentina. Pp 230-235.

13. Cormack, D. (1999). Histología de Ham. 9ª Ed. Oxford. México, México. Pp506-512, 524-535.
14. Flores, J. (2004). Farmacología Humana. 4ª Ed. Masson. Barcelona, España. Pp 648-649.
15. Kalant, H. (2002). Farmacología médica. 6ª Ed. Oxford, México, México. pp. 133-193.
16. Latarjet, M. (1995). Anatomía Humana. 4ª Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina. Vol. II. Pp913.
17. Martínez, K y Rodríguez S. (2004). Estudio histológico de los efectos del captopril. FES-Cuautitlán UNAM. Pp. 23-25
18. Robbins, S. (2004). Patología Humana. 7ª Ed. El sevier. Madrid, España. Pp 149-156.
19. Tortora, G. Principios de Anatomía y fisiología. 9ª Ed. Oxford. México, México. Pp 643-668, 677-694.
20. Stevens, A; Lows, J y Young; B. (2003). Histología basica atlas y texto a color. 4ª Ed. El sevier. Madrid, España. Pp 104-106.
21. Yale School of Medicine. 2011. Enfermedades de Arteria coronaria.EUA. <http://www.yalemedicalgroup.org/stw/Page.asp?PageID=STW029232>. 13 Septiembre 2011.
22. Texas Heart Institute. 2011. Anatomía del Corazón. Texas. http://www.texasheartinstitute.org/HIC/anatomy_Esp/anato_sp.cfm. 30 Septiembre 2011.
23. Dr. García. 2011. Trasplante de corazón y pulmón. A.D.A.M. Inc. E.U.A. <http://www.clinicadam.com/salud/7/100147.html>. 18 Agosto 2011.

24. Clínicas Privadas. 2011. Función de la aorta. Clínicas privadas. Artículo. México. <http://www.clinicasprivadas.net/cardiologia/la-funcion-de-la-arteria-aorta.php>. 25 Agosto 2011.
25. Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2006) *Textbook of Medical Physiology* (11th ed.) Philadelphia: Elsevier Saunder.
26. Pedro L. Politi. 2011. Farmacología Clínica. Desarrollo de nuevos medicamentos: Desde la invención hasta la farmacia. Artículo E. Diseño. Buenos Aires. <http://cancerteam.tripod.com/etch001.html>. Consulta realizada 10 Agosto 2011.
27. Guadalajara F. (2005) *Cardiología*. 5a. Ed. Mendez Editores. México DF. 597.pp.

ANEXO 1 Estadística

		tamaño muestra	media	desviación estandar
Lote de rata control	torácica	10	77.1	3.314949304
	abdominal	10	63.2	3.938414797
RWN	torácica	6	79	4.69041576
	abdominal	6	72.3333333	3.386246693
SHR hipertensa espontánea	torácica	5	96.2	9.497368056
	abdominal	5	83.4	3.209363107
Inducida con sal (lote 1)	torácica	6	88.5	5.683308895
	abdominal	6	88.3333333	5.163977795
Inducida con sal (lote 2)	torácica	6	70.6666667	3.614784456
	abdominal	6	70.3333333	3.204163958
Inducida con sal (lote 1 y 2)	torácica	12	88.4166667	5.177895911
	abdominal	12	70.5	3.261343839
Captopril	torácica	5	79.2	6.180614856
	abdominal	5	65.8	4.324349662
LQM-312	torácica	4	80	8.164965809
	abdominal	4	63.25	9.069178574
LQM-319	torácica	4	72	7.257180352
	abdominal	4	63.75	8.539125638
LQM-345	torácica	4	72	12.35583533
	abdominal	4	67.5	2.886751346

NOTA: Cuando el resultado al 99.5% o 97.5% de confianza de la prueba *t* de estudent es igual a 0 se considera que no hubo ninguna diferencia significativa en cambio cuando el resultado es de uno se considera una diferencia significativa a cualquiera de esos porcentajes donde haya aparecido.

	$t_c =$	Grados de libertad	97.50%	Resultado	99.50%	Resultado
<u>Control vs. LQM-312</u>						
Torácica	-0.98218125	12	2.1788	0	3.0545	0
Abdominal	-0.01489485	12	2.1788	0	3.0545	0
<u>Control vs. LQM-319</u>						
Torácica	1.86313672	12	2.1788	0	3.0545	0
Abdominal	-0.170124	12	2.1788	0	3.0545	0
<u>Control vs. LQM-345</u>						
Torácica	1.26543012	12	2.1788	0	3.0545	0
Abdominal	-1.96250215	12	2.1788	0	3.0545	0
<u>Control vs inducida con sal (1)</u>						
Torácica	-5.11875111	14	2.145	1	2.8453	1
Abdominal	-11.0230418	14	2.145	1	2.8453	1
<u>Control vs hipertensa espontanea</u>						
Torácica	-5.86417827	13	2.1604	1	3.2498	1
Abdominal	-9.8892453	13	2.1604	1	3.2498	1
<u>Control vs. Captopril</u>						
Torácica	-0.87134218	13	2.1788	0	3.0545	0
Abdominal	-1.16888559	13	2.1788	0	3.0545	0
<u>Control vs inducida con sal (2)</u>						
Torácica	3.63734966	14	2.145	1	2.9768	1
Abdominal	-3.74051407	14	2.145	1	2.9768	1
<u>Control vs inducida con sal (1 y 2)</u>						
Torácica	-5.95615181	20	2.086	1	2.8453	1
Abdominal	-4.7598012	20	2.086	1	2.8453	1
<u>Normotensa vs hipertensa espontanea</u>						
Torácica	-3.92731521	9	2.2622	1	3.2498	1
Abdominal	-5.52345321	9	2.2622	1	3.2498	1