

41  
29°



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**CAMPO NO. 1**

**EFFECTO DE LA FESC - DIPINA Y DERIVADOS 1,4  
DIHIDROPIRIDINICOS EN EL MODELO DE  
ISQUEMIA Y REPERFUSION MIOCARDICA EN  
RATA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A N :**

**FRANCISCO REBOLLO DIAZ  
SANDRA RIVERA DAVILA**

**A S E S O R E S :**

**DIRECTOR: M. EN C. LUISA MARTINEZ AGUILAR  
COASESOR: ENRIQUE R. ANGELES ANGUIANO  
EDMUNDO CHAVEZ COSSIO**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO**

**1988**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN U. N. A. M.  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'NI Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:  
Efecto de la PMSO-Dipina y Derivados 1,4 Dihidropiridínicos  
en el Modelo de Isquemia y Reperfusión Miocárdica en Rata.

que presenta el pasante: Rebollo Díaz Francisco  
con número de cuenta: 0156068-9 para obtener el TITULO de:  
Químico Farmacéutico Biólogo ; en colaboración con:  
Rivera Lévila Sandra

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 16 de Abril de 1996

PRESIDENTE M.en C. Luisa Martínez Aguilar [Firma]  
VOCAL Q.F.B. Ma. Eugenia R. Pozada Galarza [Firma]  
SECRETARIO Q.F.B. Martha Patricia Zuñiga [Firma]  
PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Norma Laura Belgado [Firma]  
SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Guadalupe Colquini [Firma]



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR U. N. A. M.  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES ESTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:  
Efecto de la FES-C-Dicinas y Derivados 1,4 Dihidropiridínicos en el Modelo de Isquemia y Reperusión Miocárdica en rata.

que presenta la pasante: Rivera Dávila Sandra  
con número de cuenta: 9156108-2 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Biológica ; en colaboración con :  
Rebollo Díaz Francisco

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 16 de Abril de 1996

PRESIDENTE M.en C. Luisa Martínez Aguilar *L.M.A.*  
VOCAL Q.F.B. Ma. Eugenia R. Pozaca Galarza *E.R.P.*  
SECRETARIO Q.F.B. Martha Patricia Zuñiga Cruz *M.P.Z.*  
PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Norma Laura Leirado Buenavista *N.L.B.*  
SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Guadalupe Loezumi *G.L.*

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Profesora Luisa Martínez Aguilar**, por el apoyo y paciencia con la que siempre nos recibio, por la gran calidad profesional y humana y sobre todo por su valiosa amistad.

**Al Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez Cossío**, en la Sección de Investigación, Departamento de Bioquímica, por el apoyo otorgado para la realización de esta tesis en especial al Dr. Chávez y la Bióloga: Julieta Pichardo.

**A DGAPA IN300293 y CRAY RSEARCH, INC PROJECT SC 003195**, por el apoyo recibido durante la realización de este trabajo.

**A la Sección de Química Orgánica:** en especial al Prof. Enrique Angeles, Bato y Nacho por su dedicación y esfuerzo para la realización de este trabajo, gracias por su apoyo en todo momento.

**Al Profesor Salvador Zambrano**, por el apoyo y motivación que nos brindo desde el 1er. día de ingreso a esta Facultad y sobre todo por su valiosa amistad.

**A la Profesora Raquel López Arellano**, por el apoyo y la motivación recibida en nuestra formación profesional, por sus ejemplos y consejos mil gracias.

**A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan** por ser el centro de nuestra formación profesional.

A todos mil gracias

**DALE GRACIAS A DIOS.**

SI TE SIENTES SOLO Y ABATIDO,  
SI TE SIENTES TRISTE Y ENFADADO,  
PIENSAS QUE TAL VEZ TU LO HAS QUERIDO  
PORQUE SIN PENSAR HAS ESCOGIDO  
LO QUE TU Y SOLO TU HAS BUSCADO

SI POR AMARGURA ERES FATALISTA  
SI POR OJALCO SUFRES MÁS  
CANTA COMO LO HACE EL REALISTA  
SE VIVE MEJOR SIENDO OPTIMISTA,  
Y SE ES MÁS FELIZ QUE LOS DEMÁS.

DESEA PARA TODOS LO MEJOR,  
LO MÁS BONITO, LO MÁS HERMOSO  
Y SENTIRÁS QUE A TU ALREDEDOR  
AFLUVIOS SÚTILES DE AMOR  
VAN LLENANDO TU ALMA DE GOZO.

CANTA SUEÑA, GRITA DE ALEGRA  
Y DE DICHA ESCUCHA SU VOZ,  
OTROS NO HAN VISTO NACER EL DÍA,  
Y TÚ ESTAS VIVIENDO TODAVÍA.

**INGRATO.....! DALE GRACIAS A DIOS!**

## DEDICATORIAS

Este trabajo esta dedicado en memoria de MI PADRE, que desde algún lugar siempre bendice mi camino, te llevó en mi mente y en mi corazón .¡ Gracias padre por darme la vida !.

A TI TOÑITA : que con tus palabras de apoyo, tu amor y ternura has logrado que realice mi máxima ilusión, y este es el mejor regalo que te puedo ofrecer. ¡ Te Amo Madrecita !.

A mis hermanos: Armando que siempre me brinda su apoyo y comprensión, A ti Yolita que siempre me has apoyado para seguir adelante y sobre todo a ti Juan Manuel , que siempre has sido mi motivación en todo momento .¡ Los quiero mucho !.

A mi cuñado lalo , muchas gracias por todo el apoyo que me brindas, A ti paty , no sé como agradecerte todo lo que siempre haces por mi.

Rita :gracias por tu apoyo y comprensión.

A mis sobrinos: Daniel, Jessica, Hesly que siempre son la energía que me impulsa a seguir adelante, deseo que en un futuro este trabajo sea una chispa y que ellos enciendan la mecha.

A mis amigos: A ti José que desde algún lugar estas viendo crecer esa semilla que sembraste, A Pedro, Manuel, Carlos, Tomás, Ricardo, Lilia, Angélica, Karina y en especial a toda la 18ava. de Q.F.B., gracias por todo su apoyo Incondicional.

Mo me podía faltar usted Sra. Mary , que con su apoyo y consejos lograron en mi una motivación, gracias.

A toda la familia Rivera Dávila: por el apoyo, comprensión, motivación y confianza que me brindaron. En especial a Don Pascual Y Doña Elena, por todos sus sacrificios y su amistad, este trabajo es lo más valioso que puedo brindarles de todo corazón.

**A ti Sandy:** por tu amistad, compartir tu familia conmigo, tu ayuda, comprensión, y sobre todo tu cariño de amigos y compañeros muchísimas gracias.

Eres y seras mi mejor amiga, yo te deseo de todo corazón seguir adelante por buen camino, con fuerza, valor, confianza, amor y sobre todo fé en Dios, en tí misma y en todos los que te queremos.

## DEDICATORIAS.

**A Mi Padre :** por ser la persona que me dio la vida y al cual Amo y admiro, por ser la cabeza que siempre me inculco en la vida el tener energía y luchar por lo que uno quiere.

**A mi Madre:** por ser la mujer que lucho contra la adversidad para estar conmigo, por esa fuerza y entereza, por ese Amor, por todo ello hoy doy gracias a Dios porque me permite una vez más abrir los ojos y poder admirar la belleza de la vida, de gritar al cielo y decir te bendigo Madre mia por darme la fuerza de tu espíritu, por que juntas logramos lo que tanto anhelabamos, por que todo tu esfuerzo se refleja en este trabajo, por eso y mucho más Gracias Madre mia.

### **A mis Hermanos:**

**Hugo:** Por ese apoyo moral que siempre me has brindado, por ser tu quién puso en mi mente esa espinita de superación, hoy lo vemos realizado, por ser tu quién me enseñó a buscar salidas ante muchas situaciones, por todo ello mil Gracias.

**Olivia:** Antes de decirte hermana, permíteme decirte Madre por que es algo que has sembrado durante toda mi vida, por ese amor, apoyo y comprensión. Mil gracias madre mia.

**Martin:** Este trabajo también es para ti, porque gracias a todos tus consejos, me di cuenta que es posible realizar todo lo que te propones cuando tu lo quieres y si tu lo hiciste conmigo. Puedes hacerlo tú " Animo Negrito ".

**Reynaldo:** Por todo tu apoyo , comprensión y paciencia recibida durante mi vida, por todos tus consejos y por toda la felicidad que me das al verte feliz a Ti ( Gracias Sofi ).

**Mary:** Por todo tu cariño, paciencia ,comprensión y oración que me ha permitido salir adelante, sólo puedo decirte que seguire adelante mientras Dios me de fuerza y me ilumine para seguir dando lata y el momento en el que tú me necesites a mi , este yo contigo.

**Mario:** A ti en especial te quiero dar las gracias, por que compartes conmigo, y reconoces esa cabeza blanca que tanto te quiere como el ser que te dio la vida y sin ella, no tendrías la felicidad que hoy en día tienes con tu familia . Gracias de todo corazón por que una forma u otra me motivas a seguir luchando.

**A mi Abuelo Tomas :** Por todo tu apoyo, cariño y comprensión, por darme la felicidad de tener una familia como la tuya, gracias por compartir momentos tan hermosos como estos conmigo, pero no te preocupes que seguire dando lata . ¡ Tu flaca ! .

**A mis Sobrinos:** Lupe, Fabis, Hugo, Vale, Vicky, Mario Alberto, Marianita, Jessica y Sofia. Por que este trabajo sea la mecha de un cohete de profesionistas.

**Lupita :** Con esfuerzo y llegas, este trabajo es especial para tí, por que con ello quiero decirte que gracias a mi madre que me dio la vida, hoy precisamente toda mi familia tiene un momento chiquitito de fecilidad, tu puedes hacer feliz a los seres humanos con tu presencia en este mundo.

**Fabis:** Mi flaquito chulo . Echale Ganas.

**Frank:** gracias por todos los momentos que compartimos en las aulas y fuera de ellas, pues a cualquier lado que volteara siempre me estendias esa mano, en los momentos faciles pero también los difíciles, gracias por compartir conmigo a tu familia , por ese cariño amor y comprensión que siempre me brindaste .Animo fé en dios y adelante .*Te quiere Sandy.*

**GRACIAS A TODOS LOS QUIERO MUCHO: SANDY**

**ACEPTA LOS RIESGOS, TODA LA VIDA NO ES SINO UNA OPORTUNIDAD**

<b>INDICE GENERAL.</b>	<b>Pág.</b>
I. Introducción.	1.
1. El sistema cardiovascular.	2
1.1. El miocardio .	4
1.2. Metabolismo miocárdico y consumo de oxígeno.	7
1.3.. Bioquímica del músculo cardíaco .	8
2. Fisiología del sistema especializado de conducción.	12
2.1. El electrocardiograma.	15
2.2. Propiedad eléctrica.	17.
3. Isquemia.	18
3.1. Cambios tempranos provocados en un evento de oclusión coronaria.	19
3.2. Eventos metabólicos durante un episodio de isquemia.	20
3.3. Alteraciones morfológicas por sobreestimulación de enzimas dependientes de calcio.	21
3.4. Posibles causas de la fragilidad de la membrana y ruptura en miocardio isquémico.	22
4. Homeostasis de calcio.	22
4.1. Oxirradicales	24
5. Clasificación de arritmias.	25
8. Tratamiento farmacológico.	28
7. Calcio antagonistas.	30
7.1. Tipos de canales de calcio dependientes de voltaje ..	30
7.2. Caracterización molecular de canales de calcio.	32
7.3. Subunidades de el canal de calcio.	33
7.4 Efectos beta- adrenérgicos en canales de calcio del músculo liso y vascular.	34
7.5 Antagonistas de canales de calcio y bloqueadores beta- adrenérgicos. Sitios de acción molecular y diferencias	36

7.6. Clasificación de calcio antagonistas del Subcomité IUPHAR.	38
7.7. Efectos cardioprotectores de calcio antagonistas en hipoxia, isquemia y reperfusión.	39
7.7.1 Significado general de calcio en células muertas.	40
7.7.2. Factores que contribuyen al efecto cardioprotector de los calcio antagonistas.	41
II. Objetivos.	42
III. Material	43
3.1. Preparación de los compuestos.	44
3.2. Diagrama de flujo.	45
3.3. Modelo experimental para obtención de arritmias por isquemia y reperfusión miocárdica en rata	46
3.4 Curva dosis respuesta de la 7-REN	47
3.5. Generalidades de los compuestos.	48
IV. Resultados	
4.1 Registros típicos de los diferentes tipos de arritmias.	58
V. Descripción de resultados.	60
VI. Análisis de resultados.	76
VII. Conclusiones.	92
VIII. Bibliografía.	93

<b>INDICE DE FIGURAS .</b>	<b>Pág.</b>
FIG. 1. El corazón.	3.
FIG.2. La contracción miocárdica.	6
FIG. 3. Metabolismo miocárdico.	7
FIG. 4. Bioquímica de la contracción muscular cardíaca.	10
FIG.5 . Fisiología del sistema especializado de conducción.	14
FIG. 6. Potenciales de acción.	15.
FIG. 7. Tejido miocárdico especializado.	17
FIG. 8. Isquemia.	19
FIG. 10. Propuesta de una estructura molecular de el canal de calcio.	33
FIG. 11. Flujo de calcio en el miocardio.	35
FIG. 12. Liberación de calcio de el retículo sarcoplásmico	35
FIG. 13. Efectos de calcio antagonistas en la Contracción miocárdica	37
FIG. 14. Estimulación alfa-adrenoceptor en músculo liso vascular	37
FIG. 15, Prevención de sobrecarga de calcio por antagonistas de calcio específicos.	40
FIG. 37. Registros típicos de los diferentes tipos de arritmias ventriculares	58

FIG. 16. Actividad antiarritmica de 7-REN 1 mg/kg .	Pág. 61
FIG. 17. Actividad antiarritmica de 7-REN 3.1 mg/kg.	62
FIG.18. Actividad antiarritmica 7-REN 10 mg/kg.	63
FIG. 19. Actividad antiarritmica ANTV-III 3.1 mg/kg.	65
FIG.20 Actividad antiarritmica ANTV-I 3.1 mg/kg.	66
FIG.21 Actividad antiarritmica ANTV-II 3.1 mg/kg.	67
FIG.22 Actividad antiarritmica DHP-10 3.1 mg/kg.	69
FIG. 23. Actividad antiarritmica DHP-11 3.1 mg/kg.	70
FIG. 24. Actividad antiarritmica DHP-12 3.1 mg/kg.	71
FIG.25. Actividad antiarritmica DHP-15 3.1 mg/kg.	72
FIG. 26. Actividad antiarritmica Nifedipina de bayer 3.1 mg/kg.	74
FIG. 27. Actividad antiarritmica Nifedipina Q.O 3.1 mg/kg.	75
FIG.28. Comparación de efectos : Nifedipina de bayer y 7-REN 3.1 mg/kg.	78
FIG. 29. Comparación de efectos: Nifedipina de bayer y ANTV-III 3.1 mg/kg.	80
FIG. 30. Comparación de efectos: Nifedipina de bayer y ANTV-I 3.1 mg/kg.	81
FIG. 31. Comparación de efectos: Nifedipina de bayer y ANTV-II 3.1 mg/kg.	82
FIG. 32. Comparación de efectos: Nifedipina de bayer y DHP-10 3.1 mg/kg.	84
FIG. 33. Comparación de efectos: Nifedipina de bayer y DHP-11 3.1 mg/kg.	85
FIG.34. Comparación de efectos : Nifedipina de bayer y DHP-12 3.1 mg/kg.	86
FIG. 35. Comparación de efectos: Nifedipina de bayer y DHP-15 3.1 mg/kg.	87
FIG.36. Comparación de efectos: Nifedipina de bayer y Nifedipina Q.O 3.1 mg/kg.	90

## I. INTRODUCCIÓN

La principal causa de mortalidad en México se debe a las enfermedades cardiovasculares.

El control de dichas enfermedades se realiza con fármacos que disminuyen la frecuencia de las mismas o bien previenen lesiones en los órganos .

Dentro de estos fármacos se encuentran los antagonistas del calcio fueron introducidos en la farmacología y en el tratamiento cardiovascular durante los años sesentas.

Los calcio antagonistas, son fármacos que inhiben la entrada de los iones calcio a través de la membrana y por lo tanto reducen la disponibilidad de iones calcio intracelulares libres.

Todos los antagonistas de calcio inhiben la entrada de los iones calcio, al interior de la célula sin embargo son más selectivos las dihidropiridinas como es el caso de Nifedipina

Es por ello, que en este trabajo se decidió trabajar derivados dihidropiridínicos como son; DHP-7 (7-REN), en una dosis de 1, 3.1 y 10 mg/kg y con derivados fenólicos como es ; ANTV-I, II y III en una dosis de 3.1 mg/kg , estos fármacos han sido sintetizados en la Sección de Química Orgánica de la FES-C.

Los resultados obtenidos muestran la eficacia antiarrítmica de algunos compuestos en el modelo de isquemia y reperfusión miocárdica en rata .

## 1. EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La función básica del sistema cardiovascular es la de conducir hacia los tejidos al oxígeno y otras sustancias nutritivas, eliminar los productos residuales y acarrear sustancias tales como las hormonas desde una parte a otra de nuestro organismo.

El sistema cardiovascular consta de cuatro partes principales, cada una con diferente actividad :

El corazón, que sirve de motor; a las arterias, que distribuyen la sangre; los capilares, que facilitan los cambios materiales entre la sangre y los tejidos; y las venas, que recogen la sangre y la devuelven al corazón (fig-1).

El corazón se halla rodeado por el pericardio; el cual es una pared que encierra las cámaras, válvulas y arterias que proporcionan el riego sanguíneo al músculo cardíaco.

El pericardio es un saco invaginado que se compone de dos capas 1 fibrosa externa y una serosa interna .

La capa fibrosa externa que tiene una superficie interna de membrana serosa, es el pericardio parietal. La capa serosa interna, que se adhiere al corazón, y que viene a ser la capa más externa de éste es el pericardio visceral.

La pared del corazón: consta de 3 capas distintas :

Epicardio: capa externa.

Miocardio: capa media

Endocardio: capa interna

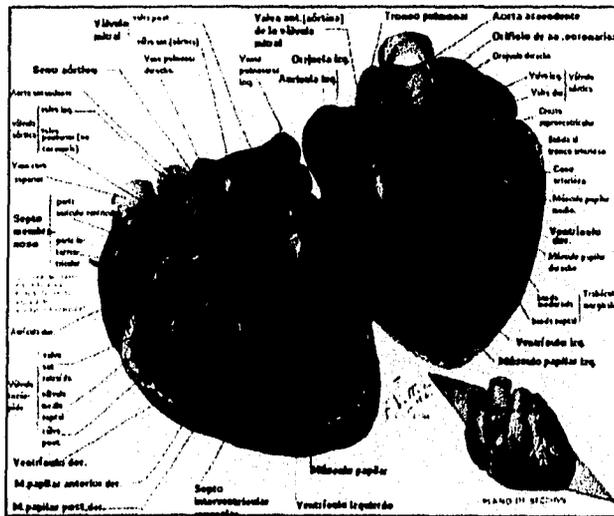
De esta última capa depende la capacidad del corazón para contraerse.

El corazón se encuentra conformado por dos aurículas y dos ventrículos (izquierdo y derecho) , (fig-1).

Por esto que se dice que el corazón está formado en realidad por dos bombas separadas; un corazón derecho, que impulsa la sangre por los pulmones, y un corazón izquierdo, que impulsa hacia los órganos periféricos (7).

La aurícula funciona principalmente como cavidad de entrada hacia el ventrículo, pero impulsa también la sangre, aunque con escasa fuerza. El ventrículo produce la fuerza principal que impulsa la sangre por la circulación pulmonar o periférica.

FIG. 1 .EL CORAZÓN



## 1.1 EL MIOCARDIO

El corazón ejerce su función impelente de sangre gracias, a la propiedad contráctil del miocardio dependiente de un metabolismo muy especializado, y a la propiedad de generar y transmitir un estímulo eléctrico, sin el cual el miocardio no se contrae (fig-2).

### - CONTRACTIBILIDAD -

El miocardio está compuesto de células o fibras musculares estriadas (Fig.2-A), que se separan entre sí por medio de una modificación de sarcolema o membrana celular. La íntima interconexión de unas células con otras, así como la buena conductibilidad eléctrica y transmisión de fuerzas a través de los puntos de contacto, hace que pueda considerarse al miocardio como un sincitio funcional.

En la (Fig.2-B), la fibra muscular contiene una serie de miofibrillas dispuestas paralelamente cada una de las cuales ocupa toda la longitud celular y están formadas por unidades estructurales o sarcómeros que se repiten en serie, dando a la célula una apariencia estriada. El resto del protoplasma que se encuentra entre las miofibrillas contiene un núcleo, numerosas mitocondrias y un sistema tubular o retículo sarcoplásmico.

El sarcómero (Fig. 2-C) o unidad contráctil, está compuesto por dos clases de filamentos proteicos, unos delgados formados por agregados de actina y otros más gruesos de miosina. Los filamentos actínicos quedan fijados a unas bandas oscuras (bandas Z) que delimitan el sarcómero. La troponina es una tercera proteína que está unida al filamento de actina y que inhibe el que la miosina conecte con la actina durante la fase de relajación miocárdica.

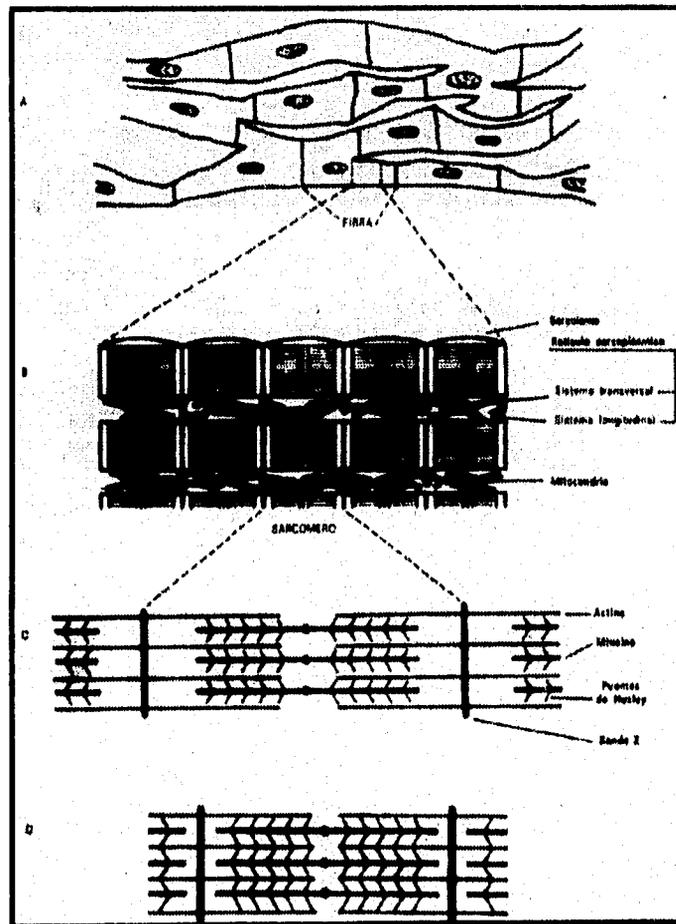
El retículo sarcoplásmico (Fig.2-D) es un sistema túbulo membranoso con dos componentes, uno longitudinal aplicado a la superficie del sarcómero y otro transversal formado por invaginación del sarcolema o membrana celular y que rodea las miofibrillas a nivel de las bandas Z. Ambos componentes no se comunican, pero se contactan en ciertos puntos (cisternas).

La excitación o impulso eléctrico que discurre por la membrana celular se transmite al retículo transversal y de aquí por medio de los puntos de contacto al retículo longitudinal, el cuál libera iones calcio que se difunden fácilmente hacia el interior del sarcómero. El calcio se une a la troponina y abole su poder inhibitorio. Junto con el magnesio y el ATP (trifosfato de adenosina), da lugar a que los puentes miosínicos conecten con puntos reactivos vecinos de los filamentos de actina (formación de actinmiosina) y se produce un desplazamiento de la misma, con la consiguiente aproximación de las bandas Z y acortamiento sarcomérico. La energía necesaria para este desplazamiento proviene del ATP, al convertirse en ADP (Difosfato de adenosina) por acción enzimática de la misma actinmiosina.

La contracción viene dada por la recurrencia cíclica de unión y separación entre los puentes miosínicos y los puntos reactivos de los filamentos actínicos, que les van acompañado durante su desplazamiento. La contracción viene desencadenada por la liberación clásica del retículo sarcoplásmico y finaliza por una nueva captación de calcio por parte del retículo (1).

FIG.2. LA CONTRACCIÓN MIOCÁRDICA

- A) Conjunto de células o fibras miocárdicas.
- B) Vista de dos miofibrillas y parte de una tercera.
- C) Estructura del sarcómero.
- D) Acortamiento del sarcómero o contracción miocárdica.

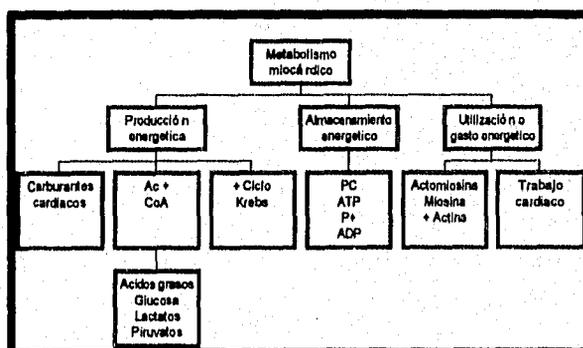


## 1.2 METABOLISMO MIOCÁRDICO Y CONSUMO DE OXÍGENO

Sólo una pequeña parte de la energía total necesaria para el trabajo cardíaco se emplea en trabajo químico. Toda la demás se utiliza en trabajo de contracción. La energía necesaria para el trabajo de la célula miocárdica se libera a partir de un sustrato (glucosa, ácidos grasos, etc.) y antes de utilizarse, se almacena en forma de dos moléculas fosfáticas que se interrelacionan entre sí. Trifosfato de adenosina (ATP) y fosfato de creatina (PC), siendo el ATP la molécula utilizada en último término por la unidad contráctil o sarcómero.

Normalmente, la glucosa es la fuente de energía miocárdica más importante durante el periodo postprandial, mientras que los ácidos grasos lo son en estado de ayuno. El lactato, piruvato, acetato, cuerpos cetónicos y aminoácidos intervienen en proporción muy escasa. Por tanto la energía proviene fundamentalmente de la glicólisis, de la oxidación de los ácidos grasos, y sobre todo del ciclo de Krebs. Estos tres tipos de reacciones desprenden simultáneamente átomos de hidrógeno y electrones; y luego ambos elementos pasan por una cadena enzimática de transporte y liberan su alto contenido de energía, se combinan con el oxígeno. De ahí que en todo momento la magnitud del trabajo cardíaco, equivale aproximadamente al consumo de oxígeno miocárdico (1).

FIG 3. METABOLISMO MIOCÁRDICO



### 1.3 BIOQUÍMICA DEL MÚSCULO CARDIACO

El corazón puede considerarse una máquina químicodinámica que libera la energía almacenada en los enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno de los combustibles sustrato, tales como en las grasas y los hidratos de carbono. El proceso metabólico que se desarrolla en el músculo cardíaco puede dividirse en tres fases:

- 1) Liberación de energía.
- 2) Conservación de energía
- 3) Utilización de la energía

1) El proceso de liberación de energía, incluye las reacciones químicas que rompen los ácidos grasos, la glucosa, los piruvatos y los lactatos, que son los principales sustratos utilizados por el corazón, en fragmentos de dos carbonos que pueden entrar en la vía oxidativa común del ciclo de Krebs, la energía libre desprendida de los enlaces del sustrato es transferida, en forma de electrones del hidrógeno, a lo largo de la cadena enzimática de transporte de electrones (localizada en la mitocondria), hasta el oxígeno, que es aceptor de electrones que está al final de la cadena (5),(fig-4A).

2) La fase de conservación de energía, incluye el proceso de la fosforilación oxidativa, la energía libre desprendida del sustrato oxidable, no se usa directamente en el proceso contráctil se usa para formar enlaces éster de alta energía entre residuos de ácido fosfórico y ciertos compuestos orgánicos. La formación de glucógeno en la célula miocárdica, conlleva a un almacenamiento de energía (fig-4A).

3) La utilización energética, incluye aquéllos procesos por los cuales la energía almacenada en el fosfato terminal del ATP y FC, es conducida al interior del proceso contráctil por medio del cual se realiza el trabajo mecánico. El ATP se usa también para realizar trabajo químico al inducir en la vía metabólica una variedad de reacciones químicas que requieren energía (5),(fig-4B).

La cadena de los acontecimientos quimicomecánicos que se producen paso a paso en la contracción cardíaca, se aclara siguiendo través de un ciclo metabólico, una molécula de glucosa, que es un azúcar sustrato principal de 6 carbonos. La glucosa es aportada por la sangre capilar y con ayuda de la insulina, cruza la pared capilar y la membrana celular miocárdica y penetra en el sarcoplasma donde ingresa en la factoria bioquímica para su fosforilización a glucosa 6-fosfato bajo la influencia enzimática de la hexocinasa. Esta reacción requiere energía, la cuál es aportada por el ATP. La glucosa 6-fosfato así formada puede seguir una de las tres vías siguientes :

- 1) Ser incorporada al glucógeno.
- 2) Experimentar una oxidación directa a través de las reacciones del corto circuito de la pentosa
- 3) Continuar en el curso principal de metabolismo de los carbohidratos, el de la glucólisis, a través de la serie de reacciones de la vía Embden - Meyerhof ( 5 ), (fig-4A).

FIG 4A. BIOQUÍMICA DE LA CONTRACCIÓN MIOCÁRDICA

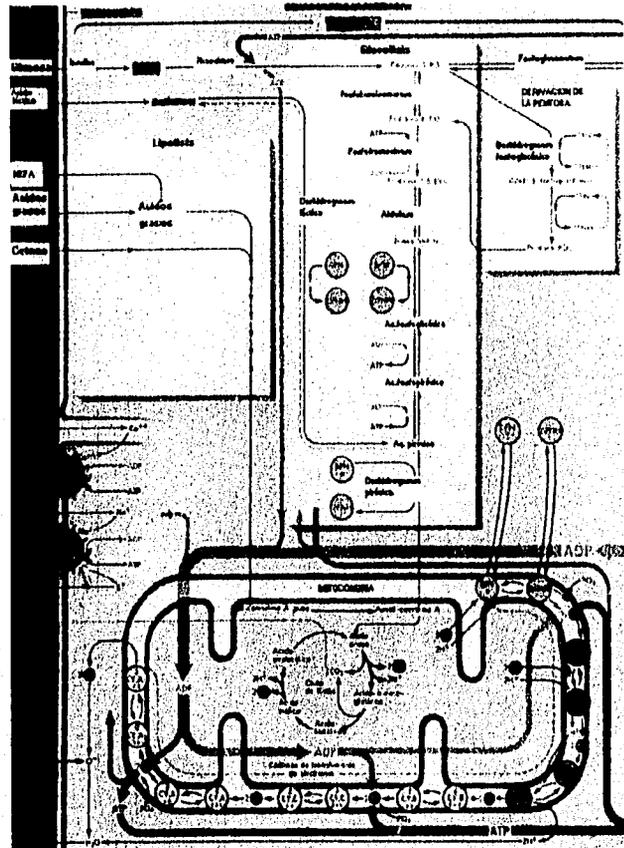
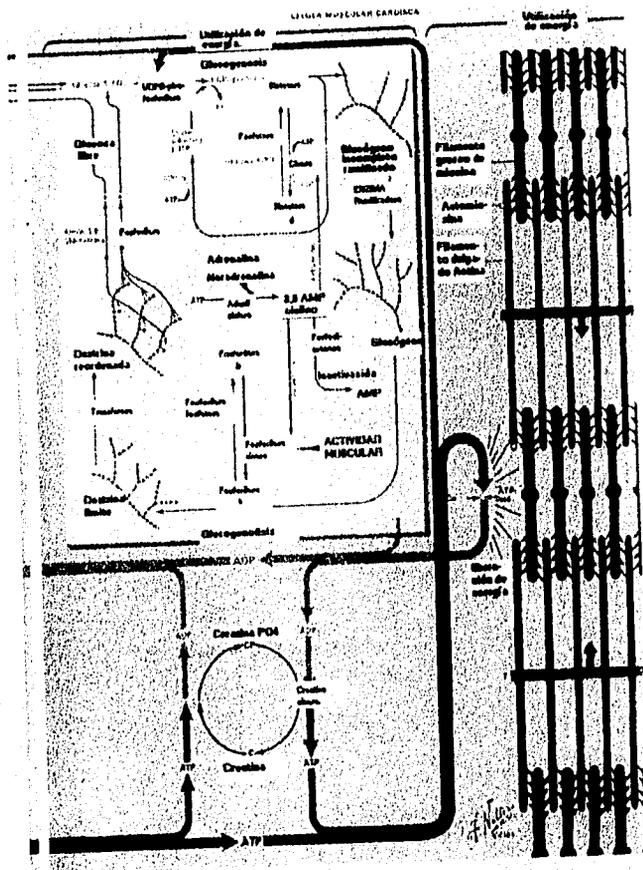


FIG. 4B. BIOQUIMICA DE LA CONTRACCIÓN MIOCÁRDICA.



## 2. FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA ESPECIALIZADO DE CONDUCCIÓN

En condiciones normales, la activación cardíaca es el resultado de un impulso que se origina en una célula o en un grupo de células, que constituyen el marcapaso, y de la propagación de este impulso a todas las fibras de las aurículas y los ventrículos (fig-7).

La llegada de la señal eléctrica a las fibras contráctiles del corazón inicia la contracción. Una actividad rítmica regular requiere la presencia de fibras automáticas especializadas. La contracción coordinada de las aurículas y los ventrículos requiere un sistema que distribuya el impulso eléctrico a las fibras musculares de estas cámaras en la secuencia apropiada y en el tiempo preciso. Realizan ambas funciones grupos especializados de fibras cardíacas.

El tejido neuromuscular, encargado del latido cardíaco consta de:

- a) Nódulo Sinoauricular (SA). llamado marcapaso debido a que el latido cardíaco proviene de impulsos eléctricos que nacen de forma espontánea. Dicho nódulo está en la pared de la aurícula derecha, en la unión de la aurícula y la vena cava superior.
- b) El Nódulo Auriculoventricular (A.V). Está localizado en el suelo de la aurícula derecha.
- c) El Sistema de Purkinje, que incluye las ramas izquierda y derecha del haz auriculoventricular (haz de His) y la pared periférica de Purkinje (7).

Las células cardíacas, como otros tejidos excitables de los mamíferos, tienen una composición iónica intracelular que difiere de la que se encuentra en los fluidos extracelulares. El sodio ( $\text{Na}^+$ ) y el potasio ( $\text{K}^+$ ), son los iones más importantes, (5), (fig-5).

La concentración de  $K^+$  intracelular es aproximadamente treinta veces mayor que la concentración extracelular, mientras que la concentración de  $Na^+$  intracelular es aproximadamente treinta veces menor. A causa de esta diferencia, y debido a que la membrana en reposo es más permeable al  $K^+$  que al  $Na^+$ , la membrana de la fibra en reposo está polarizada.

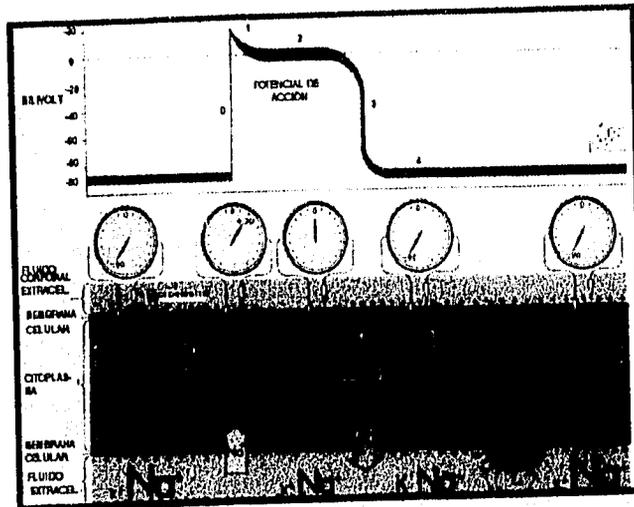
Con el inicio de la excitación hay un cambio en la permeabilidad de la membrana que permite que los iones  $Na^+$ , que transportan una carga positiva, descienden rápidamente por su gradiente electroquímico, a través de la membrana, y penetran en la fibra.

La corriente de  $Na^+$  hacia el interior está representada en la figura por una flecha grande; el cambio resultante en el potencial transmembranal está representado por la línea hacia arriba (fase 0). Después de la excitación hay un periodo de duración variable (fases 1 y 2), durante el cual el potencial de membrana es prácticamente cero.

Este periodo, que suele llamarse la meseta del potencial de acción transmembranal, es la consecuencia del descenso en la permeabilidad al  $Na^+$  y al  $K^+$ . La repolarización o restauración del potencial normal de reposo se produce debido a que hay un aumento en la permeabilidad del  $K^+$  y sobreviene una salida de las células del mismo. La fase de repolarización rápida (fase 3) está seguida por un periodo de potencial de reposo estable (fase 4) hasta la llegada de la onda de excitación.

A fin de mantener los gradientes normales de concentración de estos iones, un sistema de transporte activo, al que suele llamarse bomba, debe expulsar el sodio que ha entrado en la fibra y bombear una cantidad equivalente de potasio. ( 5 ).

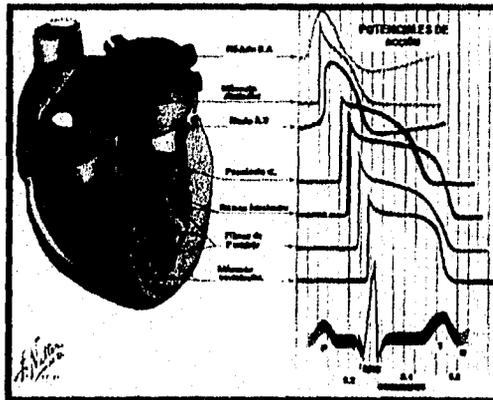
FIG.5. FISIOLÓGIA DEL SISTEMA ESPECIALIZADO DE CONDUCCIÓN



## 2.1 EL ELECTROCARDIOGRAMA

Un electrocardiograma es un gráfico en el que se registran las variaciones del voltaje en relación con el tiempo. Las variaciones son el resultado de la despolarización y la repolarización del músculo cardíaco, que producen campos eléctricos que alcanzan la superficie del cuerpo, donde están colocados los electrodos. Los siete trazados de los potenciales de acción transmembrana indican la secuencia normal de la activación cardíaca en relación al electrocardiograma. (Fig 6).

FIG. 6 POTENCIALES DE ACCIÓN.



En un electrocardiograma normal .

La onda P, es el resultado de la despolarización auricular y tiene una duración no mayor de 0.11 seg.

El intervalo P-R, que comprende la onda P más el segmento P-R, es una medida del tiempo que media entre el comienzo de la despolarización auricular y el comienzo de la despolarización ventricular. Este intervalo no tiene que ser mayor de 0.2 seg.

La onda Q, es la primera deflexión hacia abajo del complejo QRS y representa la despolarización septal.

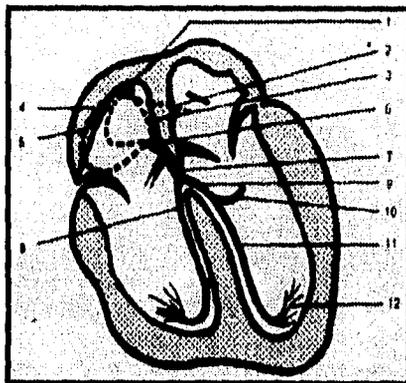
La onda R, es debida a la despolarización apical del ventrículo izquierdo.

La onda S, es la primera deflexión negativa que sigue la onda R, y es debida a la despolarización de la región basal posterior del ventrículo izquierdo .

El segmento S-T, corresponde a la meseta del potencial de acción ventricular.

La onda T, es causada por corrientes generadas en cuanto los dos ventrículos se recuperan del estado de despolarización ( 5 ), (fig-6).

FIG.7 TEJIDO MIOCÁRDICO ESPECIALIZADO



1) Nódulo sinusal. 2) Haz de Bachmann. 3) Haz anterior. 4) Haz posterior. 5) Haz medial. 6) Nódulo auriculoventricular. 7) Fascículo de His. 8) Rama derecha de His. 9) Rama izquierda de His. 10) Rama posterior izquierda. 11) Rama anterior izquierda y 12) Red de Purkinje.

En el corazón normal el impulso eléctrico se origina en el nódulo sinusal, y se perpetúa rítmicamente a una frecuencia de 60 a 100 veces por minuto. En el tejido especializado existen tres tipos de células que se diferencian desde el punto de vista funcional :

- \* Las células P, son muy numerosas en el nódulo sinusal y se les denomina así porque parece que son los elementos en los que se origina el impulso eléctrico cardíaco (células pacemaker o marcapaso).
- \* Las células de transmisión, muy numerosas en el nódulo sinusal como en el nódulo auriculoventricular, son elementos intermedios que recibiendo el impulso de las células P lo transmiten al tercer tipo de células.
- \* o células de Purkinje, que son las encargadas de propagar el impulso eléctrico a gran velocidad a lo largo de los haces internodales auriculares y sistema de His-Purkinje (1).

### 3. ISQUEMIA

La oclusión aguda de una arteria coronaria debido a una enfermedad arterioesclerótica o a la presencia de un trombo origina isquemia miocárdica que trae como resultado un infarto agudo al miocardio (fig-8).

La isquemia miocárdica se define como un estado en el cual el flujo sanguíneo al miocárdio no es suficiente para proveer de oxígeno a las células, pasando de una respiración aeróbica a una glucólisis anaeróbica para producir energía (2).

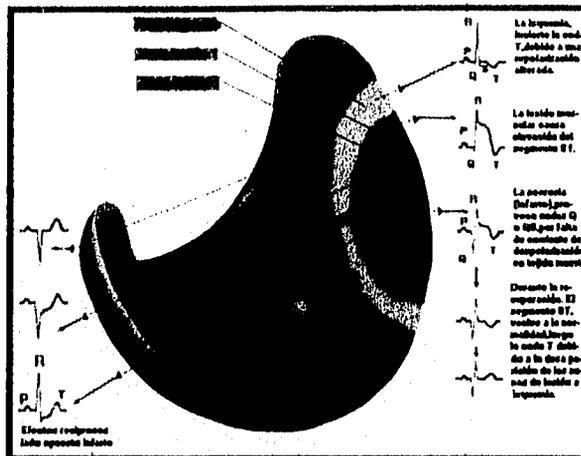
En caso de isquemia coronaria el ATP se desintegra en ADP, AMP y adenosina. Como la membrana celular es permeable a la adenosina, cruza adentro al espacio extracelular, donde esta es degradado a inosina, hipoxantina y xantina. Se cree que dicha adenosina liberada es una de las sustancias que provoca dilatación de las arteriolas coronarias durante la hipoxia coronaria.

La ausencia de flujo colateral en la isquemia severa, impide el aporte de sustratos metabólicos, así como favorece la acumulación de catabolitos en el tejido afectado.

Al momento que se elimina la obstrucción coronaria, hay una entrada abrupta de sangre que lleva oxígeno y nutrientes al tejido. A esta entrada de sangre al miocárdio después de un período de isquemia es a lo que se le denomina reperfusión (2).

El daño mediado por la reperfusión de corazones isquémicos, provoca diversos eventos fisiológicos entre los que destacan: arritmias, contracción muscular, y alteración de los niveles de  $Ca^{2+}$  (5).

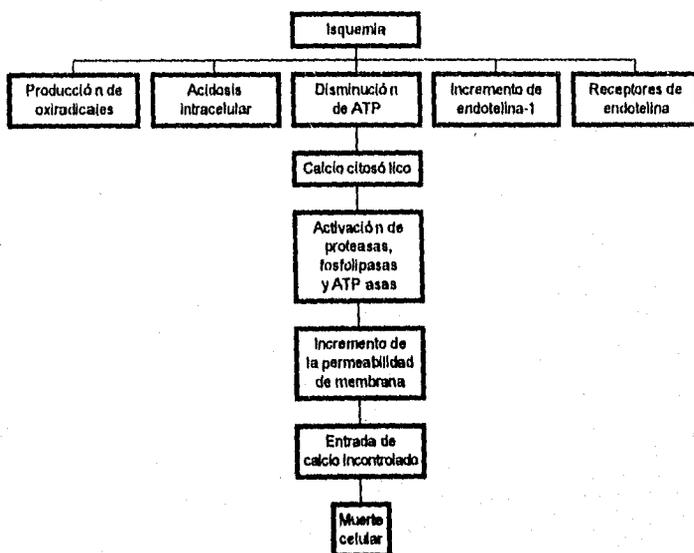
FIG. 8. ISQUEMIA



### 3.1 CAMBIOS TEMPRANOS PROVOCADOS POR UN EVENTO DE OCLUSIÓN CORONARIA

- 1.- Acidosis intracelular.
- 2.- Disminución de energía, reservas de fosfato .
- 3.- Flujo de  $K^+$  unido con un influjo de  $Na^+$  .
- 4.- Hinchazón de la célula .
- 5.- Potencial transmembranal alterado .
- 6.- Aumento de calcio citosólico .
- 7.- Liberación de enzimas proteasas y fosfolipasas.
- 8.- Malfuncion de la mitocondria .
- 9.- Generación de radicales libres.
- 10.- Arritmias cardiacas. ( 6 ) .

**3.2 REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE EVENTOS METABÓLICOS  
DURANTE UN EPISODIO DE ISQUEMIA**



### 3.3 ALTERACIÓN MORFOLÓGICA POR SOBRESTIMULACIÓN DE ENZIMAS DEPENDIENTES DE CALCIO

Los sitios intracelulares donde la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  induce alteraciones funcionales y estructurales están en mitocondria, el sarcolema membranar, el reticulo sarcoplasmico y las miofibrillas ( 15 ).

El primer efecto resulta de una sobre estimulación de actividad de  $\text{Ca}^{2+}$  miofibrilar ATPasa, hay hipercontracción miocárdial con subsecuente desgarramiento de estructuras de línea Z, entonces, dentro de unas pocas horas desintegrando líneas Z y miofibrillas para una masa amorfa, lisis de proteínas, siendo atraídas por proteasas dependientes de la actividad de calcio (15).

Con el incremento de  $\text{Ca}^{2+}$ , la mitocondria esta severamente dañada la sobrecarga de calcio asistólica induce la apertura de un poro no específico, permeable para masa molecular pequeña de soluto, subsecuentemente, la mitocondria se hincha y es incapaz de sintetizar ATP y fomentar acumulación de calcio. ( 17 ).

De este modo la homeostasis de calcio no controlado causa irreversible daño celular, seguido de un catabolismo abrumador de nucleótidos, proteínas y fosfolípidos con cierto daño mitocondrial .

### 3.4 POSIBLES CAUSAS DE LA FRAGILIDAD DE LA MEMBRANA Y RUPTURA EN EL

#### MIOCÁRDIO ISQUEMICO

- 1.- Peroxidación lipídica.
- 2.- Activación de proteasas sensibles -Ca<sup>2+</sup>.
- 3.- Activación de fosfolipasas sensibles -Ca<sup>2+</sup>.
- 4.- Estrés física causada por :
  - a) Hinchazón osmótica .
  - b) Contracción sostenida. (relajación sostenida incompleta) .

#### 4. HOMEOSTASIS DE CALCIO

La pérdida de homeostasis que ocurre con respecto al calcio ( 34 ) es muy importante, sin embargo este es un evento temprano, el cual existe por la entrada masiva de calcio que se acompaña por la reperfusión .

Utilizando la Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Indicadores sensibles de Ca<sup>2+</sup> han confirmado la predicción ( 24 ), que durante la etapa temprana de isquemia incrementa el Ca<sup>2+</sup> citosólico . El mecanismo responsable para este incremento es el siguiente :

Lo que muestra que este evento se considera multifactorial de origen intra y extracelular .El componente extracelular probablemente involucra pequeñas cantidades de Calcio que es intercambiado por Sodio, el Sodio se acumula intracelularmente por el intercambio de protones

liberados durante el metabolismo anaerobico. El principal componente sin duda es de origen intracelular. Los mecanismos que están involucrados incluyen el desplazamiento de protones del calcio previamente unido, aumento de la salida del calcio del Reticulo sarcoplásmico (posiblemente por que el daño es causado por la producción de radicales libres que resultan por el tiempo prolongado de apertura de el canal para la salida de calcio), deficiencia de los mecanismos de captación de calcio responsables de su regreso de citosol al retículo sarcoplásmico, la deficiencia de energía para el buen funcionamiento de la bomba ATPasa sarcolemica responsable de la eliminación del calcio a través de ella (10,000 :1; fuera y dentro respectivamente), y el intercambio  $H^+$ - $Ca^{2+}$  de la mitocondria .

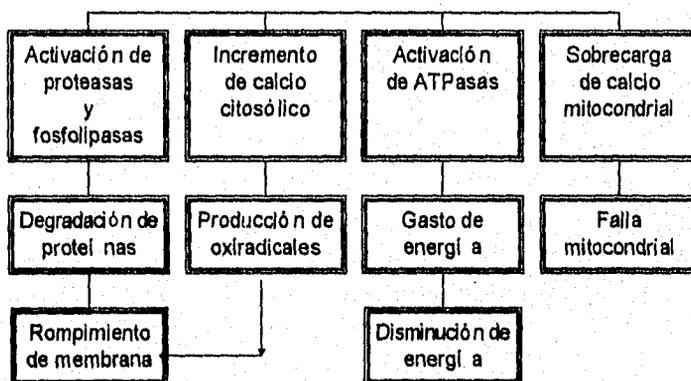
Si la duración de un episodio de isquemia progresa el Sarcolema puede llegar a destruirse posiblemente por la formación de radicales libres y que el efecto de estos radicales es formar nuevamente en la arquitectura de la membrana localizados en los fosfolípidos ( 11 ). Las consecuencias de esta isquemia inducida incremento el  $Ca^{2+}$  citosólico. Ellos incluyen :

- 1.- Activación de proteasas liposomal y fosfolipasas, resultando un daño ultraestructural.
- 2.- producción de oxirradicales .
- 3.- Activación de ATPasa dependiente de  $Ca^{2+}$ , el cual apresura la disminución de reservas de ATP
- 4.- Acumulación de  $Ca^{2+}$  en el citosol y lo que hace en realidad es contribuir a una elevación en la tensión de reposo de la diástole final lo que existe en condiciones isquémicas ( 8 ).

#### 4.1 OXIRADICALES

Son metabolitos altamente reactivos, de oxígeno molecular, si se acumulan, provocan lesión provocadas por reperfusión y arritmias (12 y 19). Algunos de los efectos de acumulación de radicales libres puede ser contado en términos de su habilidad para activar mecanismos que son responsables del incremento de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico. Por ejemplo, ellos tienen un efecto directo en la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de canales del retículo sarcoplásmico (21), inhibe la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  por el retículo sarcoplásmico, estimula el intercambiador  $\text{Na}^+ \text{-} \text{Ca}^{2+}$  (33), incrementa la fragilidad de la membrana (11) e inhibe la regulación de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial. Radicales libres están siendo producidos constantemente durante condiciones de perfusión aeróbica, su producción es importante bajo condiciones isquémicas. La privación de oxígeno disminuye al miocardio de la protección por las vías de atrapamiento, resultando por una producción masiva de radicales libres, conforme a la acumulación de oxiradicales.

#### REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS CONSECUENCIAS DE UN INCONTROLADO INCREMENTO DE CALCIO CITOSÓLICO



## 5. ARRITMIAS PRESENTES DESPUÉS DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA

En términos generales, se refiere a una anomalía e irregularidad en el ritmo cardíaco. El término disritmia implica un ritmo anormal, en tanto que una arritmia implica la falta de ritmo.

Una arritmia resulta cuando hay una alteración en el sistema de conducción del corazón, ya sea debido a una producción deficiente de los impulsos eléctricos o a fallos en la conducción de los impulsos en el momento en que atraviesan el sistema (2).

### CLASIFICACIÓN DE LAS ARRITMIAS

#### 1.- RITMOS SINUSALES ANORMALES

A. TAQUICARDIA; Significa frecuencia cardíaca rápida, mayor de 100 latidos por minuto: Las tres causas generales de taquicardia son: aumento de la temperatura corporal, estimulación del corazón por el simpático y estados tóxicos del corazón.

B. BRADICARDIA ; Significa frecuencia cardíaca más lenta, con menos de 60 latidos por minuto.

C. ARRITMIA SINUSAL . Es el resultado de diversos reflejos circulatorios, por ejemplo cuando la presión arterial se eleva y disminuye en cada ciclo circulatorio, los receptores son estimulados y deprimidos, originando refleja lentitud y aceleración alternada del corazón.

## 2. RITMOS ANORMALES RESULTANTES DE BLOQUEO DE LA CONDUCCIÓN DEL IMPULSO

A. BLOQUEO SINOAURICULAR ; En casos raros el impulso del nodo sinoauricular queda bloqueado antes de penetrar en el músculo auricular, en este caso existe una cesación de ondas P por paro de la aurícula. Sin embargo el ventrículo toma un nuevo ritmo, y el impulso generalmente se origina en el nodo auriculoventricular, de manera que QRS-T no se altera.

B. BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR; Los impulsos pasan de las aurículas a los ventrículos, siguiendo el haz auriculoventricular, denominado también haz de His. Los diferentes procesos que pueden disminuir la rapidez de conducción del impulso a través de este haz, o bloquearlo totalmente son los siguientes:

b-I) Isquemia de las fibras de unión auriculoventricular.

b-II) Compresión del haz auriculoventricular por tejido cicatrizal o por precipitaciones cálcicas.

b-III) Inflamación del haz auriculoventricular o de fibras de la unión auriculoventricular .

C. BLOQUEO INCOMPLETO.

## 3. CONTRACCIONES PREMATURAS

Una contracción prematura es una contracción cardíaca antes del momento en que debiera producirse. El proceso también se denomina extrasístole, latido prematuro o contracción ectópica.

Sus causas suelen ser :

1.- Zonas locales de isquemia .

2.- Pequeñas placas calcificadas en diversos puntos del corazón que ejerce presión contra el músculo cardíaco.

3.- Irritación tóxica del nodo A-V, sistema de Purkinje o miocardio .

A. CONTRACCIONES AURICULARES Y VENTRICULARES PREMATURAS.

B. TAQUICARDIA VENTRICULAR PAROXISTICA.

#### 4. RITMOS ANORMALES DEPENDIENTES DE MOVIMIENTOS CIRCULARES

A. ALETEO AURICULAR .

B. FIBRILACIÓN AURICULAR; Existe un gran numero de impulsos que difunden en todas direcciones a través de las aurículas .

C. FIBRILACIÓN VENTRICULAR; El electrocardiograma es muy anormal y no suele presentarse tendencia ninguna a ritmos de algún tipo.

## 6. TRATAMIENTO DE LAS DISRRITMIAS Y BLOQUEOS DE LA CONDUCCIÓN

La terapéutica medicamentosa. Se emplea :

- a) para suprimir o prevenir las disrritmias.
- b) para reducir la respuesta o frecuencia ventricular en las disrritmias supraventriculares y
- c) para incrementar la frecuencia cardiaca cuando está muy disminuida (bloqueos) , (2)

### MEDICAMENTOS EMPLEADOS PARA SUPRIMIR O PREVENIR LOS RITMOS EXTRASISTOLICOS

Su modo de acción es desconocido, es probable que muchos de ellos actúen a nivel de la membrana celular, impidiendo la salida de potasio durante la despolarización y, por tanto, produzca una disminución de la excitabilidad, del periodo refractario y de la velocidad de la conducción en el miocárdio ordinario .

1.- Lignocaina (lidocaina, Xilocaina ). Es el medicamento de más valor en el tratamiento de las disrritmias ventriculares peligrosas, no ejerce efecto depresor del miocardio. Debe inyectarse por vía endovenosa (2).

2.- Procainamida, es un buen medicamento para las disrritmias ventriculares peligrosas, pero tiende a producir cierta depresión del miocardio cuando se da por vía endovenosa (2).

3.- Quinidina. Es muy efectiva en el tratamiento de las disrritmias ventriculares y en las auriculares, al administrar por vía endovenosa hay depresión profunda de la contractibilidad miocárdica (2)

4.- Difenilhidantoina. Es efectiva sobre todo en las disrritmias inducidas por los digitálicos (2).

5.- Propanolol. Este inhibidor de los receptores beta adrenérgicos, es el mejor medicamento para abolir una taquicardia sinusal, ejerciendo un buen efecto en las disrritmias ventriculares (2).

6.- Amiodarona. Útil en la prevención de las disrritmias supraventriculares (2).

#### MEDICAMENTOS EMPLEADOS PARA ACELERAR LA FRECUENCIA CARDIACA .

1.- Atropina. Es un bloqueante colinérgico, y por tanto facilita la acción del nódulo sinusal, del nódulo auriculoventricular, y la conducción a través del tejido específico; por eso se emplea en el tratamiento de la bradicardia sinusal, en la bradicardia por ritmo nodal y en los bloqueos transitorios de segundo grado (2).

2.- Isopropalina. Aumenta la actividad de los nódulos sinusal y auriculoventricular, así como la conducción del tejido específico auriculoventricular. Se emplea en los bloqueos auriculoventriculares avanzados (2).

#### MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN SOBRECARGA DE CALCIO.

1. Calcio antagonistas, (tabla -2).

## 7. CALCIO ANTAGONISTAS

Los iones calcio juegan un papel importante en la regulación de la interacción actina-miosina, en el miocardio y en el músculo liso vascular, fundamentalmente controlando el estado hemodinámico de el sistema cardiovascular. Los iones calcio son requeridos para la actividad marcapaso de las células del nodo sino-auricular y por conducción a través del nodo auriculo-ventricular. ( 16 ), enfatizó el efecto de los calcio antagonistas en la protección para estados de sobrecarga de calcio, tal como ellos causan por preparar gradualmente la estimulación de catecolaminas.

Los calcio antagonistas interaccionan específicamente con los canales de calcio y con la entrada de iones calcio a través de aquellos canales, los buenos términos parecen ser canales antagonistas de calcio, entrada de calcio antagonistas, y antagonistas de canal lento. Pueden ser miembros de los grupos específicos de drogas antagonistas de canales de calcio, la droga de mas efecto directamente para Inhibir la entrada de canal de calcio a través de canales de calcio, y esta acción puede ser específica para entrada de calcio dependiente de voltaje, (tabla-1).

### 7.1 TIPOS DE CANALES DE CALCIO DEPENDIENTE DE VOLTAJE

Inicialmente esto se realizó para distinguir los canales de calcio lentos y los canales de sodio rápidos. Diferencias entre estos dos canales fueron encontrados primero por electrofisiólogos como es (13), experimentando con dosis tóxicas de drogas antiarrítmicas, "quinidina". Esta droga inhibe un canal de sodio, inhibió la fase rápida de el potencial de acción normal cardiaco para descubrir una fase lenta. La fase lenta de el potencial de acción fue debido a una corriente creciente de calcio a través de el canal de calcio ( 31 ). La permeabilidad de los canales de calcio para iones calcio fue 100 veces más en comparación para iones sodio.

El canal de calcio puede ser subdividido dentro de ciertos tipos funcionales ( 9 ), describió dos subdivisiones mayores de canales de calcio en el sistema cardiovascular, a saber los canales L y T. Canales adicionales del sistema nervioso son los canales N y P. El canal T, puede ser responsable para la primera fase de apertura de el canal lento, estos canales T, no interactúan con drogas antagonistas de canales de calcio. Canales T parecen ser especialmente importante en la despolarización eléctrica temprana de el nodo sino-auricular y por lo tanto puede ser relacionado con la iniciación de el latido cardíaco.

La importancia de los canales L para la fase subsecuente de canales de calcio se da por 2 razones : apertura y modo de trabajo :

Modo 1: tiene un estallido corto de apertura y Modo 2 : el canal abrió por periodos largos.

**TABLA 1. PROPIEDADES DE CANALES DE CALCIO TIPO T Y L  
CONTRASTANDO PROPIEDADES DE CANALES DE CALCIO TIPO T Y L**

	TIPO T	TIPO L
Activación de entrada : Nodo S.A	- 60 a -50 mv	- 40 mv
Activación de entrada : Atrial	- 50 mv	- 30 mv
Activación de entrada : Ventriculos	- 40 mv	- 20 mv
Canal conductor	9	25
Medio tiempo abierto	Corto de 1 a 2 mseg.	Muy corto menor a 1 mseg.
Inactivación cinética	Rápido	Lento.
Canal bloqueador	Niquel, Amilodipina y Tetrametrin.	Clásicos calcio antagonistas: Verapimil, Nifedipina y Diltiazem.
Estimulación $\beta$ -receptor.	No hay efecto.	Mayor efecto.
Antagonistas de calcio	No hay efecto	Canales abiertos.

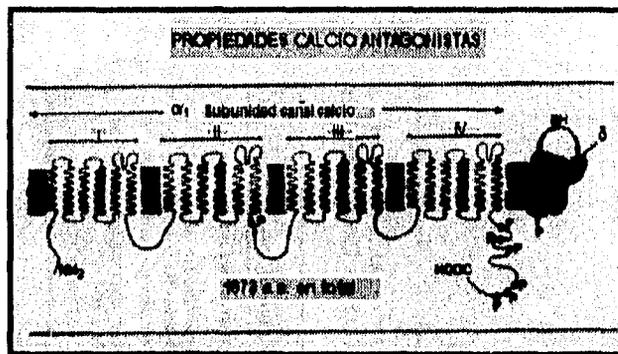
## 7.2 CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE CANALES DE CALCIO

A pesar de la gran diferencia funcional entre los canales de calcio y sodio, desde el punto de vista molecular éste es un sorprendente grado de traslapo y homología, estos dos canales pertenecen claramente a la misma familia. Como en el caso de el canal de sodio, la mayor subunidad alfa de el canal de calcio contiene 4 dominios transmembranales, cada uno de estos dominios consisten de 6 hélices, en el cual un segmento específico, se llama S4, es rico en aminoácidos cargados positivamente (fig. 10). El segmento S4 puede ser el sitio sensible al voltaje a través de el canal, por ejemplo el sensor de voltaje.

Durante la despolarización, se creyó que las cargas positivas asociadas inducen cambios conformacionales en el sensor de voltaje que permite que el canal abra y cierre: regula procesos compuerta. El sitio actual de el poro que une a los Iones Calcio se cree que está entre hélice S6 y S5 ( 13 ).

Una de las principales evidencias entre los canales de calcio y sodio yace en los sitios en la fosforilación asociado con el canal de calcio. La fosforilación en los canales proteicos toman lugar en respuesta a la estimulación beta adrenérgica, a través de procesos dependientes de el 2do mensajero AMP cíclico. El último activa proteína cinasa, la cual cataliza el proceso de fosforilación. Cuando el canal de calcio es fosforilado, este puede estar probablemente en estado abierto; por ejemplo el modo 2.

FIG. 10. PROPUESTA DE UNA ESTRUCTURA MOLECULAR DEL CANAL DE CALCIO



### 7.3 SUBUNIDADES DE EL CANAL DE CALCIO

El canal de calcio en el corazón o en el músculo liso vascular es compuesto de 4 subunidades con un peso molecular total de alrededor de 220,000 Daltones, de esto uno de los mayores canales de calcio es aquel que contienen poros en la subunidad  $\alpha$ -1, con un peso molecular de 165,000 Daltons. La subunidad  $\alpha$ -1, solo contiene los sitios de fosforilación y sitios de unión para antagonistas de canales de calcio. Esta es la combinación de subunidades  $\alpha$ -1 y  $\beta$  que aparecen para tratar tejidos específicamente de canales de calcio ( 22 ).

La subunidad  $\alpha$ -2, es una glicoproteína larga que no incluye sitios de unión para calcio antagonistas. La subunidad  $\beta$  aparece para jugar un papel importante en la regulación de propiedades apertura de la subunidad  $\alpha$ -1. ( 24 ). Cuando se combinan subunidades  $\alpha$ -1 y  $\beta$ , el numero de sitios receptores de la droga incrementa 10-veces .

#### 7.4 EFECTOS $\beta$ -ADRENÉRGICOS EN CANALES DE CALCIO DEL MÚSCULO LISO Y VASCULAR

La estimulación  $\beta$ -adrenérgica incrementa la entrada de calcio en el corazón, a través de un mecanismo diseñado, en el caso de músculo liso vascular y por todas partes la respuesta para la estimulación es vasodilatación. La diferencia entre la contracción en el miocardio y la relajación en el músculo liso requiere de un breve mecanismo contráctil en miocardio y músculo liso vascular.

##### MECANISMO CONTRÁCTIL

Los eventos básicos en el ciclo de contracción cardíaco incluye lo siguiente (Fig. 11).

1o. Apertura de los canales de calcio voltaje dependiente tipo L. Los túbulos cardíacos, admiten iones calcio del espacio subsarcolemico, relativamente una cantidad pequeña de calcio por el canal da una elevación considerable de el calcio de el retículo sarcoplásmico, como aumenta la concentración del ion calcio libre citosólico, esta interactúa con una de las proteínas contráctiles, troponina C. Esta interacción permite que los filamentos de actina-miosina, interactúen el uno con el otro, dando lugar a la contracción.

Mientras tanto la alta concentración de calcio citosólico ejerce la regulación Feed-Back sobre el retículo sarcoplásmico para inhibir la liberación de el calcio y para estimular la bomba de calcio. El resultado es que la concentración de calcio citosólico, disminuye, la interacción entre actina y miosina llega a ser menor y el corazón comienza a relajarse. La secuencia de eventos completa es iniciada por la actividad de el canal de calcio operado por voltaje.

FIG.11. FLUJO DE CANAL DE CALCIO EN EL MIOCARDIO

" La mitocondria puede actuar como buffer a través de un cambio excesivo en el calcio libre citosólico "

SR: Reticulo sarcoplásmico.  
MITO: mitocondria.

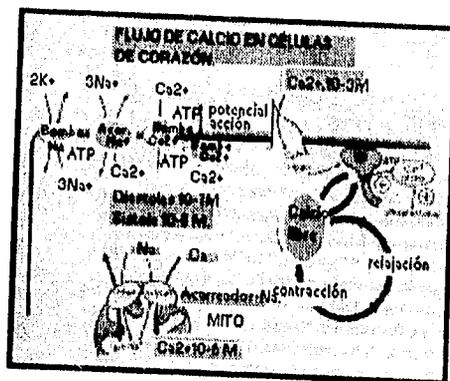
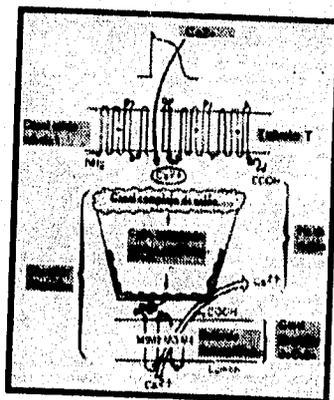


FIG.12. PROPUESTA DEL PAPEL CRUCIAL DE EL TUBULO BASE Y LIBERACIÓN DE CALCIO DE EL CANAL DEL RETÍCULO SARCOPLÁSMICO EN LA EXCITACIÓN- CONTRACCIÓN.



## 7.5 ANTAGONISTAS DEL CANAL DE CALCIO CONTRA BLOQUEADORES $\beta$ ADRENÉRGICOS

### SITIOS DE ACCIÓN MOLECULAR Y DIFERENCIAS

El modelo común para canales de calcio predice que estos pueden estar cerrados, entre las propiedades de antagonistas de calcio y agonistas  $\beta$ -adrenérgicos; y antagonistas de calcio y antagonistas  $\beta$  adrenérgicos (Fig. 13). Las propiedades de agonistas  $\beta$ -receptor son sin embargo expresados por una elevación de AMP cíclico intracelular, el cual activa proteína cinasa provocando:

- 1) Fosforilación de la subunidad  $\alpha$  y  $\beta$  de el canal de calcio para cambiar el estado inactivado a un estado de reposo, el cual puede estar abierto sobre despolarización de voltaje.
- 2) Fosforila para activar la bomba de calcio de el retículo sarcoplásmico, con eso la proporción de calcio incrementa y.
- 3) Fosforila troponina, actina, el cual aumenta la proporción de relajación.

El número de canales inactivados incrementa la inhibición del receptor  $\beta$ , sin embargo antagonistas de calcio incrementan el número de canales bloqueados (31). Sin embargo las DHP's tienen una alta afinidad tejana para el inactivado que para el resto de los canales (33) y (38).

En músculo liso vascular bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos inhiben la formación de AMP cíclico como en otros tejidos, este es un sitio de acción diferente de AMP cíclico, nombrada la miosina cadena ligera cinasa, el cual es inhibido por AMP cíclico (Fig. 13), disminuye la formación de AMP cíclico y esto promovió contracción en músculo liso vascular. Esta es una de las diferencias críticas entre bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos y antagonistas de calcio.

FIG.13. CONTRACCIÓN MIOCARDIAL.  
 REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE DIFERENTES EFECTOS INTRACELULARES DE  
 CALCIO ANTAGONISTAS CONTRA FÁRMACOS  $\beta$ -ANTAGONISTAS.

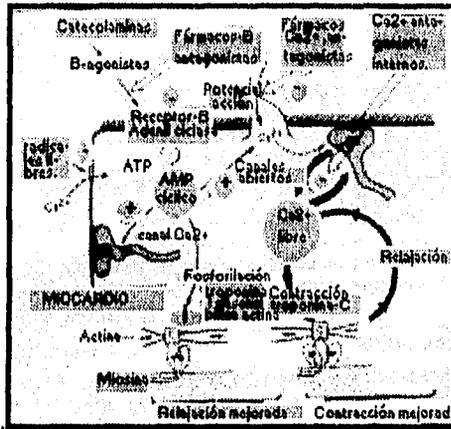
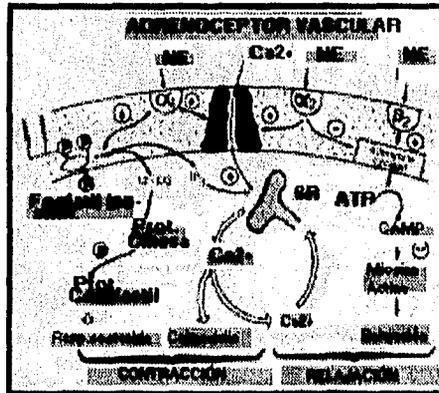


FIG.14 MENSAJEROS PROPUESTOS DE LA ESTIMULACIÓN ALFA- ADRENOCEPTOR EN  
 MUSCULO LISO VASCULAR, DOS ALFA- RECEPTORES.



7.6. TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE ANTAGONISTAS DE CALCIO DE EL SUBCOMITÉ IUPHAR (Unión Internacional de farmacólogos, 1992), el ISFC (Sociedad Internacional y federación de Cardiología, 1987), GodFraind et al, 1986 y (la Clasificación Química de la Organización Mundial de la Salud, 1987).

SUBCOMITÉ IUPHAR	SOCIEDAD INTERNACIONAL Y FEDERACIÓN DE CARDIOLOGÍA	GODFRAIND ET. AL	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.
ANTAGONISTAS DE CALCIO.	ANTAGONISTAS DE CALCIO.	BLOQUEADORES DE ENTRADA DE CALCIO.	ANTAGONISTAS DE CALCIO.
<p>1. Canal selectivo L. a) Sitio dihidropiridino. (Gusta - Nifedipina). b) Sitio benzodiazepino. (Gusta diltiazem ). c) Sitio fenilalquilamina. (Gusta- Verapimil). d) Otros sitios mal identificados</p>	<p>A. Aparentemente específicos en canales de calcio dependientes de voltaje, 3 sitios de unión, todos los que interactúan con sitios DHP, Verapimil, Nifedipina, Diltiazem (V,N,D).</p>	<p>1 A. Canales de calcio lento, selectivos para miocárdico: Verapimil, Nifedipina y Diltiazem. 1 B. Selectivo(vascular), pero no efectos miocárdicos: Flunarizina, Cinarizina.</p>	<p>1. Selectivos para canales de calcio lento: Verapimil, Nifedipina y Diltiazem. 2. No selectivos para canales de calcio lento. a) Difenil piperazinas. (Cinarizina, Flunarizina).</p>
<p>2. Canales T, P y N. (Drogas selectivas no conocidas). 3. Modulación de canales no selectivos (Bepridil, Flunarizina y otros). 4. Otros canales de calcio selectivos: Ryanodina liberada al canal o al retículo sarcoplásmico.</p>	<p>B. Menos específicos sólo antagonistas de calcio, interactuando con sitios DHP. a) Bloqueadores calcio-sodio : Bepridil, Tiapamil, Lidoflazina. b) Flunarizina, Cinarizina. l) Otros antagonistas menos específicos de Ca<sup>2+</sup> no interactúan con sitio DHP: Fenilaminas, Perhexilina. C. Sitio de acción primario en otra parte con actividad incidental Ca<sup>2+</sup>-antagonistas.</p>	<p>II A. Bloqueadores calcio sodio incluyendo Fenil - aminaperhexilina. II B. Sitio de acción primario.</p>	<p>b) Derivados fenilamina. c) Otros (Bepridil, Perhexilina ).</p>

## 7.7 EFECTOS CARDIOPROTECTORES DE CALCIO ANTAGONISTAS EN HIPOXIA , ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

Isquemia o hipoxia miocárdica es siempre complicada por una acumulación de calcio intracelular, (15). El aumento de calcio interno observado durante la isquemia puede indicar flujo transarcolemal de calcio, seguido por la reducción de potencial de membrana y empeoramiento de energía dependiente de calcio para la salida y la captación (35).

De este modo, en corazones hipóxicos e isquémicos las consecuencias de depresión simple de síntesis de ATP por sobrecarga de calcio tal como: la división de ATP, aumento en la tensión de reposo, desarrollo rápido de rigor, destrucción mitocondrial, lisis miofibrilar, catabolismo generalizado y necrosis Durante la primera fase de hipoxia e isquemia, una única defensa de calcio antagonista natural es ejercida por acidosis intracelular (26), y una sostenida elevación asistólica de iones Magnesio.

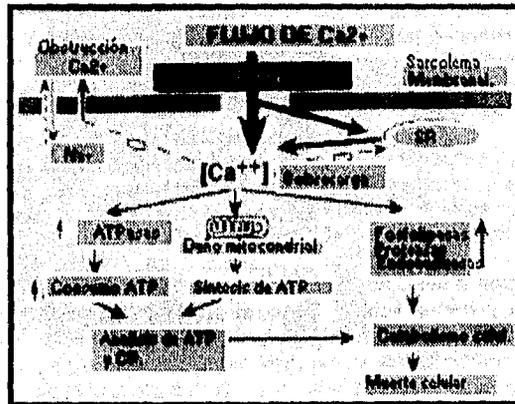
Consecuentemente, la fase más crítica es que una avalancha de iones calcio invade la isquemia miocárdica, en el momento de arranque de reperfusión después de una previa circulación detenida, en ese momento existe una destrucción de la mitocondria miocárdica y de las miofibrillas. Varios mecanismos patogénicos pueden disminuir este daño por reperfusión (15):

- 1.- Con la reperfusión de la región isquémica, un aporte de calcio no limitado es reestablecido, posiblemente con la paradoja del calcio .
- 2.- La defensa natural por acidosis intracelular y elevados niveles de  $Mg^{2+}$  citosólicos es invertido por el efecto de "lavado afuera ".
- 3.- La generación de radicales de oxígeno inmediatamente después de la reperfusión potencializa la sobrecarga .

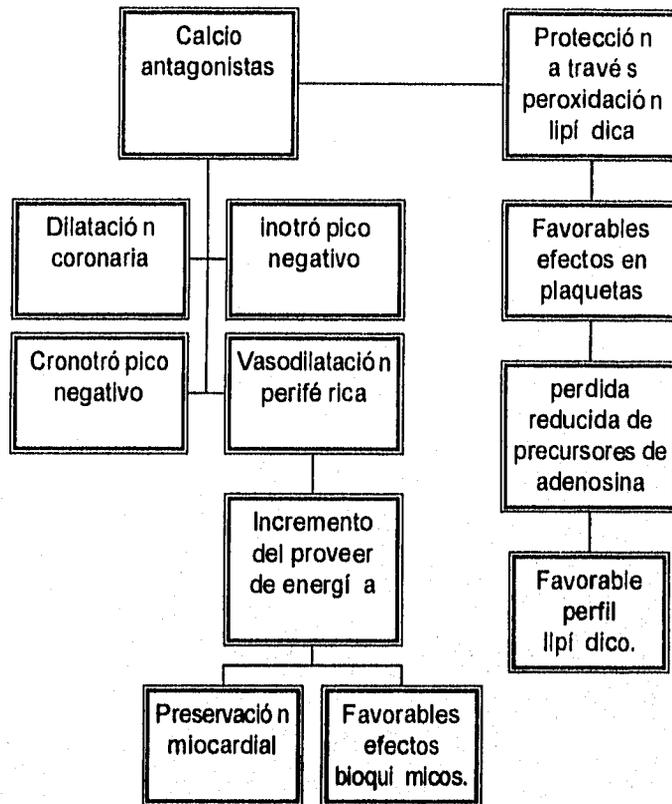
7.7.1 SIGNIFICADO GENERAL DE CALCIO EN CÉLULAS MUERTAS. CITOPROTECCIÓN  
 POR  
 CALCIO ANTAGONISTAS

Los iones calcio adoptan el papel de maligno matador, si su flujo de calcio trasarcolemal se sobrecarga, absolutamente o relativamente, la captación excesiva de calcio con la subsecuente sobrecarga intracelular de calcio, demostró ser un común denominador más en la patogénesis.

FIG. 15. PREVENCIÓN DE LOS DAÑOS Y CONSECUENCIAS DE LA SOBRECARGA DE CALCIO CITOSÓLICO POR ANTAGONISTAS DE CALCIO ESPECÍFICOS



7.7.2 REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE VARIOS FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LOS ANTAGONISTAS DE CALCIO



## **OBJETIVOS**

- DETERMINAR EL EFECTO ANTIARRÍTMICO DE LA FESC-DIPINA Y OTROS DERIVADOS 1,4 DIHIROPYRIDINICOS ( DHP-10,11,12,15, ANTV-I, II Y III, NIFEDIPINA BAYER ,NIFEDIPINA SINTETIZADA). EN EL MODELO DE ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA.
  
- DETERMINAR LA CURVA DOSIS RESPUESTA GRADUAL DE LA FESC-DIPINA EN ESTE MODELO EXPERIMENTAL
  
- COMPARAR EL EFECTO ANTIARRÍTMICO DE ESTOS COMPUESTOS CALCIO ANTAGONISTAS CON LA NIFEDIPINA A UNA DOSIS DE 3.1 mg / kg.

## PARTE EXPERIMENTAL

### III. MATERIAL.

#### BIOLÓGICO

150 Ratas Wistar macho de aproximadamente 270 g. de peso

#### REACTIVOS.

- Acetona.
- Propilenglicol.
- Solución salina fisiológica.
- Pentobarbital sódico.
- Heparina 1000 U.I.

#### COMPUESTOS.

- 7- REN.
- DHP-10, 11, 12, 15.
- ANTV- I, II, III.
- NIFEDIPINA BAYER.
- NIFEDIPINA SINTETIZADA.

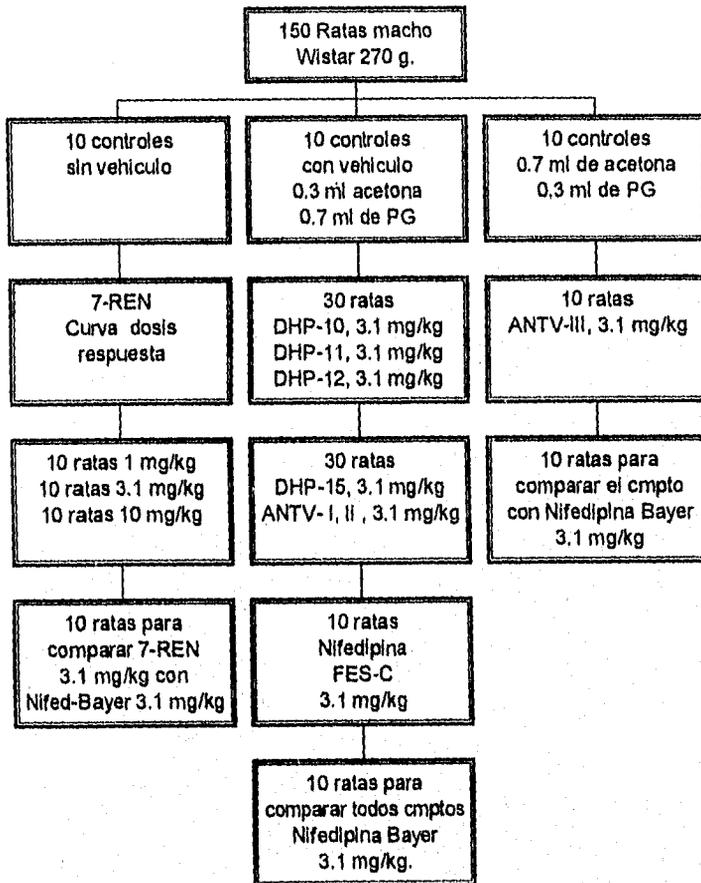
#### EQUIPO.

- Jeringas de insulina de 1 ml.
- Algodón.
- Gasa.
- Hilo seda calibre 6.0.
- 1 Canuto de hilo de algodón 300 m.
- 1 separador del tórax.
- Punzocats.
- 1 bomba palmer.
- Polígrafo tipo grass modelo 79 D.
- Transductor de presión Gould Statham.
- Equipo de disección.
- 1 catéter de plástico de aproximadamente 1 cm.
- 1 catéter de plástico de aproximadamente 4 cm para la tráquea.
- 2 cajas de papel para electrocardiograma de 2 canales.

### 3.1 PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS.

COMPUESTO EMPLEADO	PROPORCIÓN VEHICULO	CANTIDAD PESADA (g.)
7-REN 1mg \ kg	0.3 ml de acetona y 0.7 ml de propilenglicol.	0.0026
7-REN 3.1 mg\ kg	0.3 ml de acetona y 0.7 ml de propilenglicol	0.00806
7-REN 10 mg\ kg	0.3 ml de acetona y 0.7 ml de propilenglicol	0.026
ANTV-III , 3.1 mg\ kg	0.7 ml de acetona y 0.3 ml de propilenglicol	0.00806
ANTV-I, II, DHP-10, 11, 12 y 15, Nifedipina-FES-C y Nifedipinade Bayer, 3.1 mg\ kg.	0.3 ml de acetona y 0.7 ml de propilenglicol.	0.00806

3.2. DIAGRAMA DE FLUJO



### 3.3. MODELO EXPERIMENTAL PARA LA OBTENCIÓN DE ARRITMIAS POR ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN RATA

Para la determinación de la presencia de arritmias inducidas por isquemia y reperfusión miocárdica, se utilizarán 150 ratas macho Wistar, de aproximadamente 270 g. de peso.

Fueron anestesiadas con pentobarbital sódico ( 55 mg / kg de peso vía intraperitoneal ).Las ratas fueron mantenidas con respiración asistida por medio de una traqueotomía a razón de 2 cm<sup>3</sup> de aire ambiental por cada 100 g de peso a través de una bomba palmer para especies menores.

Registros electrocardiográficos D- II de superficie fueron tomados para monitorear la frecuencia cardíaca y sus cambios por medio de un polígrafo tipo grass, modelo 79 D, obteniéndose registros de presión sanguínea en una de las arterias femorales por medio de un transductor de presión Gould Statham.

Se abre el tórax de lado izquierdo, se localiza la arteria coronaria descendente anterior izquierda, la cual se ligó con una seda trenzada calibre 6.0 montada en una aguja atraumática.

La arteria se ocluyó anudando la seda sobre un tubo de plástico de aproximadamente 1 cm de largo para evitar desgarrar la arteria con la seda, el período de isquemia permanece durante 4 minutos y medio al término del cual se retira la oclusión y comienza la reperfusión observándose los diferentes tipos de arritmias.

## DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTIARRÍTMICO DE LA 7-REN

Se utilizaron 4 lotes de ratas Wistar macho ( $n = 10$ ), a las cuales se les determinó su efecto antiarrítmico de la manera siguiente :

Se llevó a cabo en ellas el modelo anterior, pero antes de realizar la oclusión se les administraba por la vena femoral una dosis de los compuestos, 3.1 mg / kg de peso en un volumen no mayor de 0.1 ml.

Posteriormente, se realiza la oclusión dejándola 4 minutos y medio, registrando la actividad electrocardiográfica cada minuto por un periodo de 30 segundos. Cumpléndose el tiempo de isquemia, se quita la ligadura y se inicia el periodo de reperfusión, registrándose su actividad al minuto 5, 6, 7, 8, 9, 10. (Esta misma metodología se siguió para todos los compuestos a probar ). Para los grupos controles de cada uno de estos compuestos sólo se les administró la proporción de vehículos para solubilizarlos.

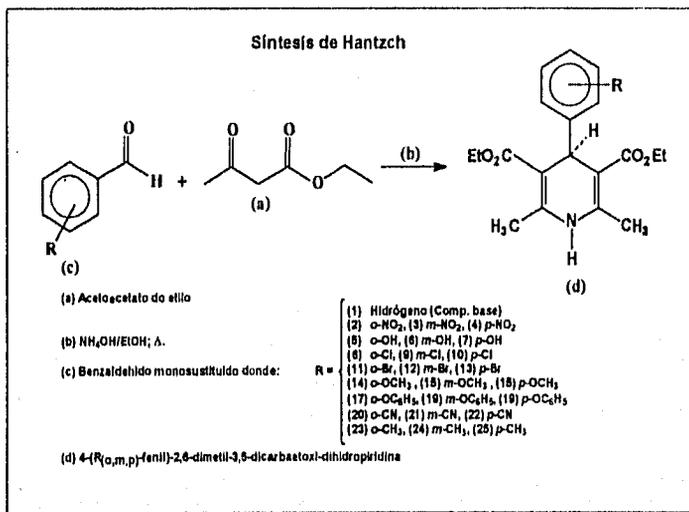
Con el objetivo de comparar el efecto de éstos con la Nifedipina, prototipo de los calcio antagonistas, se utilizó Nifedipina sintetizada en la Sección de Química Orgánica, como un compuesto más y como compuesto control, la de los Laboratorios bayer.

### 3.4. CURVA DOSIS - RESPUESTA DE 7-REN

Debido a la importancia que tenía la 7-Ren para determinar su actividad por ser una molécula nueva que ha sido sintetizada en los laboratorios de la Sección de Química Orgánica de esta Facultad, se decidió estudiar un poco más sobre ella. Por ello, se le determinó, la relación entre el efecto antiarrítmico y la dosis (1, 3.1, y 10 mg / kg), siguiendo la metodología anterior, sólo cambiando la cantidad de dosis a administrar.

Una vez probados se elige aquella dosis de mejor efecto protector de acuerdo al estudio estadístico realizado como es. prueba de ANOVA y prueba de la mínima significancia de Fischer, para poder probar los compuestos faltantes.

### 3.5. GENERALIDADES DE LOS COMPUESTOS



Esquema I

#### Estudios de Relación Estructura Actividad.

En 1868 Crum-Brown y Fraser,<sup>17</sup> sospecharon que el carácter de amonio cuaternario del curare podría ser responsable de sus propiedades como paralizante muscular, examinando los efectos de bloqueo neuromuscular de una amplia variedad de sales simples de sales de amonio cuaternario y alcaloides cuaternizados en animales. A partir de estos estudios ellos concluyeron que la acción fisiológica de la molécula era función de su constitución química.

Poco tiempo después, Richardson<sup>18</sup> notó que la actividad hipnótica de los alcoholes alifáticos era función de su peso molecular. Estas observaciones son la base de lo que en el futuro serían las Relaciones de Estructura Actividad (SAR).

Los fármacos se pueden clasificar como estructuralmente específicos o estructuralmente no específicos.

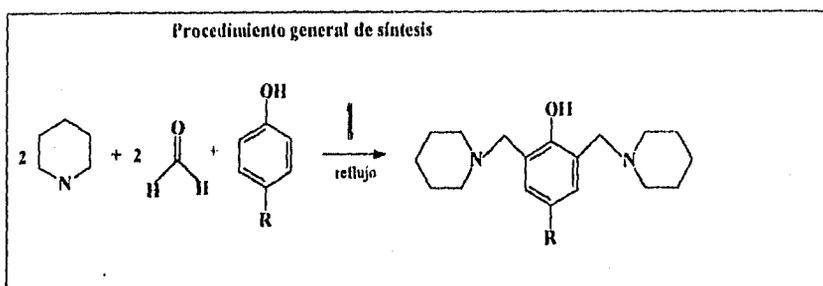
*Fármacos Estructuralmente Específicos*, entre los cuales se encuentran la mayoría de los fármacos, estos actúan en sitios específicos tales como un receptor o una enzima. Su actividad y potencia son muy sensibles a pequeños cambios en su estructura química; las moléculas con actividades biológicas similares tienden a tener características estructurales comunes.

*Fármacos Estructuralmente No Específicos*, no tienen un sitio específico de acción y usualmente tienen una baja potencia. Actividades biológicas similares pueden presentarse con una variedad de estructuras. Ejemplos de estos fármacos son los gases anestésicos, sedantes e hipnóticos, y muchos antisépticos y desinfectantes.

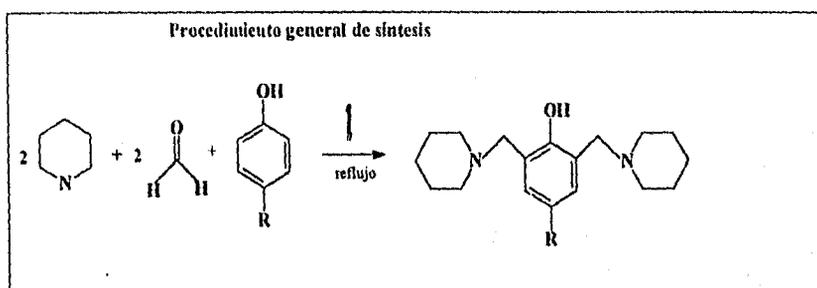
Aunque solo una parte de la molécula puede ser asociada con la actividad, existen aun así una multitud de modificaciones que pueden realizarse. Los primeros estudios SAR (antes de 1960) simplemente involucraban la síntesis de tantos análogos del fármaco líder (base) como fuera posible para después evaluarlos farmacológicamente para determinar el efecto de la estructura sobre la actividad (o potencia). Una vez que bastantes análogos eran preparados y se acumulaban suficientes datos, se podían hacer conclusiones a partir de las observaciones de las relaciones existentes entre la estructura y la actividad.

Un excelente ejemplo de esta aproximación viene del desarrollo de agentes antibacterianos de tipo sulfonamidas (sulfas). Después de que un número de análogos del compuesto base sulfanilamida (2.1 R=H) fueron preparados, se encontró que los compuestos con esta estructura general exhibían actividades antidiabéticas y antidiuréticas así como actividad antimicrobiana. Los compuestos con cada tipo de actividad eventualmente mostraron poseer ciertas características estructurales en común. Así se hicieron algunas generalizaciones de tipo SAR basándose en los resultados biológicos de más de 10,000 compuestos.<sup>19</sup> Los agentes antimicrobianos que tenían la estructura 2.29 (R = SO<sub>2</sub>NHR' o SO<sub>3</sub>H) donde (1) los grupos amino y sulfonil deberían estar en el anillo aromático en la posición par; (2) el grupo anilino podría estar no sustituido (como se muestra) o podría tener un sustituyente que era removido in vivo; (3).

El reemplazo del anillo aromático por otros sistemas anillados, o la introducción de sustituyentes adicionales en el anillo aromático, disminuye la potencia o abolía la actividad.



El reemplazo del anillo aromático por otros sistemas anillados, o la introducción de sustituyentes adicionales en el anillo aromático, disminuía la potencia o abolía la actividad.



### **Diseño molecular asistido por Inteligencia artificial**

En el diseño molecular asistido por computadora (CAMD), la química computacional es orientada hacia el descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades específicas. Las herramientas empleadas incluyen, a la mecánica cuántica, mecánica molecular, dinámica molecular y otras simulaciones empíricas de energía, así como también, gráficos computacionales, manejo de base de datos, relaciones estructura química-actividad biológica (QSAR). Las moléculas que pueden ser desarrolladas abarca el campo de los fármacos, proteínas, polímeros, catalizadores, materiales cromatográficos, pesticidas, etc.

Se puede identificar tres áreas que conforman el proceso del diseño molecular, las cuales se describen a continuación.

Química computacional. En el nivel fundamental se encuentran en primera instancia, la predicción teórica de las propiedades moleculares. En la tabla siguiente se presentan algunos parámetros obtenidas mediante el empleo de la química computacional, las cuales serán utilizadas en la etapa siguiente del proceso de diseño.

*Propiedades disponibles a partir de la química computacional*

<i>Datos geométricos</i>	<i>Parámetros termodinámicos</i>
Longitud de enlace	Energía molecular
Ángulo de enlace	Calores de formación
Ángulos torsionales	Poblaciones conformacionales
Estructura tridimensional	Entropía
Distancias interatómicas	Energía de activación
Conformaciones farmacofóricas	Energías de solvatación
Intermediarios de reacción	Rutas de reacción
Estados de transición	Energía potencial de superficie
<i>Propiedades electrónicas</i>	<i>Propiedades espectroscópicas</i>
Distribución de carga	Frecuencia vibracional
Momentos dipolo	Intensidades Raman e infrarrojo
Potencial de ionización	Energías de excitación UV
Afinidad electrónica	Coefficientes de extinción
Afinidad protónica	
Polarizabilidad	
<i>Interacciones moleculares</i>	<i>Propiedades de transporte</i>
Reglas Woodward-Hoffmann	Liposolubilidad
Energías de asociación	Volumen molecular
Sitios de unión en macromoléculas	Área superficial molecular
pKa's	

El segundo nivel se enfoca de manera mas específica a las metas del diseño molecular asistido por computadora. Esta etapa está conforma por una serie de casos en los cuales, las técnicas de la química computacional han sido utilizadas satisfactoriamente, en la predicción correcta de las propiedades deseadas en un problema específico, tales como el incremento de la potencia de un fármaco o el aumento en la vida media de un herbicida.

Otros ejemplos del segundo nivel son el hallazgo de correlaciones entre propiedades fisicoquímicas o teóricas con la actividad biológica, así como la explicación racional del por que de la actividad o inactividad de un compuesto dado. El segundo nivel también incluye los casos donde el inicio de la investigación auxiliada por la química computacional propone un cambio en la dirección del programa de investigación.

Todas las contribuciones de la química computacional en el segundo nivel, son significativas en la empresa del descubrimiento molecular. Estas contribuciones representan el escalón necesario para llegar al tercer nivel.

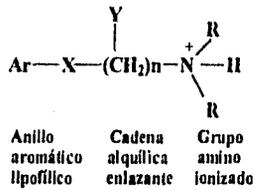
El tercer nivel representa la cristalización del diseño asistido por computadora.

En esta etapa se aplicará los valores teóricos obtenidos en la etapa anterior permitiendo al investigador establecer los lineamientos de trabajo de forma dirigida en el diseño molecular, lo cual beneficiará al proceso de investigación optimizando recursos materiales y humanos<sup>4</sup>

## **ANTIARRITMICOS**

### **Modo de acción :**

Los fármacos estabilizadores de membrana presentan la estructura general mostrada en la figura 1 y tienen un modo general de acción similar.



ig.1 Estructura general de los fármacos antiarrítmicos no específicos

La interacción de la membrana con estos fármacos estructuralmente inespecíficos involucra tres regiones:

- a) el grupo amino ionizado es atraído electrostáticamente a un grupo aniónico en la cabeza del fosfolípido ó hacia un polipéptido de membrana.
- b) los sustituyentes polares sobre la cadena alquílica interconectora forma puentes de hidrógeno con las cabezas polares de los fosfolípidos de membrana.
- c) los anillos aromáticos lipofílicos ó los sistemas cíclicos intercalados entre las cadenas alquílicas de los fosfolípidos de membrana se unen através de fuerzas hidrofóbicas y de van der Waals.

Estas interacciones conducen a una acumulación selectiva de fármacos estabilizadores de membrana en ciertos sitios de la membrana miocárdica, causando una compresión de estos componentes y por consiguiente una inhibición inespecífica de algunas de estas funciones.

Los fármacos más representativos de esta clase son la quinidina y procainamida. La quinidina ejerce una acción directa sobre la membrana celular del miocardio, por disminución pasiva de la entrada de  $\text{Na}^+$  y salida de  $\text{K}^+$  a través de ella, conjuntamente produce un efecto colinérgico indirecto.

Estas propiedades antiarrítmicas derivadas a partir de la depresión de la automaticidad especialmente enfocada a los ritmos ectópicos, la disminución de la velocidad de conducción, y el incremento de la duración del potencial de acción y por consiguiente del periodo refractario efectivo del tejido del miocardio. El mecanismo de acción de la procainamida y otros anestésicos locales utilizados como agentes antiarrítmicos es similar al de la quinidina.

Los  $\beta$ -bloqueadores tales como el propranolol, causa efectos antiarrítmicos por dos mecanismos:

a) principalmente por un bloqueo de los  $\beta$ -adrenoceptores cardíacos y consecuentemente la inhibición de la respuesta miocárdica a catecolaminas.

b) en menor grado, cuando se utilizan dosis terapéuticas mayores, por su actividad estabilizadora de membrana. La primera acción da como resultado la supresión de la automaticidad, reduciendo el grado de contractibilidad miocárdial, y aumentando el tiempo de conducción A-V.

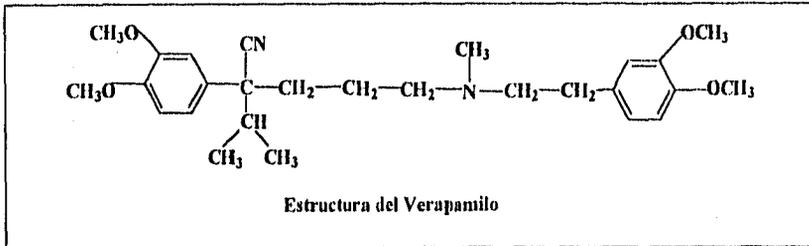
La amiodarona es el fármaco más importante de los que prolongan el potencial de acción. Estas propiedades antiarrítmicas son resultado de las siguientes acciones:

a) depresión del seno atrial, y función nodal A-V por aumento del tiempo de conducción S-A y la recuperación del tiempo del seno nodal.

b) aumento del tiempo refractario de la atria, nodo A-V y ventricular.

c) disminución de la conducción en el nodo A-V y el tiempo de conducción especializado. La amiodarona produce además algunos efectos hemodinámicos, tales como bradicardia y una caída en la resistencia vascular coronaria y periférica, y un aumento del ritmo cardíaco.

Los antagonistas selectivos del calcio, tales como el verapamilo, bloquean el transporte de los iones de calcio a través de la membrana celular miocárdial; de esta manera se reduce la concentración del calcio celular en el músculo liso de la vasculatura coronaria y periférica. Estos ejercen un efecto antiarrítmico por una acción directa, disminuyendo la transmisión de impulsos a través del nodo A-V y la depresión del seno nodal<sup>2</sup>.



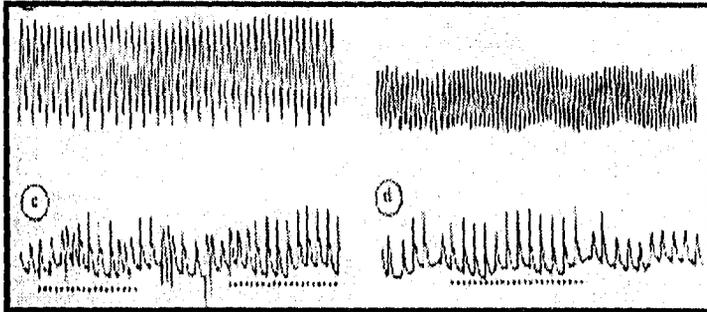
## RESULTADOS

Fig. 37.

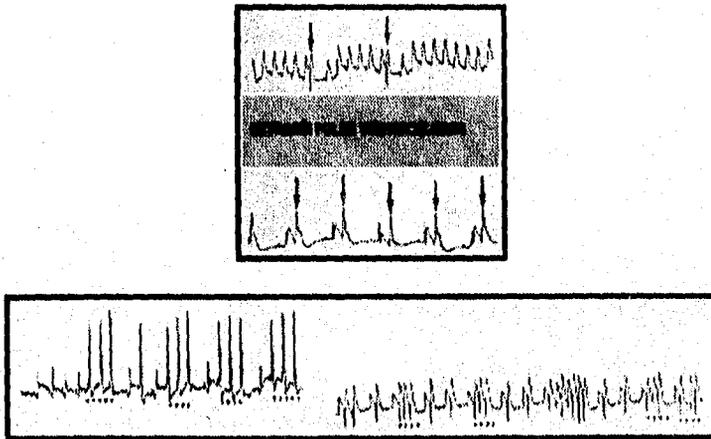
REGISTROS TÍPICOS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ARRITMIAS VENTRICULARES.

CLASIFICANDO LAS DIFERENTES FORMAS DE OBSERVAR (A). TAQUICARDIA VENTRICULAR, (B) EXTRASISTOLES VENTRICULARES Y (C). FIBRILACIÓN VENTRICULAR EN EL MOEOL DE ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN RATA.

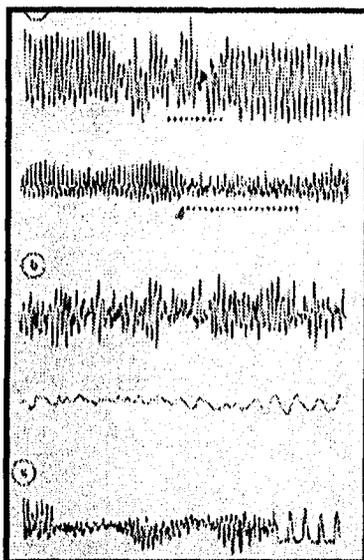
(A).TAQUICARDIA



(B) EXTRASISTOLES.



(C). FIBRILACIÓN VENTRICULAR



## V. RESULTADOS.

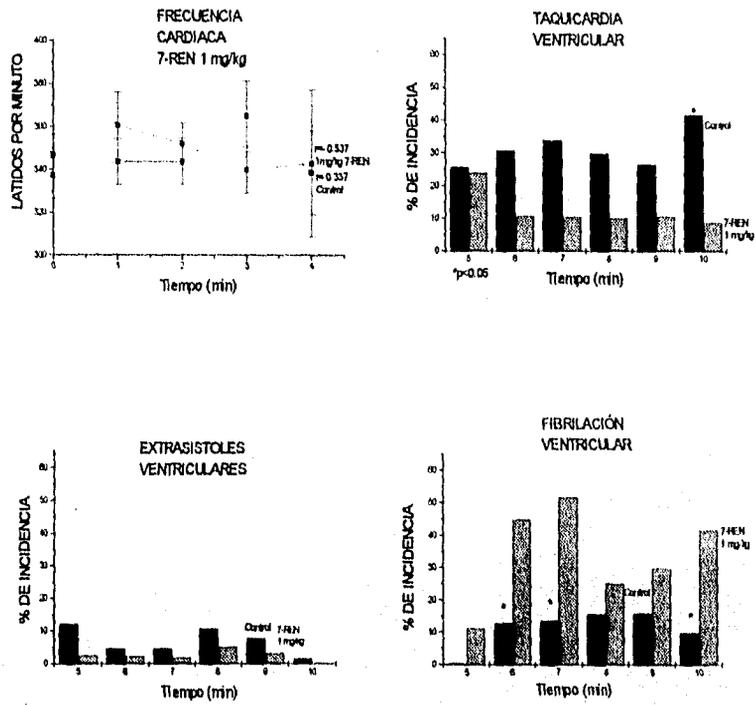
Las figuras 16, 17 y 18 muestran el efecto antiarrítmico de la 7-REN en una dosis de 1, 3.1, y 10 mg / kg de peso respectivamente en comparación con su grupo control, en ellos se muestra el efecto sobre la frecuencia cardíaca en un período de 0 a 4 minutos ; es decir el período de isquemia, observando que oscila entre 365 a 339 latidos por minuto para el grupo control, mientras que, para los grupos que recibieron las dosis de 1.0, 3.1, y 10 mg/kg oscila entre 365 a 340, y de 365 a 218 y de 365 a 195 lat/min respectivamente.

Por otro lado, se muestra el efecto de este compuesto a las diferentes dosis en relación a la actividad antiarrítmica, mostrado por el % de incidencia de arritmias cardíacas como son: Taquicardia ventricular (TV), Extrasístolas ventriculares (EV) y Fibrilación ventricular (FV).

De las tres dosis probadas del compuesto 7-REN, observamos que sólo la dosis de 3.1 mg/kg de peso protege sobre las diferentes arritmias cardíacas obtenidas por la reperfusión.

El porcentaje de incidencia de arritmias cardíacas se encuentra en un intervalo de 25 a 42 % para la TV, de 1.6 a 12.5 % para las EV y de 0.4 a 1.6 % para la FV, en el caso del grupo control, mientras que para el compuesto 7-REN a la dosis de 1.0, 3.1, y 10 mg/kg de peso el porcentaje de incidencia para la TV es de : 8-24 %, 10-29 % , y de 0 a 17 % ; para las EV el porcentaje de incidencia es de : 0-5 %, 0-11%, y de 0-11% , y para la FV el porcentaje de incidencia es de 11 a 51 %, de 0-10 % y de 5 a 30 %, respectivamente.

### ACTIVIDAD ANTIARRITMICA 7-REN 1 mg/kg.



**Fig : 16. Actividad antiarritmica de la 7-REN, en una dosis de 1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardiaca en el periodo de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA 7-REN 3.1 mg/kg.

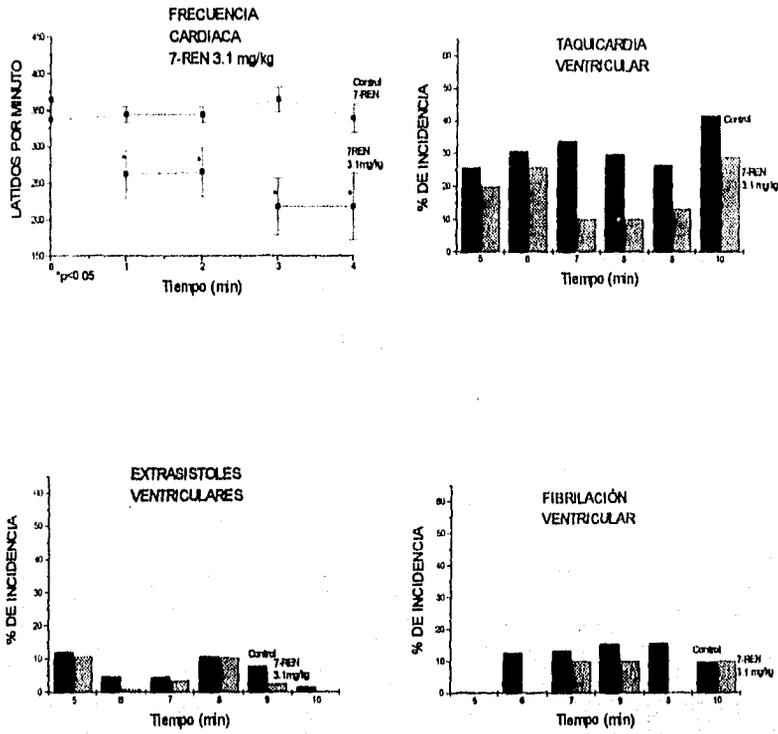


Fig : 17. Actividad antiarrítmica de la 7-REN, en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardiaca en el período de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA 7-REN 10 mg/kg.

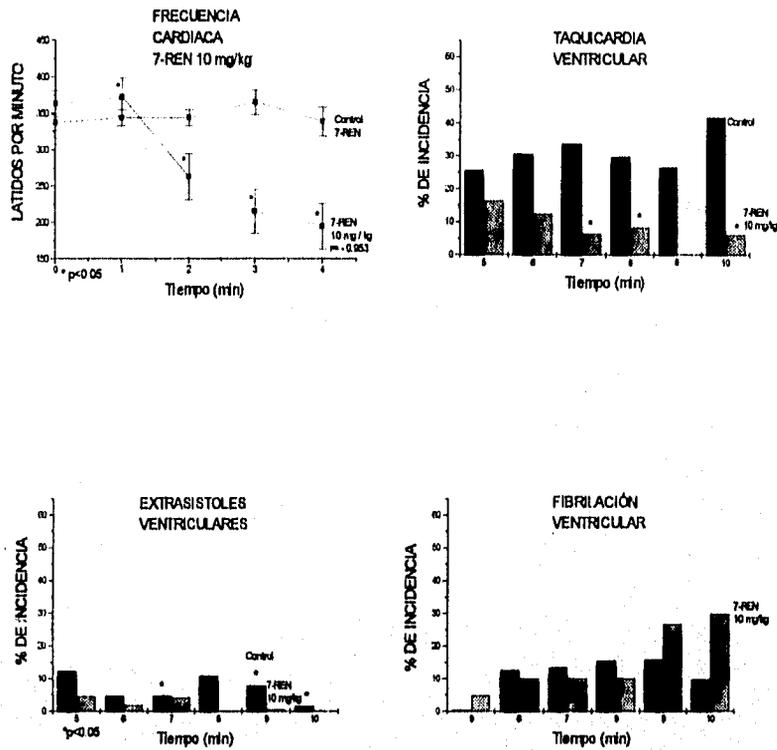


Fig : 18. Actividad antiarrítmica de la 7-REN, en una dosis de 10 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardiaca en el periodo de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

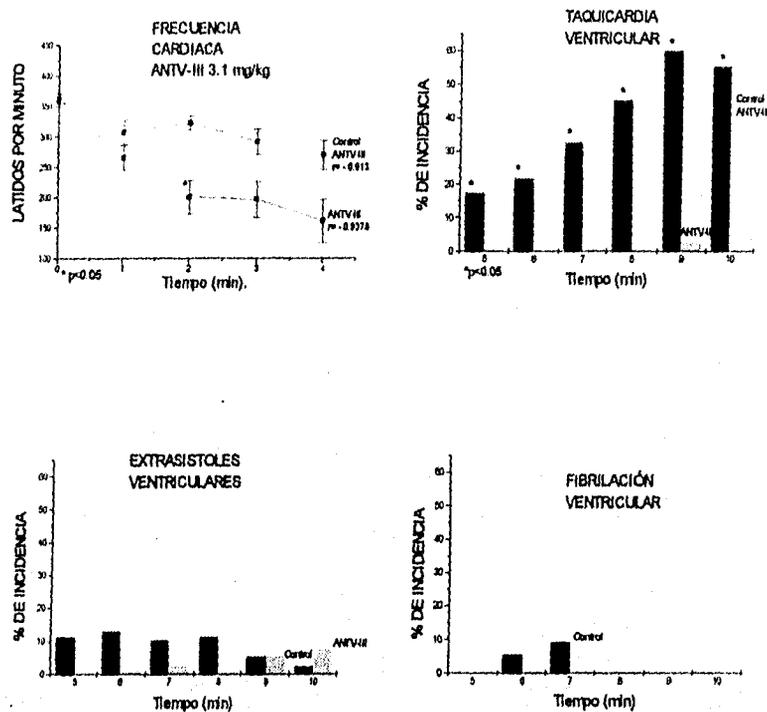
Las figuras 19, 20 y 21 muestran el efecto antiarrítmico de los compuestos, ANTV-III, I y II todos a la dosis de 3.1 mg/kg de peso respectivamente, en comparación con su grupo control (0.3 PG + 0.7 Acelona, para ANTV-III y la proporción inversa para el ANTV-I Y II ), en ellas se muestra el efecto sobre la frecuencia cardíaca en un período de 0 a 4 minutos, es decir, en el período de isquemia observando que oscila de 360 a 270 latidos/minuto para el control del compuesto ANTV-III y de 363 a 160 latidos /minuto para el compuesto ANTV-III, en comparación con el grupo control de ANTV-I y ANTV-II ; que oscila de 340 a 239 latidos/minuto, y para los compuestos oscila de 368 a 90 lat/min y de 350 a 190 lat/min respectivamente.

Además se muestra el efecto de estos compuestos a la dosis de 3.1 mg/kg en relación a la actividad antiarrítmica mostrado por el % de incidencia de las arritmias cardíacas.

De los tres compuestos utilizados se observó que ANTV-I y ANTV-III, a la dosis de 3.1 mg/kg protegen las diferentes arritmias cardíacas obtenidas por la reperfusión.

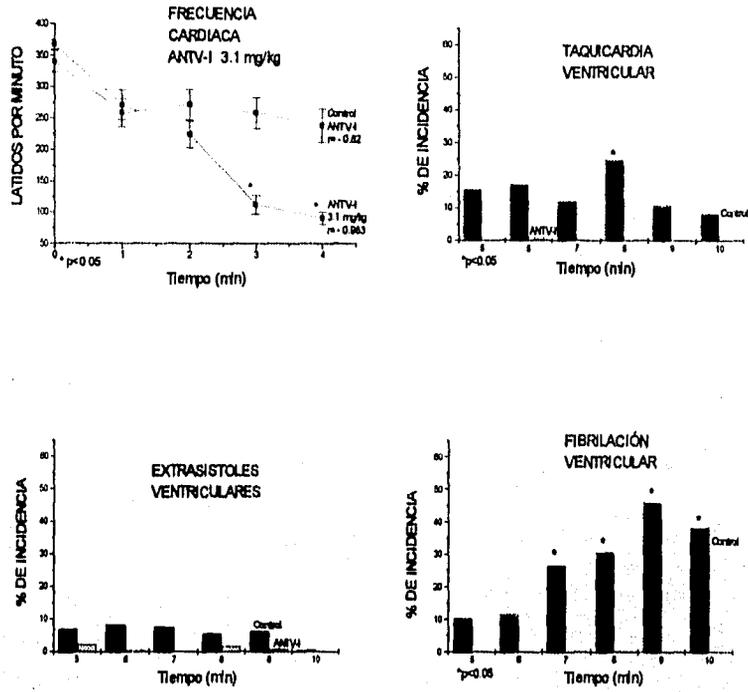
El porcentaje de incidencia para los controles ANTV-III y (ANTV-I Y II ), así como para los compuestos oscila entre 18-60 %, 5-25 %, 0-3% ,0.5-12% y de 0 a 1.2%, para la TV respectivamente, mientras que para el caso de las EV el porcentaje de incidencia es de: 2-13%, 0.5-8.2%, 0-8%, 0.3-2.5% y de 6 a 17%, respectivamente, mientras que para la FV es de :0-10%, 10-46 %, 0%, 0% y de 0-6 % respectivamente.

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA ANTV-III 3.1 mg/kg.



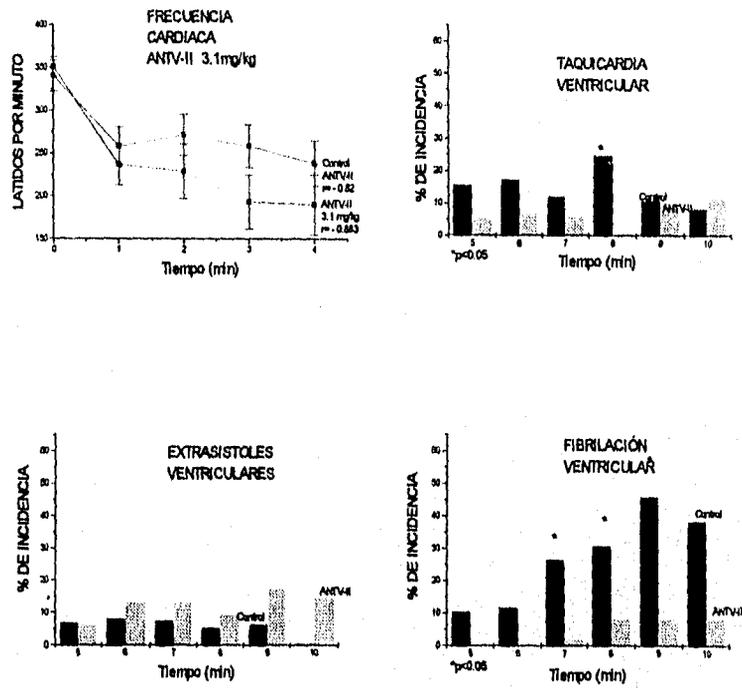
**Fig : 19. Actividad antiarrítmica deANTV-III en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardiaca en el período de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA ANTV-I 3.1 mg/kg.



**Fig : 20.** Actividad antiarrítmica de ANTV-I, en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardíaca en el período de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardíacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasístoles ventriculares y fibrilación ventricular.

### ACTIVIDAD ANTIARRITMICA ANTV-II 3.1 mg/kg.



**Fig : 21. Actividad antiarrítmica de ANTV-II, en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto, sobre la frecuencia cardíaca en el periodo de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardíacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

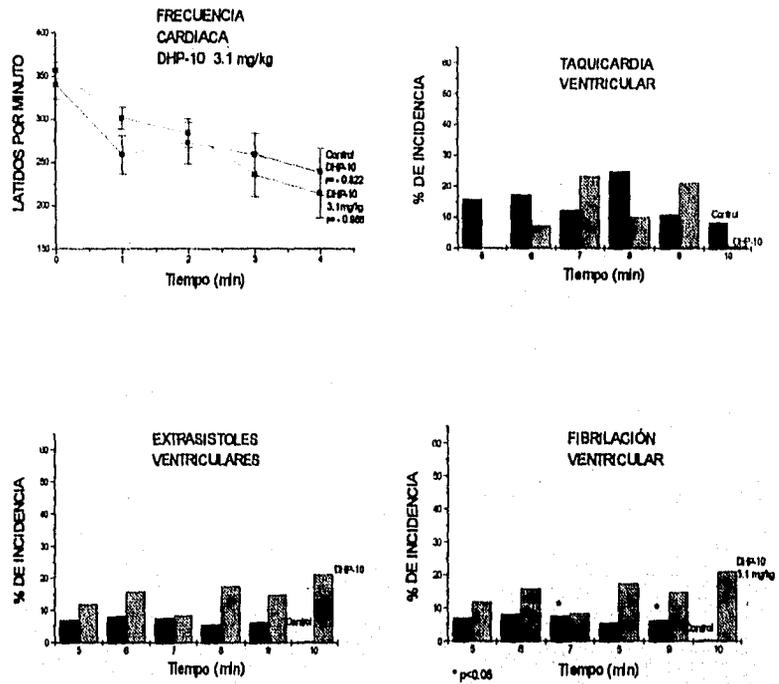
Las figuras 22, 23, 24 y 25, muestran el efecto antiarrítmico a la dosis de 3.1 mg/kg de peso para los compuestos dihidropiridínicos, DHP-10, 11, 12 y 15 respectivamente en comparación con su grupo control, en ellos se muestra el efecto sobre la frecuencia cardíaca en un período de 0 a 4 minutos, es decir; en el período de Isquemia, observando que oscila entre 340 a 239 lat/min para los grupos control, mientras que los grupos que recibieron los diferentes compuestos oscila entre 360 a 210 lat/min, de 345 a 200 lat/min, de 350 a 200 lat/min y de 340 a 175 lat/min, respectivamente obteniéndose una disminución de frecuencia en relación al tiempo de los grupos de fármacos.

Por otro lado, se muestra el efecto de estos compuestos a la dosis de 3.1 mg/kg de peso, en relación a la actividad antiarrítmica, mostrado por el porcentaje de incidencia de las diferentes arritmias cardíacas.

De los cuatro compuestos dihidropiridínicos, se observó que solo la DHP-15, protege las diferentes arritmias cardíacas obtenidas por la reperfusión.

El porcentaje de incidencia de las arritmias cardíacas de las DHP's para el caso de la TV se encuentra entre: 0-23.5 %, 0-18 %, 0-5 % y de 0-3 %, respectivamente, mientras que para las EV el porcentaje de incidencia es de 8-21.5 %, 2-12 %, 1.7 -7 % y de 1 a 4 % respectivamente, y por último para la FV el porcentaje de incidencia es de : 0-17 %, de 0-32 %, 0 % y de 0-8 % respectivamente, generalmente en su mayoría existe disminución de efectos de arritmias comparado con el grupo control

## ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DHP-10 3.1 mg/kg.



**Fig : 22.** Actividad antiarrítmica de la DHP-10, en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardíaca en el período de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardíacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DHP-11. 3.1 mg/kg.

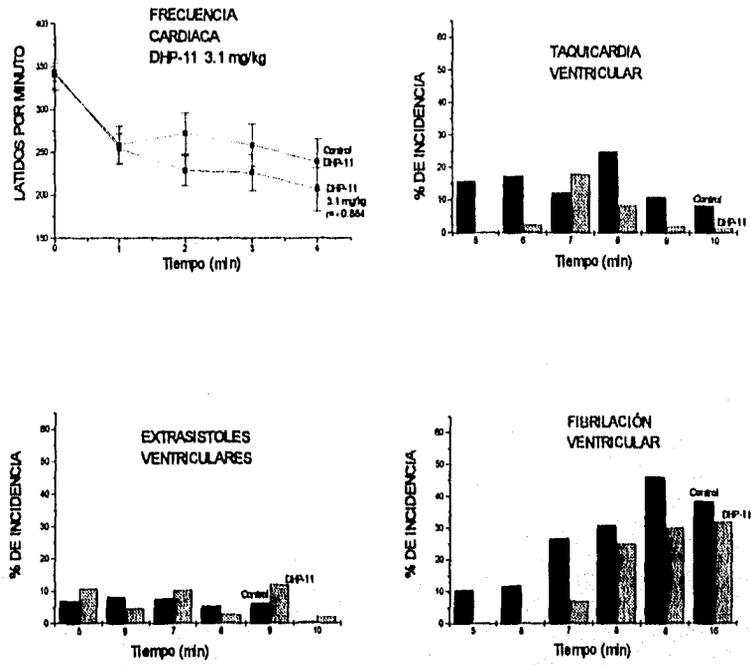


Fig : 23. Actividad antiarrítmica de la DHP-11, en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardíaca en el período de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardíacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DHP-12. 3.1 mg/kg.

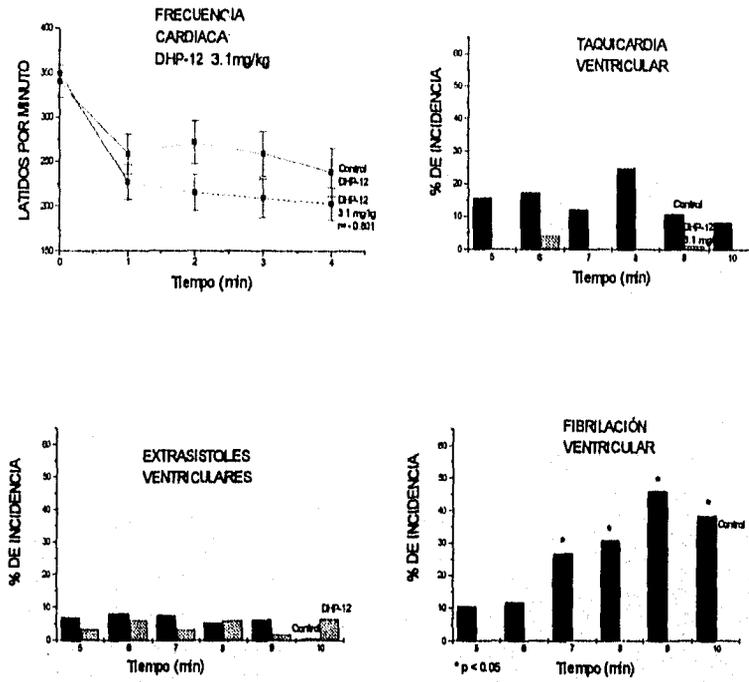


Fig : 24. Actividad antiarrítmica de la DHP-12, en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardíaca en el período de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardíacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DHP-15. 3.1 mg/kg.

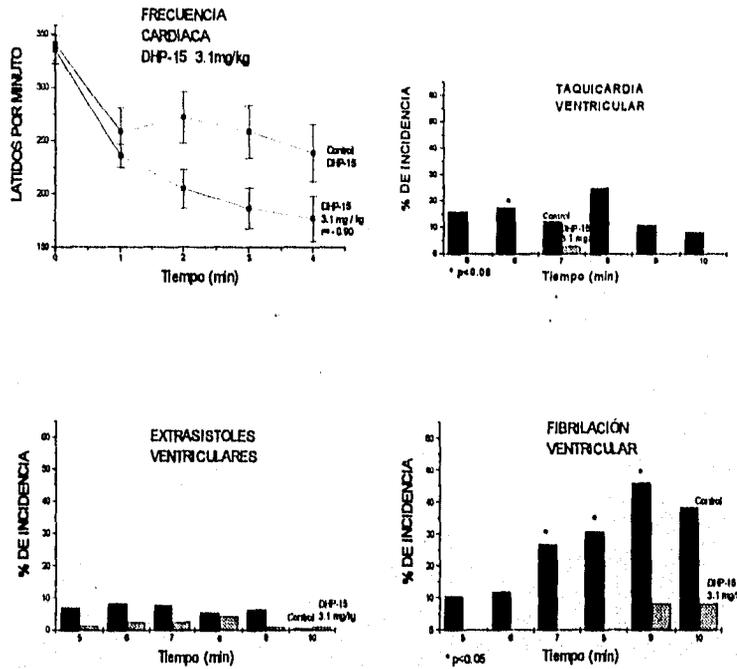


Fig : 25. Actividad antiarritmica de la DHP-15, en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardiaca en el periodo de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

Las figuras 26 y 27 , muestran el efecto antiarrítmico de la Nifedipina de bayer y Nifedipina sintetizada en la sección de Química Orgánica en una dosis de 3.1 mg/kg de peso respectivamente en comparación con su grupo control, en ellas se muestra el efecto sobre la frecuencia cardiaca , en el periodo de isquemia, observándose que oscila entre 353 a 126 lat/min y de 345 a 116 lat/min respectivamente .

Por otro lado, se muestra el efecto de estos compuestos a la dosis de 3.1 mg/kg , en relación a la actividad antiarrítmica mostrado por el porcentaje de incidencia de las diferentes arritmias cardiacas.

De los dos compuestos analizados se observó que ambos compuestos a la dosis de 3.1 mg/kg protegen las diferentes arritmias cardiacas obtenidas por reperfusión.

El porcentaje de incidencia para el caso de la TV es de 0-4 % y de 0-1.3 % , respectivamente , en el caso de las EV y de la FV es de 0 % para ambos compuestos.

Por otro lado, se realizó un análisis comparativo de los diferentes compuestos en relación con la Nifedipina de bayer, como grupo control a una dosis de 3.1 mg/kg de peso, mostrado en las figuras 28 - 36 , en ellas se muestra el efecto sobre la frecuencia cardiaca , en un periodo de 0 a 4 minutos, en el periodo de isquemia, observándose que oscila entre 353-126 lat/min para la Nifedipina de bayer, en comparación con los valores de cada uno de los compuestos anteriormente mencionados.

Posteriormente en estas figuras se observa el efecto de estos compuestos, a la dosis de 3.1 mg/kg de peso en relación a la actividad antiarrítmica mostrada por el porcentaje de incidencia de las arritmias cardiacas, obtenidas por la reperfusión, en estas figuras se observa que el ANTV-I y Nifedipina sintetizada en la Sección de Química Orgánica tienen una similitud de efectos en comparación con la Nifedipina de bayer

## ACTIVIDAD ANTIARRITMICA NIFEDIPINA DE BAYER, 3.1 mg/kg.

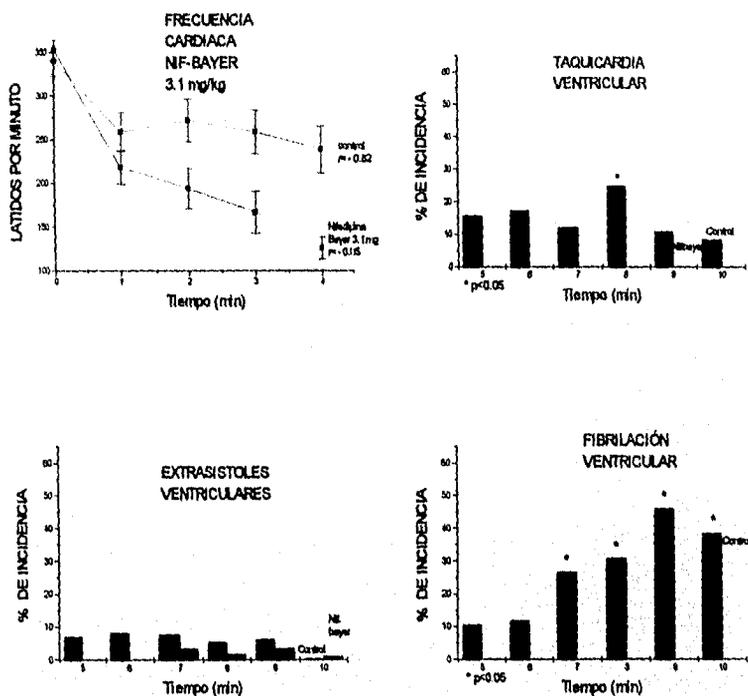


Fig : 26. Actividad antiarrítmica de la Nifedipina bayer , en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardiaca en el período de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA NIFEDIPINA Q. ORGANICA. 3.1 mg/kg

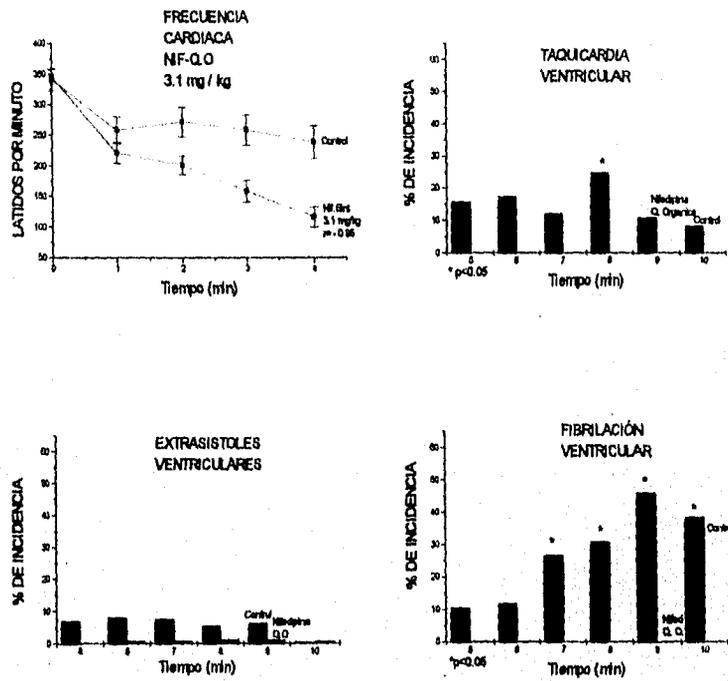


Fig : 27. Actividad antiarrítmica de la Nifedipina Q.O, en una dosis de 3.1 mg/kg. En esta figura se muestra, el efecto sobre la frecuencia cardiaca en el período de isquemia, comparado con el grupo control. Posteriormente, se observa el efecto de este compuesto sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas, entre ellas la taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

## VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los antagonistas de calcio fueron introducidos en la farmacología y en el tratamiento cardiovascular durante los años sesentas y ahora son de una gran importancia en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Este es un campo de investigación ampliamente estudiado, aún no se esclarece si los efectos beneficios de los fármacos se deben al bloqueo de la entrada de calcio.

Como se sabe, desde un punto de vista químico, los antagonistas de calcio son heterogéneos y pueden dividirse en tres grupos principales. A pesar de la marcada heterogeneidad estructural, todos bloquean selectivamente la entrada de los iones calcio a la célula a nivel de los canales L específicos localizados en la membrana del músculo liso vascular y el tejido miocárdico, este mecanismo explica la mayoría de los efectos farmacológicos y terapéuticos de estos fármacos.

Las diferencias de estos tres grupos de antagonistas de calcio, se observan en sus estructuras químicas, en sus perfiles farmacodinámicos y uso terapéutico ( es por esto que deben tomarse en cuenta factores como: biodisponibilidad, semieliminación, distribución en tejidos y liposolubilidad ).

Farmacodinámicamente, las dihidropiridinas son vasodilatadores predominantemente y en particular a nivel de los vasos periféricos de resistencia y en el lecho vascular coronario.

La potencia terapéutica de los antagonistas de calcio ha generado una búsqueda por nuevos compuestos de acción similar.

Varios nuevos antagonistas de calcio han sido introducidos en los últimos años, la mayoría de los nuevos antagonistas del calcio registrados pertenecen al grupo de las dihidropiridinas.

Algunos principios generales sobre el desarrollo y la introducción de estos compuestos, se detallan con respecto a la duración de la acción ya que, varias dihidropiridinas nuevas han demostrado tener una duración más larga de acción que las preparaciones previas, esto ha sido logrado por el desarrollo de compuestos que son lentamente metabolizados o eliminados del cuerpo o por la aplicación de preparaciones de liberación lenta.

Por otro lado, se detalla con respecto a la selectividad, ya que los resultados terapéuticos pueden lograrse con menos efectos colaterales y finalmente con respecto a los efectos adicionales (29).

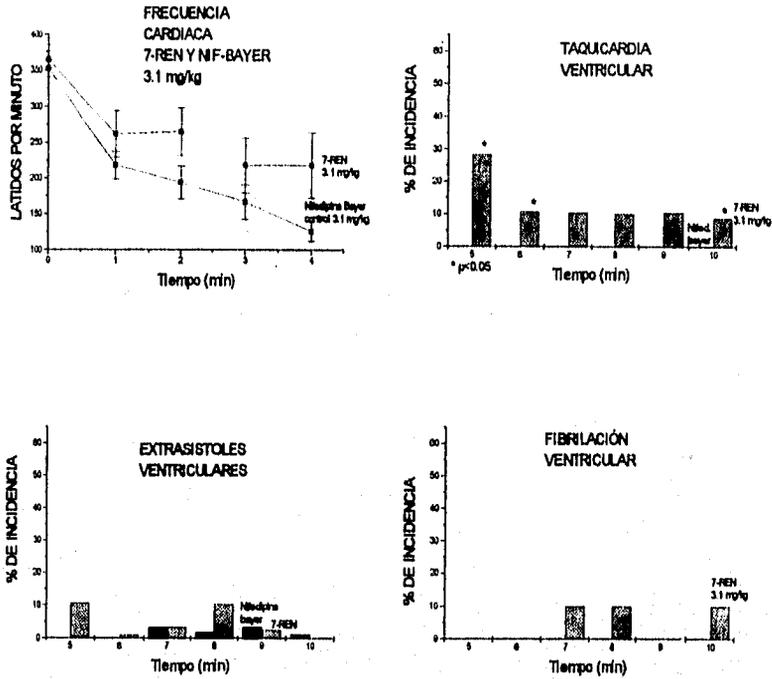
Trabajos electrofisiológicos han demostrado que las dihidropiridinas a concentraciones terapéuticas reducen la entrada de calcio a través de los canales tipo L (18).

Siendo el calcio el que juega un papel importante en la generación del daño inducido por la reperfusión, en este trabajo decidimos evaluar el efecto de un grupo de compuestos que fueran capaces de evitar la sobrecarga de calcio.

Por ello, en la Sección de Química Orgánica de la FES-C, se han dedicado a sustituir una serie de compuestos derivados de los 1,4 dihidropiridínicos, dentro de ellos se encuentran: 7-REN, DHP-10, 11, 12 y 15, ANTV-I, II y III y Nifedipina FES-C, así como la sintetizada por los laboratorios bayer, a los cuales se les determinó su efecto biológico sobre la posible actividad antiarrítmica, utilizando un modelo en donde se obtienen las arritmias cardíacas por isquemia y reperfusión en el corazón de rata anestesiada.

Los resultados se sometieron a una prueba de ANOVA, ya que es una técnica que aisla y estima las varianzas que contribuyen a la varianza total de un experimento, es entonces posible decidir si ciertos factores producen resultados significativos de diferentes variables ensayadas, una vez hecho esto se observa la significancia del modelo para así poder aplicar la prueba de Fischer de la mínima diferencia significativa.

**ACTIVIDAD ANTIARRITMICA 7-REN VS NIFEDIPINA DE BAYER.3.1 mg/kg**



**Fig:28. Comparación de efectos entre Nifedipina de bayer y 7-REN en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarrítmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son :taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Analizando los diferentes compuestos sobre la frecuencia cardíaca (período de isquemia) en la mayoría de los compuestos probados se observa una disminución de frecuencia a excepción de la DHP-10 y de la 7-REN con una dosis de 1.0 mg/kg, con respecto a su propio grupo control.

Durante este período medido se observa diferencia significativa con una  $p < 0.05$ , del minuto 1 al 4 para la 7-REN a la dosis de 3.1 y 10 mg/kg de peso, al minuto 2 para el ANTV-III a la dosis de 3.1 mg/kg de peso y al minuto 3 y 4 para el ANTV-I a la dosis de 3.1 mg/kg de peso con respecto al grupo control.

Por medio de un análisis estadístico de regresión lineal se pudo determinar que para todos los compuestos probados, se observa que la disminución de la frecuencia cardíaca es proporcional en función de la dosis y del tiempo, para los siguientes compuestos: I a 7-REN a la dosis de 3.1 mg/kg ( $r = -0.889$ ), para el ANTV-II ( $r = -0.883$ ), DHP-11 ( $r = -0.884$ ), DHP-12 ( $r = -0.80$ ), a una dosis de 3.1 mg/kg de peso.

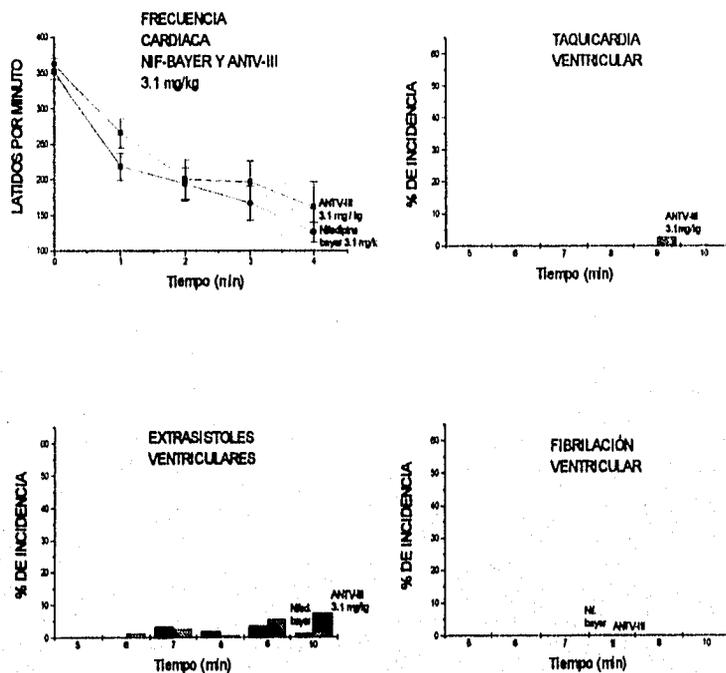
En tanto que para los compuestos restantes se observó una disminución de la frecuencia cardíaca directamente proporcional a la dosis y al tiempo, como es el caso de la 7-REN en una dosis de 10 mg/kg ( $r = -0.953$ ), ANTV-I ( $r = -0.983$ ), ANTV-III ( $r = -0.9378$ ) y finalmente para la DHP-10 ( $r = -0.988$ ), y DHP-15 ( $r = -0.80$ ) en una dosis de 3.1 mg/kg.

Posteriormente, se analizó el período de reperusión, obteniendo los diferentes tipos de arritmias cardíacas para cada uno de los compuestos probados, observando el porcentaje de incidencia de las arritmias cardíacas en función del tiempo, con respecto al grupo control. El análisis de dicho período se realizó tomando en cuenta el análisis de ANOVA, para lo cuál se establecieron dos hipótesis:

- 1.- Si  $F_c < R.V$ ; esto implica que es significativo y hay protección.
- 2.- Si  $F_c > R.V$ , esto implica que no es significativo y por tanto no hay protección.

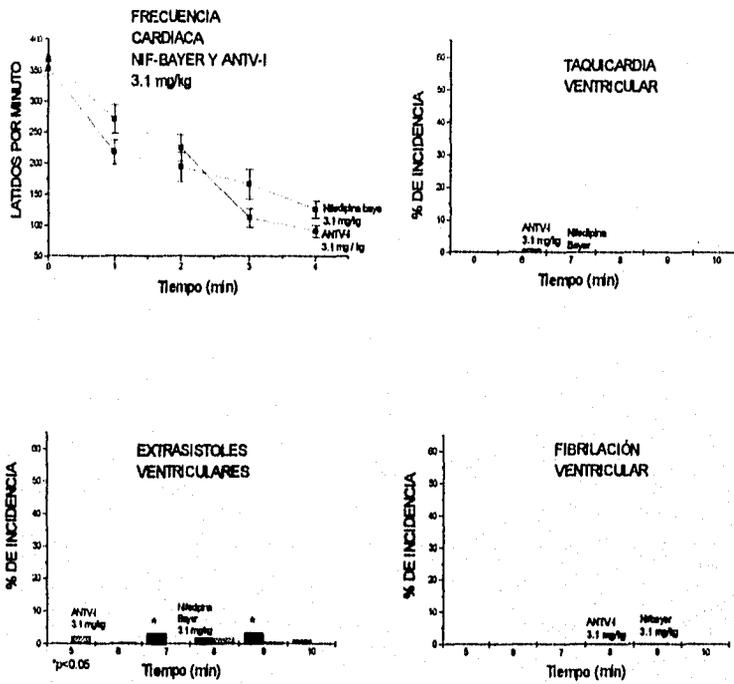
El análisis se dividió en 3 etapas, analizando por separado cada una de las arritmias cardíacas para el grupo de los compuestos probados, comenzando así con la taquicardia ventricular.

**ACTIVIDAD ANTIARRITMICA ANTI-V3 VS NIFEDIPINA DE BAYER.  
3.1mg/kg.**



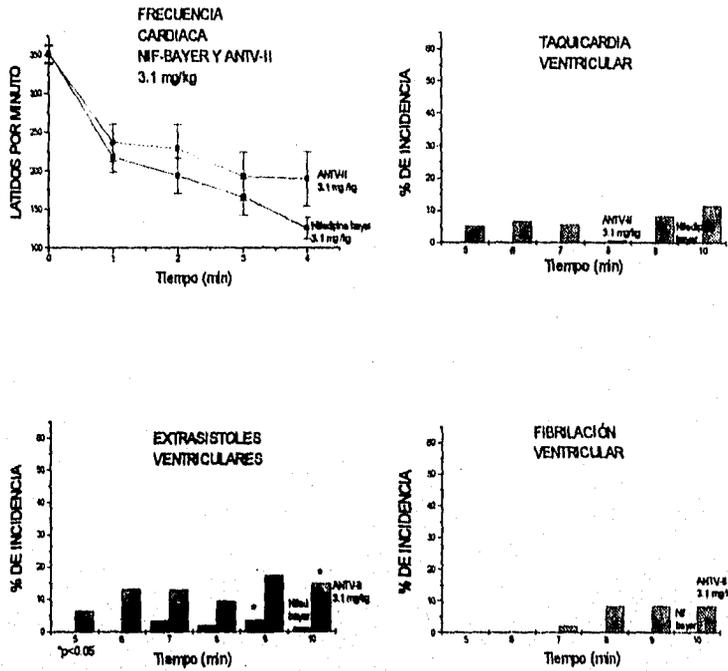
**Fig:29. Comparación de efectos entre Nifedipina de bayer y ANTV-III en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarrítmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son : taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

**ACTIVIDAD ANTIARRITMICA ANTI-VI VS NIFEDIPINA DE BAYER.-  
3.1mg/kg**



**Fig: 30. Comparación de efectos entre Nifedipina de bayer y ANTV-I en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarritmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son :taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

**ACTIVIDAD ANTIARRITMICA ANTI-V2 VS NIFEDIPINA DE BAYER.  
3.1mg/kg.**



**Fig:31.** Comparación de efectos entre Nifedipina de bayer y ANTV-II en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarrítmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son :taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

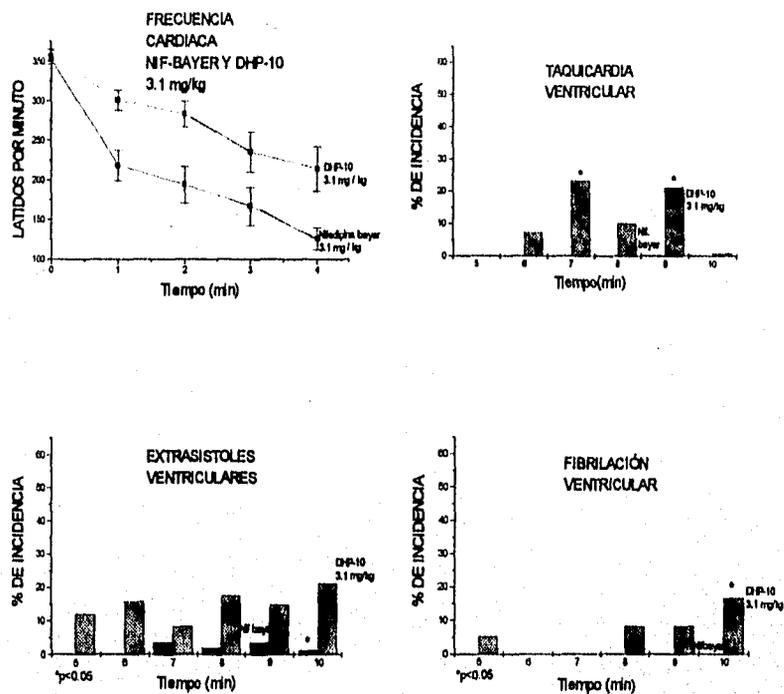
La 7-REN a la dosis de 1.0 y 10 mg/kg, muestran una diferencia significativa para un efecto protector, con respecto al grupo control, siendo  $F_c = 1.52 < R.V = 2.57$  y  $F_c = .52 <$

$R.V = 1.86$ , respectivamente con una  $p < 0.05$ , (los valores de R.V y F.C por compuesto son representativos para las diferentes arritmias cardiacas), mientras que para la dosis de 3.1 mg/kg existe una diferencia no significativa en el intervalo medido para un efecto protector, con una

$F_c = 1.52 < R.V = 1.76$  con una  $p < 0.05$ , observándose que la dosis de 10 mg/kg protege mejor la taquicardia ventricular.

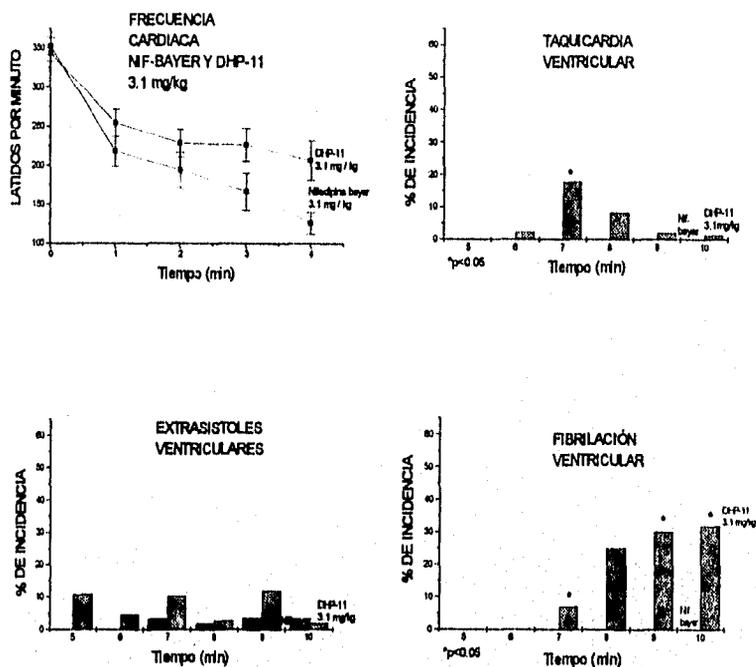
El grupo de antiarrítmicos : ANTV.III, I y II presentan una diferencia significativa para un efecto protector, observándose que al minuto 8, para los 3 casos existe la mayor protección, teniendo una  $F_c = 1.52 < R.V = 7$ ,  $F_c = 1.52 < R.V = 3.05$  y  $F_c = 1.52 < R.V = 1.98$ , respectivamente con una  $p < 0.05$ , sin embargo al observar los gráficos sólo el ANTV-I y ANTV-III a la dosis de 3.1 mg/kg de peso, protegen en su totalidad sobre esta arritmia cardíaca.

**ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DHP-10 VS NIFEDIPINA DE BAYER.3.1mg/kg**



**Fig:32. Comparación de efectos entre Nifedipina de Bayer y DHP-10 en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarrítmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son :taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

**ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DHP-11 VS NIFEDIPINA DE BAYER.3.1mg/kg**



**Fig: 33. Comparación de efectos entre Nifedipina de bayer y DHP-11 en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarritmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DHP-12 VS NIFEDIPINA DE BAYER . 3.1 mg/kg.

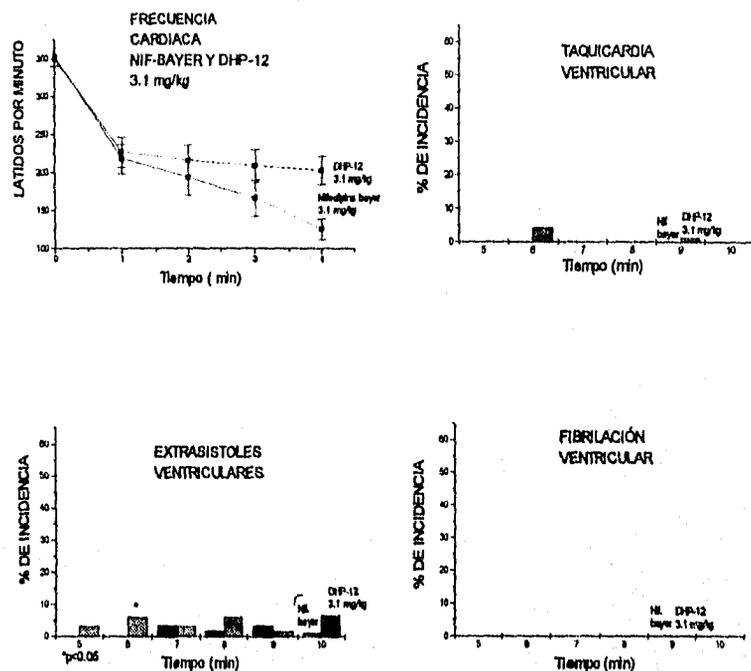


Fig: 34. Comparación de efectos entre Nifedipina de bayer y DHP-12 en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarrítmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son :taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DHP-15 VS NIFEDIPINA DE BAYER. 3.1 mg/kg.

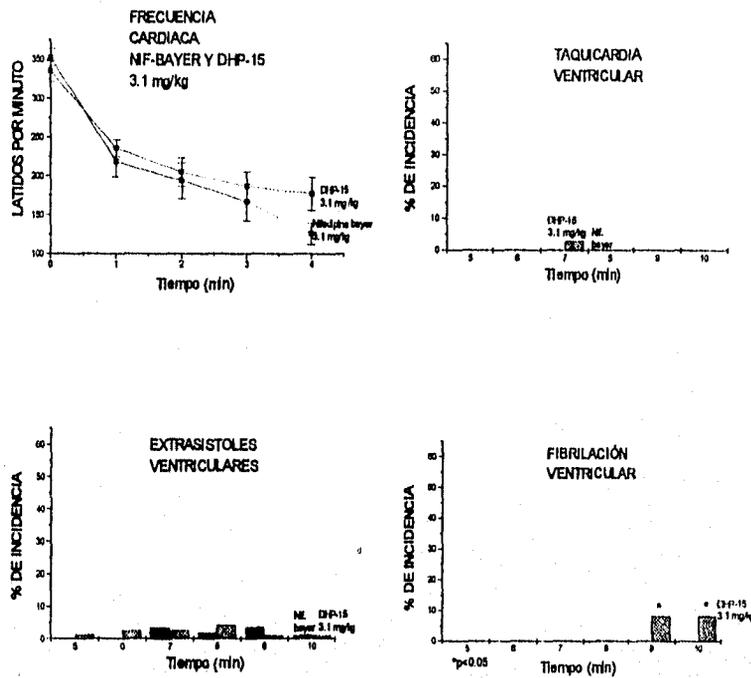


Fig: 35. Comparación de efectos entre Nifedipina de bayer y DHP-15 en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarritmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.

Mientras que para el grupo de las DHP's :10, 11, 12 y 15 a la dosis de 3.1 mg/kg, se observa una diferencia significativa para un efecto protector sólo para el caso de DHP-12 y DHP-15, con una  $F_c = 1.52 < R.V = 2.80$  y  $F_c = 1.52 < R.V = 2.95$  respectivamente , mientras que en el caso de la DHP-10 y 11 se observa una diferencia no significativa para un efecto no protector con una  $F_c = 1.52 < R.V = 1.72$  y  $F_c = 1.52 < R.V = 2.80$ , con una  $p < 0.05$  por lo que al analizar los gráficos sólo DHP-15 y 12 protegen mejor la taquicardia ventricular.

En el caso de la Nifedipina de bayer y la Nifedipina FES-C se observa una diferencia significativa para un efecto protector con respecto al grupo control, con una  $p < 0.05$  , obteniendo una  $F_c = 1.52 < R.V = 1.98$  y  $F_c = 1.52 < R.V = 3.03$  respectivamente.

La siguiente etapa del análisis de reperusión consistió en analizar las Extrasístoles Ventriculares .

Las diferentes dosis trabajadas por la 7-REN mostraron una diferencia no significativa a la dosis de 1.0, 3.1 y 10 mg/kg de peso para un efecto protector con respecto a su grupo control, siendo la dosis de 1.0 y 10 mg/kg de peso las que protegen mejor esta aritmia.

Los antiarrítmicos ANTV-I Y II, presentaron una diferencia no significativa en el Intervalo medido para un efecto protector en comparación con el ANTV-II, que presentó una diferencia no significativa para un efecto no protector , con respecto a su grupo control con una dosis de 3.1 mg/kg de peso, observándose una mayor protección con el ANTV-I.

Por otro lado, en el caso de las DHP's , sólo la DHP-15 presenta una diferencia no significativa en el Intervalo medido para un efecto protector con respecto a su grupo control a una dosis de 3.1 mg/kg de peso en comparación con la DHP-10, 11 y 12, que presentan un efecto contrario, es decir, no significativo, para un efecto no protector.

Las Nifedipinas de bayer y Q.O , presentan una diferencia no significativa para un efecto protector y finalmente en la etapa del análisis de reperusión se demostró, que en el caso de la 7-REN, sólo la dosis de 3.1 mg/kg presenta una diferencia no significativa para la protección de la fibrilación ventricular con respecto al grupo control, mientras que la dosis de 1.0 y 10 presentan un efecto no protector.

Para el caso de los Antiarrítmicos, el ANTV-I y II presentan una diferencia significativa para un efecto protector en comparación con el grupo control, mientras que el ANTV-III, presenta una diferencia no significativa para un efecto protector, por lo que esta arritmia cardíaca puede evitarse con los antiarrítmicos ANTV-I, II y III.

En el caso de las DHP's , sólo la 15 y la 12 son significativas para un efecto protector y la DHP-11, tiene una diferencia no significativa para un efecto protector, en comparación con el grupo control , mientras que la DHP-10 presenta una diferencia no significativa, para un efecto no protector a una dosis de 3.1 mg/kg de peso.

En el caso de la Nifedipina de bayer y la Q.O , presentan una diferencia significativa al minuto 7, 8, 9 y 10 en comparación con el grupo control para un efecto protector a una dosis de 3.1 mg/kg de peso.

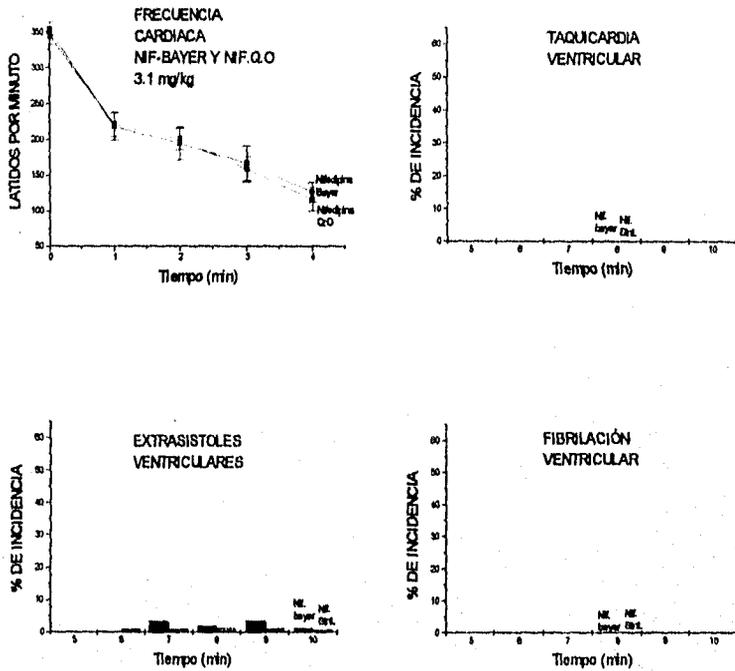
Una tercera fase del análisis de resultados global, es la fase de comparación, en el cual se realizó un análisis de varianza para determinar que compuesto fue más efectivo comparándolo con Nifedipina de bayer como grupo control, a la dosis de 3.1 mg/kg de peso, ya que dichos compuestos son análogos a la misma.

Las hipótesis establecidas en este análisis son las siguientes :

- 1.-  $R:V > F_c$ ,  $p < 0.05$  : Significativo ; diferencia de efectos para el compuesto y Nifedipina
- 2.-  $RV < F_c$ ,  $p < 0.05$  : No significativo ; semejanza de efectos para el compuesto y la Nifedipina .

Al comparar los compuestos en el período de isquemia con la Nifedipina de bayer, se encontró que la 7-REN, DHP-10, 11, 12 y 15, ANTV-III y II a la dosis de 3.1 mg/kg de peso presentaron un intervalo de frecuencia cardíaca superior a la del grupo control en comparación con ANTV-I y Nifedipina Q.O a la dosis de 3.1 mg/kg de peso, las cuales presentaron una disminución de la frecuencia cardíaca con respecto al grupo control.

**ACTIVIDAD ANTIARRITMICA NIFEDIPINA Q.O VS NIFEDIPINA BAYER  
3.1 mg/kg.**



**Fig: 36. Comparación de efectos entre Nifedipina de bayer y Nifedipina Q.O en una dosis de 3.1 mg/kg de peso. En esta figura se muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la actividad antiarrítmica de ambos compuestos en los diferentes tipos de arritmias como son : taquicardia ventricular, extrasistoles ventriculares y fibrilación ventricular.**

Mientras que en el período de reperusión el análisis de ANOVA, hizo una comparación de semejanza de efectos para DHP-12 y 15, ANTV-I y III y Nifedipina Q.O a la dosis de 3.1 mg/kg de peso, en comparación con Nifedipina de bayer, obteniendo una  $R:V = 0.93 < Fc = 1.425$ .

$R:V = 0.77 < Fc = 1.425$ ,  $R:V = 1.16 < Fc = 1.425$ ,  $R:V = 1.3 < Fc = 1.425$  y  $R:V = 1.22$

$< Fc = 1.425$ , con una  $p < 0.05$  respectivamente. Sin embargo, al analizar los gráficos, se encontró una mayor semejanza de efectos para el ANTV-I y la Nifedipina de Q.Organica.

## VII. CONCLUSIONES

Se determinó la curva dosis - respuesta gradual a la 7-REN en el modelo de isquemia y reperfusión miocárdica determinando que la dosis de 1 y 10 mg/kg protegen las extrasístoles y la taquicardia ventricular y la dosis de 3.1 mg/kg de peso protege la fibrilación ventricular.

Los compuestos que presentaron un efecto protector sobre las diferentes arritmias cardíacas en una dosis de 3.1 mg/kg fueron : DHP-15, ANTV-I, Nifedipina bayer y Nifedipina FES-C

Además el comportamiento sobre la frecuencia cardíaca en la mayoría de los compuestos fue semejante ya que su valor disminuye con respecto al tiempo durante el período de isquemia

Con este estudio se pudo valorar el efecto antiarrítmico de diferentes compuestos sobre las diferentes arritmias ventriculares, debido a que el ión Calcio es importante en la producción de arritmias por reperfusión y sabiendo que estos fármacos llenan la capacidad de bloquear este ión, podemos decir que su efecto antiarrítmico se debe a este bloqueo, proponiendo realizar en un estudio más a fondo para todos los compuestos y realizar las curvas dosis respuesta gradual de los diferentes compuestos para elegir su DE <sub>50</sub>

Así mismo se propone continuar con este tipo de trabajos apoyado por los métodos computacionales con la finalidad de establecer la relación estructura química - actividad biológica, dado que se ha demostrado con otros trabajos paralelos la baja toxicidad de los compuestos que presentaron actividad antiarrítmica, y lo más importante es que dichos compuestos son sintetizados a un bajo costo, para una enfermedad de tipo multifactorial como es la producción de arritmias cardíacas, siendo muy frecuente en la población mexicana.

### VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Domarus, AV. Medicina Interna. Tomo 1 Edit. Marín, S.A. México, D.F 1978 pág.: 319 - 328.
2. Guytón C. Arthur, Tratado de Fisiología Médica. Edit. Interamericana. México, D.F. 1984 , 6ta edición pág: 179 - 244.
3. Kreyszig Ermin. Introducción a la Estadística Matemática Principios y Métodos. Edit, Limusa, México, 1973 , pág: 291 - 297.
4. López Ruiz J. Manual de Estadística para Químicos. Edit. Alhambra. España pág: 31 - 35.
5. Enciclopedia Salvat. Tomo 5, El corazón.
6. Opie H. Lionel. Myocardial Protection by calcium antagonists. Wiley-Liss, New York, 1944, págs : 1 - 59.
7. Tortora Gerard J. Principios de Anatomía y Fisiología. 6ta edición, Edit - Harla, México, D.F 1993.
8. Apstein C.S, Wexler L.F. Vogelil WM, et al. Comparative effects of ischemia and hipoxia on ventricular relaxation in insolated perfused hearts. In: Grossman, W.Lorell, BH (eds ). Diastolic Relaxation of the heart, Boton Klever Academia, 1988 ; 189 - 184.
9. Bean B.P. Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. Differences in kinetics, selectivity and pharmacology. *J. Gen Physiol.* 1985, 86: 1-30.

10. Bolton T.B. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev*, 1979, 59: 606-718.

11. Burton K.P, Morris A.C.Massey K.D, et al. Free radicals alter calcium levels and membrane phospholipids in cultured rat ventricular myocytes. *J. Mol. cell Cardiol* 1990; 22: 1035-1047.

12. Bernier M, Hearse D.J. Reperfusion - induced arrhythmias. Mechanisms of protection by glucose and mannitol. *Am. J. Physiol* 1988; 254: H862 -H870.

13. Caaboeuf . E. Boistel J. Distel R. L. action de la quinidina sur l'activite electrique elementaire du tissu conducteur du coeur de Chien. *C.R. Acad Sci (Paris)* 1958; 242: 1225 - 1228.

14. Daly M.J. Elz J.S, Nayler WG. The effect of verapamil on ischemia - induced changes to the sarcolemma. *J.Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 667 - 674.

15. Fleckenstein A. Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle Experimental Facts and Therapeutic Prospects .New York. Chichester Brisbane, Toronto, Singapore: *Jhon Wiley Publishing Company*, 1983.

16. Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action In the excitation - contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions In: Harris P, Ople LH (eds). Calcium and the heart, London, Orlando and New York; *Academic Press*, 1971; 135 - 188.

17. Halestrap A.P. Calcium - dependent opening of a non - specific pore in the mitochondrial inner membrane is inhibited at PH values below. *Biochemic*; 1991; 278: 715 - 719.

18. Hartmut Oswald. The pharmacological basis for the combination of calcium channel antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *Journal of hypertension* 1995; 13, 21-28.
19. Hearse D.J. Stunning : a radical review. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5: 853 - 876.
20. Holmberg SRM, Cumming DVE, Kusame et al. Reactive oxygen species modify the structure and function of the cardiac sarcoplasmic reticulum calcium - release channel. *Cardioscience* 1991; 2: 19 - 25.
21. Hulling R, Biel M, Flockerzi V, Hofmann F. Tissue - specific expression of calcium channels. *Trends Cardiovasc Med*. 1993; 3: 48 - 53.
22. Ichihara K, Honeda T, Onodera S, Abiko Y. Inhibition of ischemia - induced subcellular redistribution of lysosomal enzymes in the perfused rat heart by the calcium entry blocker, diltiazem. *J. Pharmacol Exp. Ther* 1987; 242: 1109 - 1113.
23. Lory P, Varadi G, Schwartz A. The beta - subunit controls the gating and dihydropyridine sensitivity of the skeletal muscle Ca<sup>2+</sup> channel. *Biophys J*. 1992; 63: 1421 - 1424.
24. Nayler .W.G, Stumock W.J. An inhibitory effect of verapamil and diltiazem on the release of noradrenaline from ischemic and reperfused hearts. *J. Mol Cell Cardiol* 1983; 16: 331 - 344.
25. Nayle WG. Calcium antagonists of the second generation. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1992.
26. Nicotera P. Mechanism of cell killing in toxic cell injury and apoptosis. *Naunyn - Schmiedeberg's Arch Pharmacol* . 1991; 334, Suppl 2:R 123.

27. Opie L.H. The Heart Physiology and Metabolism. *New York: Raven Pres*, 1991: 70.
28. Opie LH, Buhler FR, Fleckenstein A. et al International Society and Federation of Cardiology: Working Group on Classification of Calcium Antagonists for cardiovascular Disease. *Am J. Cardiology*, 1967; 60: 630 -632.
29. Pieter A. Similitudes y diferencias entre los antagonistas de calcio: *Aspectos farmacológicos*. 1995, 3, 34-43.
30. Reuter H. Electrophysiology of calcium channels in the heart In : Opie LH (de). Calcium Antagonists and Cardiovascular Disease. *New York: Raven Press*, 1984; 43 - 51..
31. Reuter H, Scholtz A. The regulation of the calcium conductance of muscle by adrenaline *J. Physiol*, 1977; 264: 49 - 62.
32. Sanguinetti M.C, Kass R.S, Voltage - dependent block of calcium channel current in the calf cardiac Purkinje fiber by dihydropyridine calcium channel antagonists. *Circ Res*. 1984, 55: 336 - 348.
33. Stratlock M.J, Hearse D.J, Matsuurs H. Ionic currents underlying oxidant stress - induced arrhythmias. In : *Vereecke J*. 1990; 165 - 189.
34. Steenbergen C, Murphy E, Levy L, London R.E. Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart . *Circ. Res*, 1987; 60: 700 - 707.
35. Steenberg C, Murphy E, Watts J.A, London R. E. Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart. *Circ Res*. 1990; 66: 135 - 146.

36. Striessing J, Murphy B.J, Catterall W.A. Dihydropyridine receptor of L - type  $Ca^{2+}$  channels :identification of binding domains. 1991; 88: 10769 -10773.

37. Taira N. Differences in cardiovascular profile among calcium antagonist *Am. J. Cardiology*. 1987; 59: 24B - 29B.

38. Walker J.A. The Lambeth Conventions : guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovascular Research*. 1988, 22: 447 -455.