



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“DETERMINACION DE LA LIBERACION DE CAPTOPRIL INCORPORADO EN UN
TERMOGEL DE QUITOSAN MEDIANTE SU EFECTO TEMPORAL
EN RATA HIPERTENSA ESPONTANEA CONSCIENTE”

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A:

ARCINIEGA DOMINGUEZ GEORGINA MONSERRAT

ASESORAS:

Dra. Luisa Martínez Aguilar

Dra. Susana Patricia Miranda Castro

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2010





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AGRADECIMIENTOS

DEDICADO A TI MADRE

La fortaleza de tu espíritu produce un gran resplandor que logra opacar la luz de cualquier astro existente en esta extensión de cielo. Eres como un sol eterno que me guía día y noche iluminando mi camino con brillantes matices, tu sola presencia provoca que hasta lo inanimado recobre vida.

Eres un super-humano lleno de virtudes y aptitudes, de inteligencia y conocimiento, de sentimientos puros y verdaderos. No solo te admiro por lo que eres, si no por lo que representas en mi vida, porque formas completamente parte de mí. En este mundo no encontrare a nadie como tu, gran monumento de mujer, eres única entre tanta gente, tu cariño incondicional es algo tan mágico y diferente que supera cualquier expectativa.

Día a día me levanto con la plenitud de saber que estas conmigo y que tu amor incondicional nunca me abandonará, agradezco a dios por darme el maravilloso privilegio de ser tu hija y si tendría que enlistar todo lo que tengo que agradecerte mis dedos se desgastarían hasta desaparecer y no me alcanzaría el tiempo para terminar de escribirla. Madre, mujer valiente de sabios conocimientos te agradezco este gran logro y muchos mas, hemos superado nuestra meta y fue todo un gusto compartirla contigo, siempre he pensado que no lo hubiera logrado sin ti, eres lo mas bello que tengo en esta vida y no tengo palabras que expresen en su totalidad lo que siento muy dentro de mi pero tengo la confianza de que gozas al igual que yo este mismo sentimiento y no se como recompensar todo lo que has hecho por mi, te lo digo de todo corazón mamá, eres la razón de todo lo bendito que me rodea.

Pienso en ti y en lo bien que me haces sentir, como una flor que nace dentro de mi. Puedo ver que el tiempo corre a prisa para volver a ver tu sonrisa más yo veo que al final, en tu alma brillará indefinidamente este dulce amor. Creo en ti y adoro tu belleza, siento la inmensa fuerza de amarte hasta el fin, te prometo que resistiré a la gente y la distancia que nos separa. Por favor nunca olvides que siempre vas ha ser la flor mas hermosa y mística de mi jardín.

A Mis Hermanos

Con el corazón en las manos les agradezco infinitamente su incondicional amor y compañía, como su hermana quisiera pagar lo que han hecho por mí dedicando este trabajo, se los brindo como



muestra de este intenso amor que siento por ustedes y que nunca morirá cuando sufra un descontento. La vida que nuestra madre nos otorgó es un regalo que nunca hay que olvidar, siempre nos mostrará el camino correcto y nos guiará a los reales sentimientos, iluminará el camino y multiplicará el cariño. A diario despierto con la intensa hambre de ver destellos de alegría en sus corazones y de oír nuestras plegarias en comunión.

Me encanta compartir con ustedes mis alegrías y tristezas, mis triunfos y fracasos; Más que mis hermanos son mis mejores amigos y por ustedes ofrezco mi vida incondicionalmente para recompensar todos los momentos e instantes que hemos compartido. Ustedes y mi madre son lo más preciado que tengo en esta vida y no solo deseo su bienestar, deseo que nunca nos separemos, que nos tomemos de las manos y caminemos juntos en este mundo de hipocresía y carente de fe, protejámonos unos a otros hasta el fin. En cada uno de nosotros se encuentra un destino diferente y anhelo que realicen todos sus sueños y metas que se propongan, hemos tenido una muy buena maestra de la vida, agradezcamos diariamente a Dios por enviarnos la bendición de tener una gran mujer como madre. Creo que la conexión que hemos creado entre nosotros se encuentra llena de energía que será muy difícil de romper.

A mi cuñado y sobrinos

Te quiero agradecer David el regalo más hermoso que has dado a esta familia, mis sobrinos, Ellos han sido mi fuente de inspiración, mi motivo y mi razón para seguir adelante. Te agradezco por ser parte integral de esta pequeña familia, por tu participación y tu apoyo incondicional, sé que en ti puedo confiar y que puedo contar contigo toda mi vida por que eres mi hermano.

Esos tres niños tan magníficos que Dios nos mandó son lo más hermoso para mí en este mundo, ni siquiera encuentro las palabras para decirles lo mucho que los quiero, solo puedo ofrecer este humilde trabajo como muestra de mi cariño hacia ustedes, siempre serán mis pequeños, mis angelitos y mi motivo para no rendirme y seguir adelante.

A mis amigos

Más que un agradecimiento esto es un pequeño presente para ustedes por compartir conmigo los momentos agradables y difíciles. A ti Liz por formar parte de mí, eres una amiga incondicional y no sabes que tan feliz estoy de haberte conocido, eres mi hermanita y sabes que vas a contar conmigo



toda la vida. Cada mañana que abro mis ojos me encuentro satisfecha y llena de plenitud de volverte a ver y de compartir contigo tanto conocimientos como sentimientos puros hambrientos de fe, de sentarnos más allá del horizonte y ver el amanecer de una nueva vida. De todo corazón te deseo lo mejor de este mundo y que realices todos tus sueños. Se muy bien que la luz que resplandece de tu interior no se apagara tan fácilmente, pues tu inmensa fuerza de amar es una de tus mejores virtudes que te convierten en un gran humano.

A ti Marco te agradezco que hayas compartido conmigo tanto alegrías como tristezas, amores como desamores, instantes que se convirtieron en eternos momentos, conocimientos y sabias experiencias de las que nunca me arrepentiré, bien sabes que cuentas conmigo incondicionalmente, eres un humano bello y mas que eso siempre serás mi mejor amigo y deseo de todo corazón que se realicen todo los objetivos y metas que te propongas. Pienso que tu familia es el mejor regalo que Dios te ha regalado y no sabes cuanto les agradezco a cada uno de ellos por la oportunidad de conocerlos, de otorgarme el privilegio de ser parte de ustedes, de que me quieren y que siempre me acogerán a su lado por que son mi familia también, porque en ustedes encontré un magnifico apoyo que hoy en día forma parte de este trabajo y son pilar esencial dentro de este gran palacio profesional que construyo diariamente.

Paola me encuentro agradecida contigo por que me diste la oportunidad de vivir contigo la etapa más bonita de mi vida, de conocerte y de explorar contigo un mundo nuevo que para ese entonces era tan divertido y fantástico. Debes saber Pola que siempre vas a encontrar en mi apoyo, ayuda y sobre todo el amor incondicional de una amistad verdadera. Solo deseo en esta vida que seas feliz, que te encuentres llena de salud, de bienestar y con todo el corazón amiga te deseo lo mejor para ti y para tu familia.

Dedico este trabajo a todos mis compañeros de escuela y ocio, por que no saben que tan feliz estoy de compartir con ustedes las maravillas de este mundo, de aprender juntos los conocimientos yacientes de la humanidad, de vivir día a día, de haber crecido con ustedes.

A la UNAM y FES-Cuautitlán

Me encuentro totalmente satisfecha y agradecida con la institución por haberme dado la oportunidad de realizar una carrera profesional, por darme el privilegio de descubrir este camino y recoger el fruto de lo que algún día se sembró con demasiado entusiasmo. Eres mi segunda casa y si



por mí fuera quisiera vivir en ti toda mi vida, tus maravillosos muros son testigos de miles de experiencias y espero que nunca se derrumben.

A mis profesores

Agradezco infinitamente su enseñanza, la ayuda incondicional que me han proporcionado y sobretodo por ser la fuente indispensable de sabiduría que enriquece mis conocimientos. Gracias por saciar mi sed de aprender y por convertirme en un profesional honesto, humilde y luchador. Los admiro por la manera en que aprenden y comparten lo aprendido, por volverse lentamente sabios sin perder la humildad.

Dra. Luisa

La incondicional ayuda ofrecida por usted ha sido el mas dulce detalle que me ha regalado una amiga. Usted es una gran mujer a la cual admiro completamente por su especial estrategia de enseñanza, por ser una mujer de sabios conocimientos y sobre todo por ser un maravilloso humano que desempeña su vocación con todo el amor. Creo que usted ha sido mi patrón ha seguir y mas que nada quiero agradecerle su valiosa participación, confianza, apoyo y tiempo.

La herramienta de conocimiento que he obtenido de usted me sirve para formar mi sendero día a día y para construir los muros de mi palacio de conocimientos y experiencias. Mil gracias.

Dra. Patricia

A usted Dra. Patricia Miranda le agradezco por formar parte esencial de este trabajo y por otorgarme la gran oportunidad de participar en este proyecto y sobre todo por confiar en mí para sacar adelante este trabajo. Sin su apoyo profesional y académico no se hubiera logrado esto por lo que me encuentro totalmente agradecida con usted y le dedico este humilde presente.

Al honorable jurado

Agradezco su ayuda profesional, académica y su participación en este trabajo. Por ser parte esencial de mi carrera profesional y sobre todo por contribuir a una etapa de mi vida que había esta esperando por mucho tiempo con entusiasmo y esperanza.

¡¡¡ Mil Gracias!!!



Agradezco cordialmente el apoyo por parte de:

- ❖ **Cátedra VIASC-104**
- ❖ **Proyecto PAPIIT IN224310-3 y DGAPA-UNAM**
- ❖ **Al MVZ Pedro L. Flores Chávez por el asesoramiento técnico del uso y manejo del equipo SPAM y del Software SIEVART 1 elaborado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”**

Este trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado en la unidad de posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM bajo la dirección de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, Profesora de tiempo completo definitivo titular C en la sección de Bioquímica y Farmacología Humana del Departamento de Ciencias Biológicas con la coasesoría de la Dra. Susana Patricia Miranda Castro del Laboratorio de Biotecnología de la misma institución.

Los resultados aquí presentados se difundieron en los congresos siguientes:

El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. en la Universidad Autónoma del Estado Hidalgo como ponente del trabajo titulado: “Determinación de la liberación del captopril incorporado en un termogel mediante su efecto en rata hipertensa espontánea consiente” los días 23, 24 y 25 de septiembre del 2009 en Pachuca, Hgo.

Sociedad Mexicana de Ciencia y Tecnología de Superficies y Materiales como ponente del trabajo titulado: “Formación, caracterización y prueba in vivo de termogeles de quitosán-captopril obtenidos con β -glicerol fosfato de sodio y alcohol polivinílico en un modelo de rata hipertensa” del 21 al 27 de septiembre del 2009 en San Luis Potosí, SLP.

Así mismo, fueron publicados en el artículo:

Effect of captopril in hypertensive rats injected through a thermogel based on chitosan-PVA. L. Martínez, G. Arciniega, N. R. Martínez, A. Cedillo, S. P. Miranda. Asian Chitin Journal, **5(1)**, 45-52(2009).



INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS

INDICE GENERAL

INDICE DE FIGURAS

INDICE DE CUADROS

INDICE DE GRAFICAS

ABREVIATURAS

1. INTRODUCCION

2. MARCO TEORICO

2.1. Estructura general del sistema cardiaco

2.2. Fisiología del sistema cardiovascular

2.3. Presión arterial sistólica y diastólica

2.3.1. Mecanismos reguladores de la presión arterial

2.3.2. Medición de la presión arterial

2.3.3. Variabilidad de la presión arterial

2.4. Hipertensión

2.4.1. Etiología de la hipertensión

2.4.2. Clasificación de la hipertensión arterial

2.4.3. Síntomas

2.4.4. Consecuencias

2.4.5. Prevención

2.4.6. Tratamiento

2.4.6.1. Tratamiento no farmacológico

2.4.6.2. Tratamiento farmacológico

2.4.6.2.1. Clasificación farmacológica de los antihipertensivos

2.5. Generalidades del captopril

2.5.1. Mecanismo de acción del captopril

2.5.2. Farmacocinética

2.5.3. Contraindicaciones



2.5.4. Efectos adversos

2.5.5. Interacciones medicamentosas

2.5.6. Dosis

2.5.7. Manejo de sobredosificación

2.6. Formas farmacéuticas de liberación controlada

2.6.1. Ventajas

2.6.2. Desventajas

2.6.3. Mecanismos implicados en la liberación controlada

2.6.4. Fármacos formulados en formas de liberación controlada

2.6.5. Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación controlada

2.7. Generalidades del Quitosán

2.7.1. Extracción de quitosán.

2.7.2. Beneficios del quitosán dentro de la industria

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

3.2. Objetivos particulares

4. HIPOTESIS

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1. Material biológico

5.2. Material de laboratorio

5.3. Equipo

5.4. Reactivos

5.5. Preparación de la solución de polímeros (Quitosán y PVA)

5.6. Preparación del termogel de quitosán-PVA

5.7. Estudio microscópico

5.8. Método de evaluación para determinar la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal en rata hipertensa espontánea



5.9. Método de evaluación para determinar la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en rata SHR con implante subcutáneo del termogel de quitosán-PVA con captopril

6. RESULTADOS

7. ANALISIS DE RESULTADOS

8. CONCLUSIONES

9. SUGERENCIAS

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

11. ANEXOS

11.1. Anexo 1: Descripción del equipo SPAM de medición de la presión arterial y frecuencia cardiaca

11.2. Anexo 2: Descripción del programa SIEVART 1 para la medición de la presión arterial y la frecuencia cardiaca

11.3. Anexo 3: Calibración del equipo SPAM

11.4. Anexo 4: Análisis de varianza de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia a cardiaca

12. APENDICE

12.1. Artículo: Effect of captopril in hypertensive rats injected through a thermogel based on chitosan-PVA

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principales componentes de la anatomía del sistema cardiaco

Figura 2. Sistema de conducción eléctrica cardiaca

Figura 3. Sístole y diástole en un ciclo cardiaco

Figura 4. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Figura 5. Diagrama estratégico de la terapéutica utilizada en la hipertensión arterial

Figura 6. Estructura química del captopril

Figura 7. Estructura química de la quitina y del quitosán

Figura 8. Esquematización del equipo SPAM



Figura 9. Grafico obtenido del programa Sievert 1

Figura 10. Ilustración del comienzo de la señal que indica la presión sistólica

Figura 11. Ilustración del comienzo de la señal que indica la presión diastólica

Figura 12. Ilustración de las zonas de la curva para la medición de la frecuencia cardiaca

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Efectos fisiológicos producidos en base al tipo de receptor AT estimulado por angiotensina II

Cuadro 2. Clasificación etiológica de la hipertensión

Cuadro 3. Clasificación de la hipertensión arterial

Cuadro 4. Consecuencias causadas por el padecimiento de hipertensión arterial

Cuadro 5. Tratamiento farmacológico utilizado en los diferentes tipos de hipertensión arterial

Cuadro 6. El agente antihipertensivo para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial depende de la existencia de complicaciones

Cuadro 7. Clasificación de los diuréticos

Cuadro 8. Clasificación farmacológica de los bloqueadores del canal de calcio

Cuadro 9. Clasificación farmacológica de los IECA

Cuadro 10. Determinación de la presión arterial sistólica en rata SHR en el primer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 11. Determinación de la presión arterial sistólica en rata SHR en el segundo día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 12. Determinación de la presión arterial sistólica en rata SHR en el tercer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 13. Determinación de la presión arterial sistólica en rata SHR en el cuarto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 14. Determinación de la presión arterial sistólica en rata SHR en el quinto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 15. Determinación de la presión arterial diastólica en rata SHR en el primer día de la administración del termogel-captopril



Cuadro 16. Determinación de la presión arterial diastólica en rata SHR en el segundo día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 17. Determinación de la presión arterial diastólica en rata SHR en el tercer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 18. Determinación de la presión arterial diastólica en rata SHR en el cuarto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 19. Determinación de la presión arterial diastólica en rata SHR en el quinto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 20. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata SHR en el primer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 21. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata SHR en el segundo día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 22. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata SHR en el tercer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 23. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata SHR en el cuarto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 24. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata SHR en el quinto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 25. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata SHR del primer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 26. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata SHR del segundo día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 27. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata SHR del tercer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 28. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata SHR del cuarto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 29. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata SHR del quinto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 30. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata SHR del primer día de la administración del termogel-captopril



Cuadro 31. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata SHR del segundo día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 32. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata SHR del tercer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 33. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata SHR del cuarto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 34. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata SHR del quinto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 35. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata SHR del primer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 36. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata SHR del segundo día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 37. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata SHR del tercer día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 38. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata SHR del cuarto día de la administración del termogel-captopril

Cuadro 39. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata SHR del quinto día de la administración del termogel-captopril

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1. Comparación entre la PAS registrada durante el primer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la PAS basal

Gráfica 2. Comparación entre la PAS registrada durante el segundo día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y PAS basal

Gráfica 3. Comparación entre la PAS registrada durante el tercer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y PAS basal

Gráfica 4. Comparación entre la PAS registrada durante el cuarto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la PAS basal

Gráfica 5. Comparación entre la PAS registrada durante el quinto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y PAS basal



Gráfica 6. Comparación entre la PAD registrada durante el primer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la PAD basal

Gráfica 7. Comparación entre la PAD registrada durante el segundo día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y PAD basal

Gráfica 8. Comparación entre la PAD registrada durante el tercer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la PAD basal

Gráfica 9. Comparación entre la PAD registrada durante el cuarto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la PAD basal

Gráfica 10. Comparación entre la PAD registrada durante el quinto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la PAD basal

Gráfica 11. Comparación entre la FC registrada durante el primer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la FC basal

Gráfica 12. Comparación entre la FC registrada durante el segundo día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la FC basal

Gráfica 13. Comparación entre la FC registrada durante el tercer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la FC basal

Gráfica 14. Comparación entre la FC registrada durante el cuarto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la FC basal

Gráfica 15. Comparación entre la FC registrada durante el quinto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán y la FC basal

**ABREVIATURAS**

AC	Anhidrasa carbónica
ADH	Hormona antidiurética
βB	Beta bloqueador
BCC	Bloqueador del canal de calcio
BRA-II	Antagonista de los receptores de angiotensina II
CV	Cardiovascular
Cl⁻	Cloro
CO₂	Bióxido de carbono
DE	Desviación estándar
DHP	Dihidropiridinas
DIU	Diurético
DL	Dosis Letal
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
EE	Error estándar
FFLC	Forma farmacéutica de liberación controlada
Fig.	Figura
FIO	Fármaco para indicaciones obligadas
FC	Frecuencia cardiaca
g	Gramo
h	Hora
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
HTA	Hipertensión arterial
H⁺	Protón
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IECA	Inhibidor de la ECA
Kg	Kilogramo
K⁺	Potasio
mg	Miligramo



min	Minuto
mL	Mililitro
mm Hg	Milímetro de mercurio
μv	Microvoltio
Na⁺	Sodio
O₂	Oxígeno
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PM	Peso molecular
PVA	Alcohol polivinílico
RPT	Resistencia periférica total
s	Segundo
SHR (siglas en inglés)	Rata hipertensa espontánea



1. INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares juegan un papel importante en la incidencia de mortalidad en México y en países desarrollados. En México aproximadamente el 30.05 % de la población sufre hipertensión arterial y sólo el 14.60 % de los mismos se encuentran controlados bajo un tratamiento estricto²⁶. La prevalencia de hipertensión arterial va en aumento y se estiman ya más de 15 millones de hipertensos entre los 20 y 69 años de edad³⁷. Otros factores como la diabetes, tabaquismo, sedentarismo y obesidad incrementan de manera notable el riesgo de presentar anomalías en la presión arterial.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la población adulta de nuestro país, lo cual demarca la urgente necesidad de desarrollar nuevas estrategias para el control, detección y tratamiento de la hipertensión arterial, además de la participación de todos los organismos e instituciones involucradas en la investigación del diseño y desarrollo de nuevas formas farmacéuticas para tratar la hipertensión arterial.

De acuerdo con la OMS, el límite para definir a un paciente como hipertenso es ≥ 140 mm Hg en la presión sistólica y/o una elevación ≥ 90 mm Hg en la diastólica⁴⁷. Sin embargo, se deben tener en cuenta algunas recomendaciones antes de catalogar a un sujeto como hipertenso, se debe descartar factores externos que pudieran ocasionar la elevación transitoria de la presión arterial en un momento dado, tales como ejercicio previo, ingesta de café, o cualquier otra sustancia que altere el sistema cardiovascular. En general, la hipertensión arterial es una patología que afecta acerca de un 35 % de la población mundial, lo que indica que es una de las causas principales de muerte y morbilidad en todo el mundo. Además, se considera como precursor de diversas enfermedades graves y costosas, tanto en términos sanitarios como económicos, que pueden evitarse con un adecuado control de la presión arterial de los pacientes hipertensos.



Actualmente existe un 20 – 30 % de hipertensos que no saben que lo son y de los que saben sólo reciben tratamiento un 50 – 60 % y solamente el 20% de los mismos consiguen tener una tensión arterial óptima^{26,37}.

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial es generalmente muy sencillo de cumplir por la facilidad de administración (oral) y por lo general en la mayoría de las ocasiones este tratamiento suele ser prolongado, lo que ocasiona una gran problemática en cuanto a la aparición de efectos adversos e incumplimiento del tratamiento por parte del paciente⁶. Estas dos problemáticas influyen considerablemente en el éxito del tratamiento de los pacientes hipertensos. La falta de control y cumplimiento adecuado del tratamiento de los pacientes hipertensos, insume enormes cantidades de fondos públicos y privados, generando la necesidad de la participación de instituciones vinculadas al sistema de salud y de investigación para poner fin a esta problemática de salud mundial⁴⁶.

Sin embargo, se debe mencionar que la estrategia del éxito de la terapéutica en la hipertensión arterial (HTA) radica en la integración del tratamiento farmacológico y el tratamiento no farmacológico, además de la participación del paciente. El papel del farmacéutico es aplicar su capacidad para controlar el uso que hace el paciente de la medicación y sobre todo evaluar cada medicamento antihipertensivo de acuerdo con la eficacia, la tolerancia, los efectos adversos que produce y las interacciones farmacológicas que se podrían presentar en un tratamiento concomitante²⁷.

La existencia de problemas en cuanto al cumplimiento del tratamiento, ha generado diversas polémicas difíciles de resolver, la cuestión más común entre los farmacéuticos es: ¿Un principio activo podría ser más fácil de administrar o reducirse la frecuencia de toma?

Cerca del 40 % de los pacientes hipertensos deben ser tratados con dos o más fármacos. Por lo tanto, este tipo de pacientes requieren consideraciones especiales, esto puede llevar a regímenes farmacológicos complejos, costosos y en muchos casos innecesarios^{7,38}.

La mayoría de los problemas de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente radica en cambios de hábitos o estilos de vida, tratamientos prolongados, variaciones



en los horarios, frecuencias de toma de los medicamentos, además de la aparición de efectos adversos por llevar a cabo un tratamiento antihipertensivo prolongado. Estudios han demostrado que el cumplimiento del paciente es mejor con una sola dosis o disminuir al mínimo número de tomas al día. Para muchos medicamentos, una menor cantidad de comprimidos implica un menor costo^{27,33}.

Los medicamentos antihipertensivos con un efecto igual o mayor de 24 h son atractivos porque muchos pacientes, inadvertidamente, se olvidan de tomar por lo menos una dosis por semana en comparación con los que toman 2 ó 3 dosis por cada 24 h olvidan más de una vez por semana la administración del medicamento antihipertensivo.

A raíz de la problemática planteada anteriormente en cuanto al cumplimiento del tratamiento antihipertensivo, propuse desarrollar una metodología para demostrar que un “termogel de quitosán”, es capaz de liberar un principio activo (captopril) con la consiguiente disminución de la presión arterial en ratas hipertensas espontáneas.

Para ello desarrollaré el método y estandarización de la técnica no invasiva para la medición de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC) con el menor margen de error y así ser sometida confiablemente a un protocolo de investigación a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar.

Esta técnica fue utilizada para comprobar biológicamente un “termogel” como nueva forma farmacéutica de liberación controlada del principio activo (captopril), un antihipertensivo inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) muy utilizado en el tratamiento de la hipertensión. La mezcla de quitosán con captopril fue administrada subcutáneamente a la rata hipertensa espontánea (SHR) y posteriormente se procedió a la medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca durante una semana para comprobar que el termogel es capaz de liberar el fármaco en pequeñas cantidades durante un tiempo determinado, obteniéndose resultados evidentes de la disminución de la presión arterial.

La Dra. Patricia Miranda Castro del laboratorio de Biotecnología de la unidad de posgrado elaboró el termogel de quitosán que se utilizó para incorporar el captopril y



así determinar la liberación del mismo mediante la obtención de curvas de presión arterial versus tiempo, demostrándose su absorción en base a la disminución significativa de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y sin cambio significativo en la frecuencia cardiaca.

La medición de la presión arterial se caracteriza por grandes variaciones en un mismo o diferente día. Por consiguiente, se tomó la presión arterial de la rata hipertensa espontánea en varias mediciones efectuadas en ocasiones separadas, es decir, cada 15 min durante 2 h a lo largo de 5 días.

Se decidió utilizar el captopril, uno de los inhibidores de la ECA más utilizado en la población hipertensa porque ha demostrado efectos benéficos en una variedad de procesos relacionados con la hipertensión, sus efectos farmacológicos y adversos están perfectamente estudiados, además de que este principio activo es económico y fácil disponibilidad^{5, 18}.

La utilización del termogel como nueva forma farmacéutica maneja grandes ventajas, una de ellas y quizás la más importante, es que se puede utilizar para incorporar agentes antihipertensivos, ser liberados de manera controlada y así lograr la disminución del número de tomas de administración del medicamento y el mantenimiento de concentraciones plasmáticas óptimas del agente antihipertensivo para mantener controlada la presión arterial del paciente. Por lo que se espera que mejore el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, lo que resulta un mayor éxito en el tratamiento de pacientes hipertensos, además del mejoramiento en la calidad de vida de este tipo de pacientes.

Las aportaciones que brindaré a la institución por medio del desarrollo y perfeccionamiento de la técnica beneficiarán a las investigaciones que se desarrollan actualmente sobre los efectos cardioprotectores de nuevas moléculas con propiedades antihipertensivas sintetizadas en el laboratorio de química medicinal, además del considerable apoyo al laboratorio de farmacología del miocardio en la unidad de posgrado, a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar.



2. MARCO TEORICO

2.1. Estructura general del sistema cardiaco

El corazón es un órgano que se encuentra rodeado de una membrana llamada pericardio, este a su vez consta de dos partes principales, el pericardio fibroso y el seroso. El pericardio fibroso previene el estiramiento excesivo del corazón, lo protege y lo fija en el mediastino. El pericardio seroso reduce la fricción entre las membranas resultante de los movimientos cardiacos.

La pared del corazón se forma con tres capas: epicardio (externa), miocardio (intermedia) y endocardio (interna). El epicardio confiere textura lisa y serosa a la superficie externa del corazón; el miocardio lleva a cabo la función de bombeo del órgano; el endocardio constituye el revestimiento liso de las cavidades, vasos y válvulas cardiacas.

El corazón posee cuatro cavidades, las aurículas (superiores) y los ventrículos (inferiores). La aurícula derecha recibe sangre de las venas cava superior e inferior y el seno coronario, mientras que la izquierda recibe sangre de cuatro venas pulmonares. La sangre fluye de la aurícula derecha al ventrículo derecho por el orificio auriculoventricular derecho (válvula tricúspide), posteriormente, la sangre fluye de este ventrículo a través de la válvula semilunar pulmonar a la arteria pulmonar. La sangre arterial fluye desde los pulmones hacia la aurícula izquierda, de aquí fluye hacia el ventrículo izquierdo a través del orificio auriculoventricular izquierdo (válvula bicúspide), posteriormente la sangre pasa del ventrículo izquierdo, por la válvula aórtica a la aorta ascendente, para ser repartida desde allí a la red circulatoria de todo el cuerpo. (Fig. 1)

Las válvulas se abren y se cierran en respuesta a los cambios de presión con la contracción y relajación cardiaca, cada una permite el flujo unidireccional de sangre.

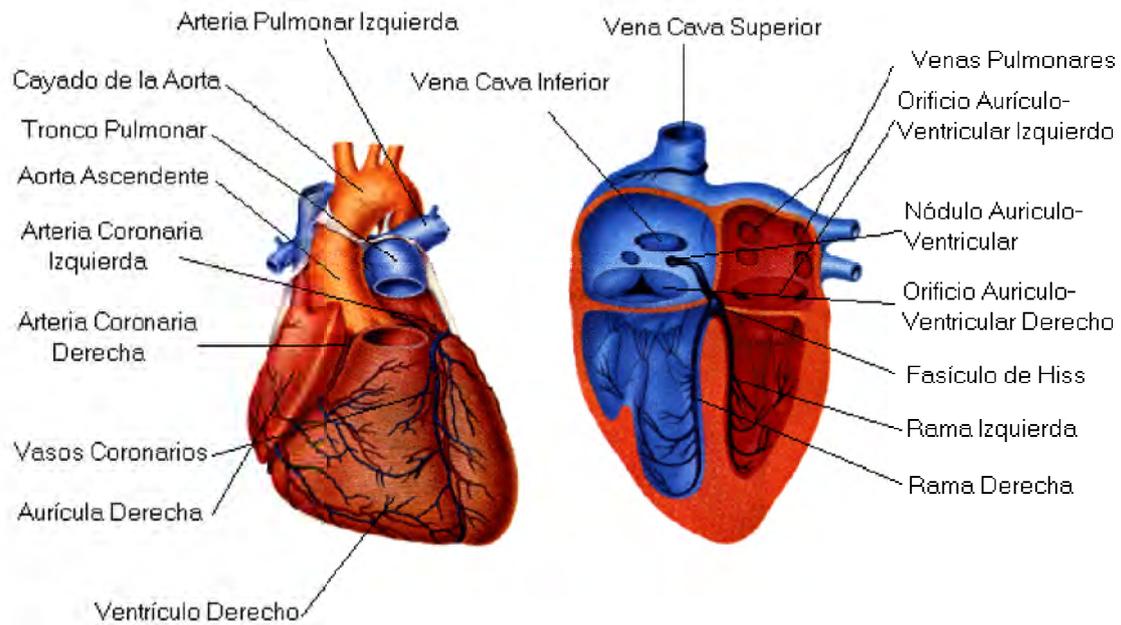


Figura 1. Principales componentes de la anatomía del sistema cardiaco (Schünke Michael, Schulte E., Schumacher U. 2006. Texto y atlas de anatomía PROMETHEUS. Editorial Médica Panamericana. Tomo II. Madrid, España. pp 105)

El corazón lleva a cabo una función de bombeo de flujo sanguíneo importante, por lo tanto se encuentra dotado de características específicas y especializadas:

- Batmotropismo: el corazón puede ser estimulado, manteniendo un umbral
- Inotropismo: el corazón se contrae bajo ciertos estímulos
- Cronotropismo: el corazón puede generar sus propios impulsos
- Dromotropismo: la conducción de los impulsos cardiacos se produce mediante el sistema excitación-conducción
- Lusitropismo: es la relajación del corazón bajo ciertos estímulos

2.2. Fisiología del sistema cardiovascular

La estimulación del corazón está coordinada por el sistema nervioso autónomo, tanto por parte del sistema nervioso simpático (aumentando el ritmo y fuerza de contracción) como el sistema nervioso parasimpático (reduce el ritmo y fuerza cardíaca).

La secuencia de las contracciones está producida por la despolarización (inversión de la polaridad eléctrica de la membrana debido al paso de iones activos a través de ella) del nodo sinusal o "nodo de Keith-Flack", situado en la pared superior de la aurícula derecha. La corriente eléctrica producida en el orden de μv , se transmite a lo largo de las aurículas y pasa a los ventrículos por el nodo auriculoventricular (nodo AV) situado en la unión entre los dos ventrículos, formado por fibras especializadas. El nodo AV sirve para filtrar la actividad demasiado rápida de las aurículas. Del nodo AV se transmite la corriente al haz de His, que se distribuye a los dos ventrículos, terminando como Fibras de Purkinje. (Fig. 2)

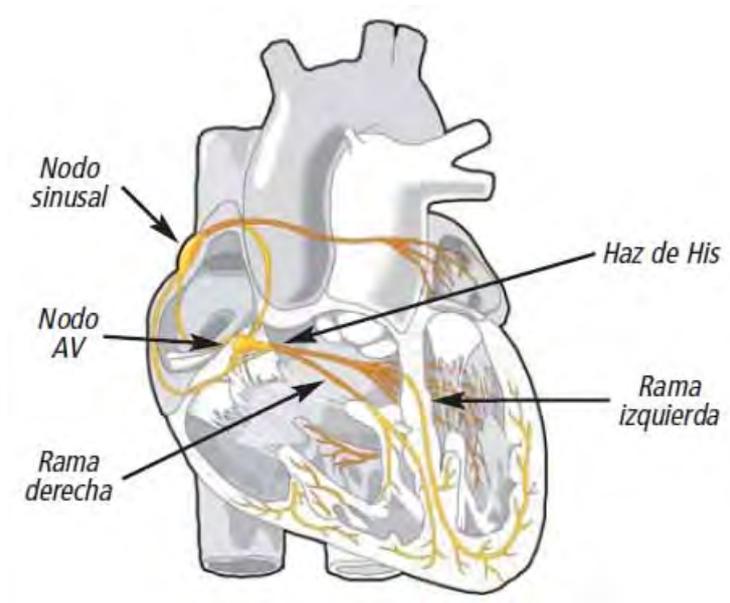


Figura 2. Sistema de conducción eléctrica cardíaca, la estimulación eléctrica comienza en el nodo sinusal hasta finalizar con su distribución entre los dos ventrículos del corazón (Schünke Michael, Schulte E., Schumacher U. 2006. Texto y atlas de anatomía PROMETHEUS. Editorial Médica Panamericana. Tomo II. Madrid, España. pp 110)

Este sistema de conducción eléctrico explica la regularidad del ritmo cardíaco y asegura la coordinación de las contracciones auriculoventriculares. Esta actividad eléctrica puede ser analizada en un electrocardiograma o ECG.

Cada latido del corazón desencadena una secuencia de eventos llamados ciclos cardíacos, que consiste principalmente en tres etapas: sístole auricular, sístole ventricular y diástole.

El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación aproximadamente 75 veces por minuto; es decir el ciclo cardíaco dura unos 0.8 s. Durante la *sístole auricular*, las aurículas se contraen y proyectan la sangre hacia los ventrículos. Una vez que la



sangre ha sido expulsada de las aurículas, las válvulas auriculoventriculares entre las aurículas y los ventrículos se cierran. Esto evita el reflujo de sangre hacia las aurículas.

El cierre de estas válvulas produce el sonido familiar del latido del corazón. Dura aproximadamente 0.1 s.

La *sístole ventricular* implica la contracción de los ventrículos expulsando la sangre hacia el sistema circulatorio. Una vez que la sangre es expulsada, las dos válvulas sigmoideas, la válvula pulmonar en la derecha y la válvula aórtica en la izquierda, se cierran, este proceso dura aproximadamente 0.3 s.

Por último la *diástole* es la relajación de todas las partes del corazón para permitir la llegada de nueva sangre. Dura aproximadamente 0.4 s. En el proceso se pueden escuchar dos sonidos: Las válvulas al cerrarse (mitral y tricúspide) y la apertura de la válvula sigmoidea aórtica. El movimiento se hace unas 70 veces por minuto.

La expulsión rítmica de la sangre provoca el pulso que se puede palpar en las arterias: arteria radial, arteria carótida, arteria femoral, entre otras.

Si se observa el tiempo de contracción y de relajación se verá que las aurículas están en reposo aproximadamente. 0.7 s y los ventrículos 0.5 s. Eso quiere decir que el corazón pasa más tiempo en reposo que en trabajo.

2.3. Presión arterial sistólica y diastólica

Cada vez que el corazón se contrae aumenta la presión en las arterias y cada vez que el corazón se relaja, es decir, entre un latido y otro, la presión baja. Cuando se mide la presión arterial se obtienen dos valores llamados presión sistólica (o máxima) y diastólica (o mínima) que corresponden, al ascenso y descenso de la presión en el interior de las arterias. La presión sistólica corresponde a la presión de las arterias después de que la sangre es expulsada del ventrículo izquierdo durante la sístole. Mientras que la presión diastólica corresponde a la presión en las arterias durante la relajación ventricular esto quiere decir cuando el ventrículo izquierdo no expulsa sangre. En la figura 3 se muestra los fenómenos mecánicos respectivos (contracción y relajación), lo cual incluye cambios de las presiones auricular, ventricular y aórtica durante el ciclo cardiaco. En cada ciclo cardiaco normal, las aurículas se contraen mientras los ventrículos se relajan, y a la inversa.

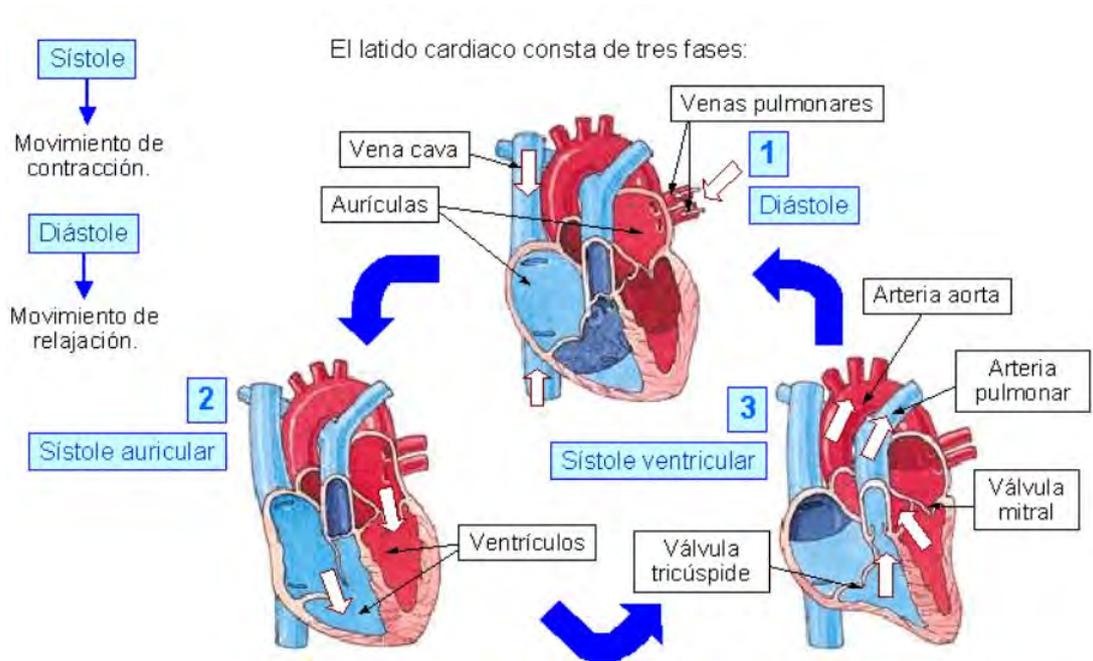


Figura 3. Sístole y diástole en un ciclo cardiaco. El término sístole se refiere a la fase de contracción del corazón y la diástole a la de relajación. (Imagen tomada de <http://www.cun.es/areadesalud/enfer/sistema-nefrourinario/hipertension-arterial-descripcion-y-clasificacion/>)

La presión en las arterias grandes de un humano se eleva hasta un valor máximo cercano a 120 mm Hg durante cada ciclo cardiaco y disminuye a un valor mínimo de unos 80 mm Hg.

2.2.1. Mecanismos reguladores de la presión arterial

La presión arterial (PA) es una variable fisiológica que se modifica dentro de ciertos límites a lo largo del día, sin embargo se regula constantemente mediante ajustes de la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico, la resistencia vascular periférica y el volumen sanguíneo. Las funciones del sistema circulatorio se encuentran controlados bajos múltiples mecanismos reguladores cardiovasculares:

- **NEURORREGULACION:** El sistema nervioso autónomo percibe los cambios de presión arterial a través de baroreceptores, que se conectan con el sistema nervioso central. Cuando la presión cae, las descargas autonómicas provocan vasoconstricción refleja (arterial y venosa), taquicardia y aumento de la fuerza contráctil cardiaca. Por el contrario, si la PA aumenta, las descargas provocan bradicardia, vasodilatación e hipotensión. El sistema



nervioso regula la presión de la sangre mediante asas de retroalimentación negativa en dos tipos de reflejos, de barorreceptores y de quimiorreceptores.

1. **Reflejos de barorreceptores:** Cualquier desviación de la presión sanguínea provoca reflejos de compensación a través de barorreceptores de las paredes de ciertas arterias y venas. Los barorreceptores son neuronas sensibles a la presión que detecta el estiramiento vascular. Los dos sistemas de retroalimentación negativa más importantes relacionados con los barorreceptores son los reflejos aórtico y de los senos carotídeos. Cuando los barorreceptores detectan un aumento en la presión en las arterias carótidas y aorta, el centro cardiovascular incrementa la estimulación parasimpática y reduce la simpática; De manera inversa, si la presión descende, el estiramiento de los barorreceptores disminuye y envían señales con menor frecuencia al centro cardiovascular
 2. **Reflejos de quimiorreceptores:** Los quimiorreceptores, que detectan la composición química de la sangre se localizan en los cuerpos carotídeos y aórticos. Estos receptores detectan cambios en los valores sanguíneos de O_2 , CO_2 y H^+ , y en respuesta se aumenta la estimulación simpática de las arteriolas y venas.
- **REGULACION HORMONAL:** El sistema hormonal regulan la presión y el flujo al modificar el gasto cardiaco y la resistencia periférica.
1. **Sistema renina-angiotensina-aldosterona:** La angiotensina I se produce en el hígado a partir del angiotensinógeno bajo la influencia de la enzima renina, una proteasa que se forma en las células yuxtaglomerulares del riñón. La liberación de renina es estimulada principalmente por la falta de irrigación del riñón, como sucede durante la isquemia o la hipotensión, la disminución del consumo de sal o diuresis de sodio y estimulación con beta adrenérgicos. La liberación de renina se anula por efecto directo de la angiotensina II e indirectamente a través de la retención de sodio, debida a altas concentraciones séricas de aldosterona. La angiotensina I es convertida en angiotensina II bajo la influencia de una enzima (ECA), esta es producida por las células endoteliales de los pulmones y de otros órganos. La angiotensina II estimula la producción de aldosterona, esta da lugar al intercambio de sodio (Na^+) por protones (H^+) en el túbulo renal proximal lo que ocasiona un



incremento en la concentración de sodio corporal y por consiguiente del volumen sanguíneo produciendo una elevación de la presión sistémica. Sin embargo, de manera directa la angiotensina II causa vasoconstricción de diversas arteriolas y ello incrementa la resistencia periférica total propiciando el aumento de la presión arterial. En la siguiente figura (Fig. 3) se muestra una esquematización general de la operación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La angiotensina II puede interactuar con dos tipos de receptores AT₁ y AT₂, y dependiendo del receptor con el que interactúa se obtienen diferentes resultados fisiológicos (cuadro 1).

Cuadro 1. Efectos fisiológicos producidos en base al tipo de receptor AT estimulado por angiotensina II [12]

Receptor AT 1	Receptor AT2
- Vasoconstricción <i>(sistémica, renal y coronaria)</i>	- Vasodilatación.
- Acción proliferativa <i>(miocito, endotelio y pared vascular)</i>	- Acción antiproliferativa
- Liberación de neurohormonas <i>(aldosterona, noradrenalina y vasopresina)</i>	

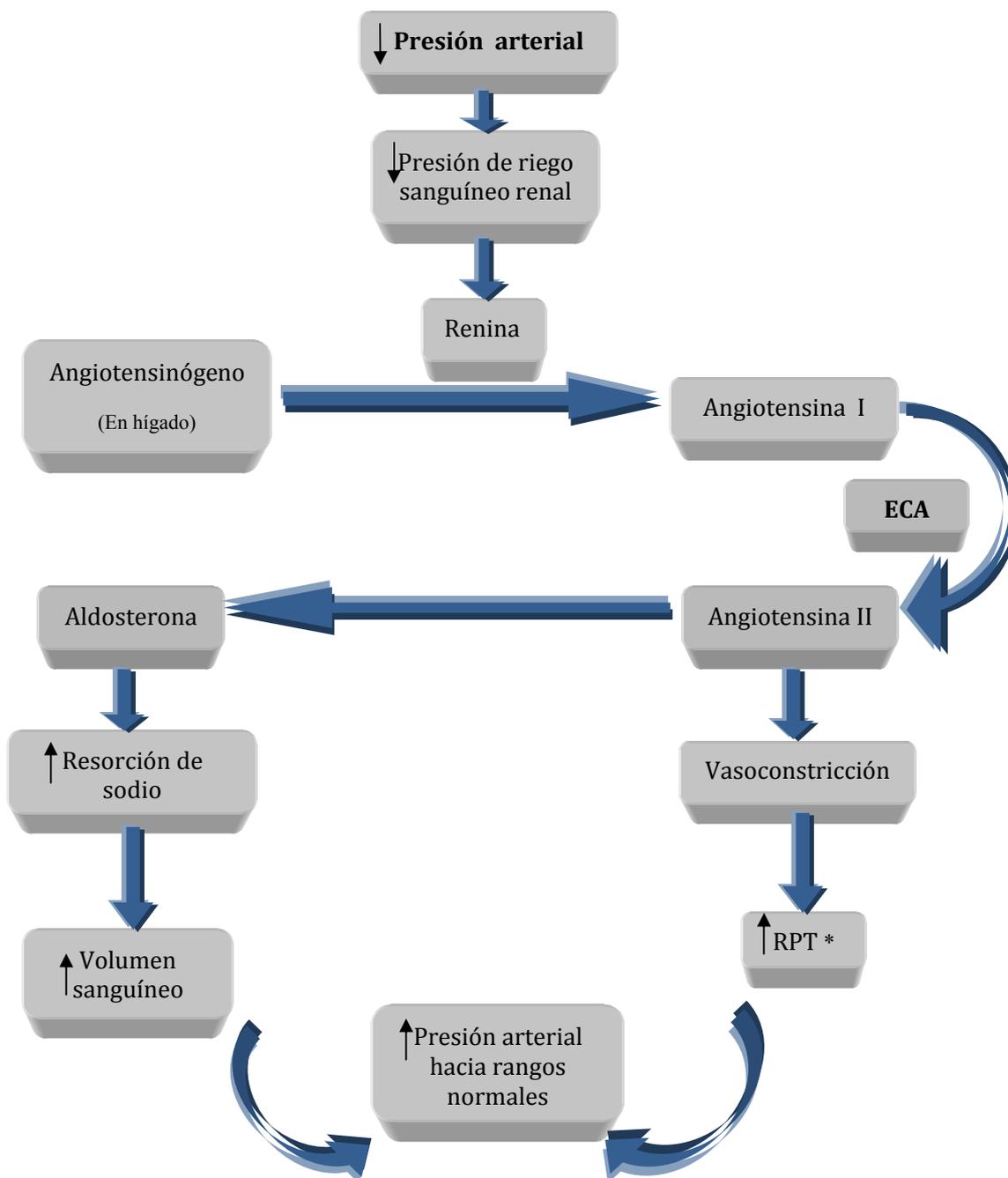


Figura 4. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. El sistema se describe en términos de la respuesta a una disminución de la presión arterial. (*) RPT: resistencia periférica total (Figura ©Arciniega D.G.M 2010)

2. **Adrenalina y noradrenalina:** Estas hormonas elevan el gasto cardíaco al aumentar la contractilidad y la frecuencia cardíaca; además origina constricción de arteriolas y



- venosa en la piel y las vísceras abdominales. Por el contrario, la adrenalina produce dilatación de las mismas en el miocardio y músculos esqueléticos
3. **Hormona antidiurética (ADH):** Esta hormona es conocida también como vasopresina, una de las acciones de esta hormona hipotalámica es causar vasoconstricción
 4. **Hormonas natriuréticas:** Son liberadas por las células auriculares del corazón y disminuye la presión sanguínea al causar vasodilatación y promover la excreción de sal y agua en la orina. Las hormonas involucradas son kalikreina-cinina, vasodilatador natriurético y mediador en el riñón de la liberación de prostaglandinas
- **REGULACION LOCAL:** La presión sanguínea se modula por autorregulación, la mayoría de los lechos vasculares presentan una capacidad intrínseca para compensar los cambios moderados de presión sanguínea mediante una resistencia periférica.

2.2.2. Medición de la presión arterial

La medición de la tensión arterial requiere que sea en un ambiente tranquilo, asimismo se recomienda no haber ingerido previamente tabaco, alcohol o café.

El manguito se coloca en el antebrazo y se infla con ayuda de una pera de goma para elevar la presión hasta un valor superior al de la presión sistólica arterial. El esfigomanómetro aplica una presión sobre el antebrazo hasta que impide la circulación de la sangre por las arterias, el esfigomanómetro comienza a deshincharse, reduciendo la presión que ejerce sobre el antebrazo, hasta que llega el momento en que se reinstaura el flujo arterial. En este momento se escucha de nuevo el latido, indicando la tensión arterial sistólica. La presión del esfigomanómetro sigue descendiendo hasta que desaparece cualquier presión sobre las arterias, disminuyendo la intensidad del latido escuchado, es entonces cuando se determina la cifra de la tensión arterial diastólica.

Dicho latido refleja la actividad pulsátil del corazón, es decir, expulsión de sangre durante la sístole, reposo durante la diástole, y así sucesivamente.



2.2.3. Variabilidad de la presión arterial (PA)

En las personas normales la PA varía por múltiples factores y esta constituye una magnitud compleja que van desde los estímulos externos que repercuten en el organismo (el estrés físico y mental), los componentes del entorno hasta los cíclicos endógenos que son oscilaciones periódicas de la PA mediadas por quimiorreceptores.

Igual que el número de respiraciones o latidos del corazón, la presión arterial varía de un individuo a otro. Tanto la frecuencia respiratoria como los latidos (pulso cardiaco) y la presión arterial aumentan a causa de esfuerzos o emociones y disminuyen durante el reposo, particularmente cuando se duerme.

Se ha comprobado que puede descender más de 20 mm Hg con respecto a valores basales durante el reposo e incrementarse por diferentes estímulos como el estrés mental (14 mm Hg), ejercicios (40 mm Hg), hablar (17 mm Hg), fumar 30 minutos antes (10 mm Hg), café 2 horas antes (10 mm Hg) y el dolor 27 mm Hg .

2.4. Hipertensión

La hipertensión se define como la elevación de la presión arterial sistólica (máxima) a 140 mm Hg o más y la elevación de la presión arterial diastólica (mínima) a 90 mm Hg o más. La hipertensión arterial se trata de un fenómeno que genera una tensión sobre la pared de los vasos frente a la cual estos responden aumentando su grosor, lo cual acaba repercutiendo negativamente sobre la circulación de la sangre.

La Hipertensión Arterial (HTA) constituye uno de los problemas sanitarios más importantes de la medicina contemporánea, tanto en los países desarrollados como en México, puesto que contribuye el 12.7% de la mortalidad total de la población mundial. Esta patología afecta aproximadamente el 30% de la población mundial. Por otro lado, la morbilidad y la mortalidad en el hipertenso está condicionada por numerosos factores de riesgo como son la dislipidemia, la obesidad, tabaquismo, sedentarismo, edad, idiosincrasia del individuo, enfermedades cardiacas, enfermedades renales, o la diabetes, lo que explica la alta prevaencia de estas afecciones en el paciente hipertenso que determina un incremento exponencial de su riesgo cardiovascular. La hipertrofia ventricular izquierda y el infarto miocárdico son los factores de riesgo mas



importantes para la insuficiencia cardiaca y esta constituye la etapa final de la cardiopatía hipertensiva.

Estudios han demostrado que los hombres, a cualquier edad, son propensos a sufrir hipertensión que las mujeres, de igual manera para la raza negra (38%) de la raza blanca (29%).

Diversos estudios sugieren que el riesgo para desarrollar HTA a partir de los 60 años de edad es del 50% (1 de cada 2).

La HTA ocasiona principalmente dos problemáticas:

1. Elevada morbilidad y mortalidad por problemas cerebrovasculares, cardiovasculares y renales.
2. Un mayor consumo de fármacos y de recursos materiales.

México es un país con recursos limitados por lo que es necesario seleccionar y evaluar las opciones terapéuticas que sean capaces de proporcionar el máximo beneficio sanitario y social con un costo mínimo.

La falta de éxito en el tratamiento a largo plazo de la HTA es uno de los grandes problemas con el que se enfrenta día a día el farmacéutico.

2.4.1. Etiología de la hipertensión

El 95% de los pacientes con HTA no conoce las causas del padecimiento y se les clasifica como esenciales o primarios. Menos del 5% padecen de hipertensión secundaria, es decir, tienen una causa particularmente curable o controlable. En el siguiente cuadro se muestra la etiología de la hipertensión y su correspondiente porcentaje.

Cuadro 2. Clasificación etiológica de la hipertensión ^[25]

Hipertensión esencial	95%
Enfermedad renal crónica	3-4%
Enfermedad renovascular*	0.5-1%
Coartación aórtica*	0.1%
Aldosteronismo primario*	0.1%
Síndrome de Cushing*	0.2%
Feocromocitoma*	0.2%
Anticonceptivos orales*	0.5%

(*) HTA curables

Una hipertensión arterial esencial suele tener un debut por encima de los cincuenta años y habitualmente si existen antecedentes familiares de hipertensión. Por lo que se considera como una enfermedad heterogénea y de origen multifactorial. Parecen intervenir factores genéticos o hereditarios y factores ambientales. Sin embargo, la hipertensión arterial no es una enfermedad hereditaria típica en cuanto a transmisión de padres a hijos. Digamos que se hereda una mayor predisposición a padecerla que unida a diversos factores medioambientales que puede desencadenar su aparición.

Actualmente se desarrollan investigaciones que explican la patogénesis de la HTA genética, se plantea que el principio básico es una alteración del ADN lo cual implica la alteración de distintas moléculas y por tanto su función se modifica. Existen diversos genes: gen de renina, genes que codifican la kinina, la kalikreina y las prostaglandinas renales, genes que codifican factores que regulan la homeostasis del calcio y el sodio, la bomba de sodio-potasio, proteína C y el fosfoinositol. En la hipertensión arterial secundaria es muy frecuente que sea causada por un problema vascularrenal, es decir, la producida como consecuencia de una falta de flujo a nivel de los riñones, por arteriosclerosis o por una malformación vascular que desencadena una hipertensión arterial en respuesta a la señal de mala perfusión que recibe el riñón afecto.



2.4.2. Clasificación de la hipertensión arterial

La clasificación de la hipertensión más aceptada se basó en los estudios realizados en personas adultas mayores de 18 años en la región de Framingham por Vasan y colaboradores, se muestra en el siguiente cuadro.

Cuadro 3. Clasificación de la hipertensión arterial en base a la medida de la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica ^[25]

CATEGORIA	P. SISTOLICA (mm Hg)	P. DIASTOLICA (mm Hg)
Normal	< 120	< 80
Pre-hipertensión	120 - 139	80 - 89
Hipertensión		
Estadio 1	140 - 159	90-99
Estadio 2	≥ 160	≥ 100

La finalidad de la identificación y tratamiento de la hipertensión es reducir el riesgo de presentar problemas a nivel del sistema cardiovascular y la morbilidad-mortalidad asociadas a este tipo de padecimientos.

2.4.3. Síntomas

La sintomatología que puede acompañar a la hipertensión arterial es muy variada. Puede ocurrir que la hipertensión arterial no de ninguna sintomatología y su descubrimiento sea casual (por revisiones médicas, cirugías, entre otros).

La mayoría de los pacientes no sufren molestias hasta que la enfermedad suele progresar suelen aparecer los signos y síntomas característicos de esta patología. La sintomatología habitual de la hipertensión arterial incluye:

- Dolor de cabeza (nuca o frente)
- Sangrado nasal espontáneo
- Dolor de pecho
- Zumbido en los oídos



- Trastornos de la visión
- Dificultad para respirar
- Mareos
- Temblor

Es importante mencionar que algunos fármacos son capaces de producir hipertensión como efecto secundario durante su administración. Por ejemplo: los antidepresivos, corticoides, anoréxicos, cafeína, anfetaminas, descongestivos nasales, anticonceptivos orales, antiinflamatorios no esteroideos, entre otros.

La hipertensión arterial no tiene síntomas claros y definidos que permitan detectarla fácilmente, por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad se complica.

2.4.4. Consecuencias

La hipertensión arterial impone una sobrecarga de trabajo al corazón y las arterias por lo que para mantener la circulación sanguínea, el corazón se ve obligado a un mayor esfuerzo para realizar su trabajo lo que ocasiona el engrosamiento de su pared, denominado hipertrofia ventricular. La hipertrofia favorece la aparición de zonas de poca irrigación, ya que el flujo sanguíneo coronario es insuficiente para abastecer una pared cardiaca engrosada. Todo esto favorece la aparición de arritmias ventriculares con riesgo de muerte súbita. Posteriormente, el corazón comienza a dilatarse y se produce una insuficiencia cardiaca que progresa con forme pasa hasta terminar con la vida del paciente.

Por otra parte las arterias, después de estar sometidas durante un tiempo prolongado a los efectos del aumento de la presión se desgastan, se endurecen, pierden elasticidad, se lesionan produciendo cicatrices, coágulos y depósitos de calcio (ateromas). El endurecimiento de las arterias se acompañan de una disminución de su luz o calibre, además la situación se puede empeorar si un coagulo se forma o se aloja en la zona del ateroma ya que puede privar de sangre a algunas partes del corazón, el cerebro y el riñón (órganos de función vital). En el siguiente cuadro se resume las consecuencias más comunes que causa el padecimiento de la hipertensión arterial.



Cuadro 4. Principales consecuencias causadas por el padecimiento de hipertensión arterial ^[17]

CONSECUENCIAS DE LA HIPERTENSION ARTERIAL	Hipertrofia ventricular Arritmias Angina de pecho Insuficiencia cardiaca y renal Infarto agudo de miocardio Accidente cerebrovascular Muerte súbita
------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.4.5. Prevención

En general se han tomado las siguientes medidas para disminuir la incidencia de HTA entre la población:

1. Medidas de prevención primaria: Dirigidas a evitar la enfermedad. A nivel poblacional se actúa sobre los factores que participan o se asocian con la aparición de la HTA. (Obesidad, ingesta de sal, grasas, alcoholismo, estrés, sedentarismo, entre otros)
2. Medidas de prevención secundarias: Se aplican cuando la afección se inicia
3. Medidas de prevención terciaria: Orientadas a evitar el desarrollo de complicaciones del tratamiento farmacológico

2.4.6. Tratamiento

Para el tratamiento de esta patología es necesario llevar a cabo el tratamiento farmacológico integrado totalmente con el no farmacológico para obtener buenos resultados, es decir, disminuir la presión arterial a rangos normales (120 mm Hg/80 mm Hg) y sobre todo mantenerla en los mismos. Por lo tanto el tratamiento de la hipertensión arterial se conforma de dos grandes segmentos que dependen uno del otro.

Tratamiento de la hipertensión

*No
farmacológico

*Farmacológico



2.4.6.1. Tratamiento no farmacológico

Las medidas que se toman para seguir un tratamiento no farmacológico son muy beneficiosas ya que constituye un plan de prevención primaria para toda la comunidad que no presenta HTA; Sin embargo, este tratamiento es de gran ayuda para evitar complicaciones del padecimiento en la población hipertensa.

Estas medidas están dirigidas a disminuir la ingestión de sodio (el consumo normal es menos de 6-7 gr. de sal por día), alcohol (no sobrepasar los 30g/día de etanol), grasa de origen animal y tabaco. A mantener el peso corporal normal (índice de masa corporal de 18.5-24.9 kg/m²), desarrollo de hábitos de vida como son la práctica de ejercicios físicos y la psicoterapia que incluye la auto-relajación, biorretroalimentación y meditación.

2.4.6.2. Tratamiento farmacológico

El uso de medicamentos para tratar la hipertensión arterial es una forma eficiente de evitar el agravamiento de la enfermedad y disminuir la morbilidad-mortalidad cardiovascular.

En la actualidad se dispone de gran variedad de fármacos antihipertensivos que permiten seleccionar la terapéutica adecuada según el tipo de paciente. En el siguiente cuadro se muestra de manera general los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento farmacológico dependiendo del tipo de hipertensión arterial padecida.



Cuadro 5. Tratamiento farmacológico más utilizado en los diferentes tipos de hipertensión arterial ^[7]

Tipo de HTA	F á r m a c o s	
	Sin indicación obligada	Con indicación obligada
Pre-hipertensión	Ninguno	FIO
Estadio I	Tiazida Según necesidad: IECA, BRA-II, β -B, BCC o combinación	FIO. Según necesidad: Diuréticos, IECA, BRA-II, β -B, BCC
Estadio 2	Combinación de tiazida con: IECA, BRA-II, β -B, BCC	FIO Según necesidad: DIU, IECA, BRA-II, β -B, BCC

β -B: beta bloqueador, DIU: diurético, IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina, BRA-II: bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, BCC: bloqueadores del canal del calcio, FIO: Fármaco para las indicaciones obligadas.

Hay que tener en cuenta que la causa de la hipertensión suele ser multifactorial, por lo que deben prescribirse diferentes medicamentos que actúen mediante mecanismos también distintos y que el objetivo es ajustar los fármacos a las necesidades del paciente.

Las cuatro clases de fármacos antihipertensivos más utilizados son los diuréticos, los beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, antagonista de los receptores de angiotensina II y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sus efectos tienen como fin el disminuir la presión arterial. Los dos primeros son recomendados como farmacoterapia de primera instancia para el tratamiento de la hipertensión sin complicaciones, los restantes son muy útiles en los tratamientos de la hipertensión con complicaciones muy severas. Para la mayoría de los pacientes se prescribe inicialmente dosis bajas y se aumenta en forma gradual hasta llegar a la dosis máxima recomendada, según la edad, las necesidades y respuesta al tratamiento (Fig. 5).

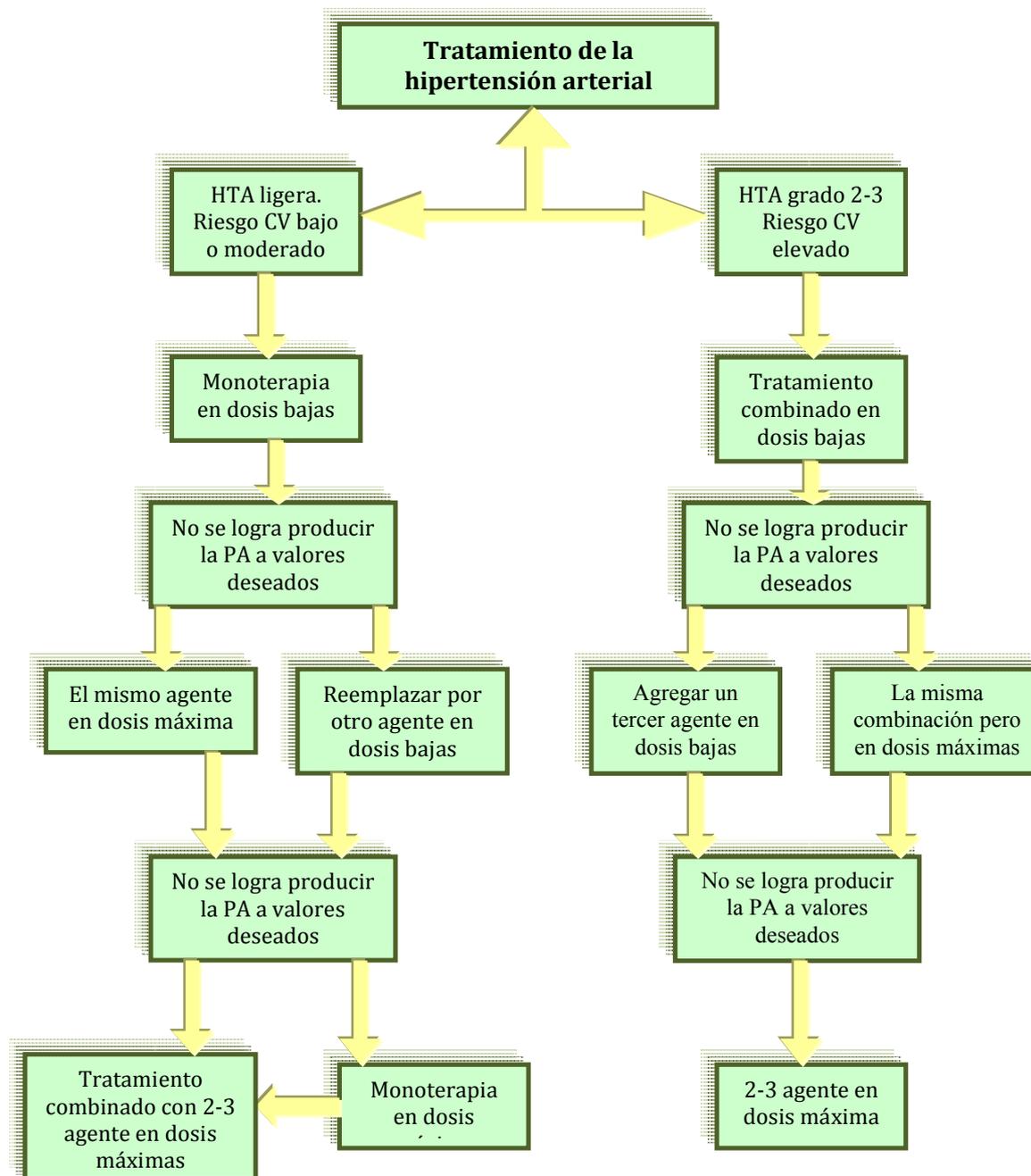


Figura 5. Diagrama estratégico de la terapéutica utilizada en la hipertensión arterial (Daniel P. M. 2005. Reingeniería farmacéutica. Principios y protocolos de la atención al paciente. 2ª ed. Medica Panamericana)

Un aspecto importante demostrado por estudios clínicos, es que la combinación de fármacos produce efectos aditivos antihipertensivos sin incrementar el riesgo de reacciones adversas. Sin embargo, la combinación de dos o más medicamentos complica la administración (confusión en



cuanto a horarios y medicamentos) y por consiguiente el cumplimiento del tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial depende completamente de las complicaciones del paciente (cuadro 6).

Cuadro 6. El agente antihipertensivo para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial depende de la existencia de complicaciones ^[6]

COMPLICACION	DIU	β B	IECA	BCC
SIN COMPLICACIONES				
HTA- I	●	●	●	●
HTA- II	●	●	●	●
CON COMPLICACIONES				
Insuficiencia cardiaca	●	●	●	●
Post-infarto al miocardio		●	●	
Diabetes	●	●	●	●
Insuficiencia renal crónica			●	
Accidente cerebrovascular	●		●	

DIU: Diuréticos ; β B: betabloqueadores; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BCC: bloqueadores del canal de calcio

En el cuadro 6 se muestra que los IECA son los fármacos mas utilizados en la hipertensión con complicaciones y sin complicaciones, lo que indica que el grado del beneficio que nos ofrecen es más grande que el de riesgo que se corre al administrar este medicamento en pacientes hipertensos por un largo periodo.



2.4.6.2.1. Clasificación farmacológica de los Antihipertensivos

Los antihipertensivos son fármacos que provocan el descenso de la presión arterial por medio de diferentes mecanismos. En la actualidad existen seis tipos de antihipertensivos: diuréticos, beta bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina y bloqueadores adrenérgicos alfa, se clasifican en base al mecanismo de acción de los mismos.

➤ **Diuréticos (DIU)**

Los diuréticos son fármacos que favorecen la diuresis por su acción sobre el funcionamiento normal del riñón. Estos se consideran como tratamiento inicial indicado en la mayoría de las personas que sufren hipertensión, según la OMS.

Los diuréticos, debido a la pérdida de Na^+ , generan un descenso del volumen sanguíneo por lo tanto la resistencia periférica y el gasto cardiaco disminuyen, esto produce el decremento en la presión arterial. Los diuréticos generan un aumento del nivel circulante de renina, que a su vez condiciona la vasoconstricción mediada por angiotensina para contrarrestar el efecto hipotensor. Por lo tanto, los diuréticos se deben combinar en un tratamiento farmacológico con bloqueadores beta que inhiben la liberación de renina, inhibidores de la ECA que suprimen la formación de angiotensina II, bloqueadores del receptor de angiotensina el cual se opone de manera directa a la vasoconstricción inducida por la angiotensina II.

Los seis grupos principales de diuréticos se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción en diferentes sitios de la nefrona. (Cuadro 7)



Cuadro 7. Clasificación de los diuréticos de acuerdo al mecanismo de acción ejercido ^[15, 36]

Tipo de diurético	Mecanismo de acción	Fármacos
Diuréticos de asa	Inhiben el cotransporte de Na ⁺ , K ⁺ y 2Cl ⁻ , el cual desplaza cloro a través de las células del conducto ascendente del asa de Henle	Furosemida Ácido etacrínico Bumetanida Torasemida Indapamida
Tiacidas	Suprimen la resorción de Na ⁺ y Cl ⁻ en el inicio del túbulo contorneado distal de la nefrona	Clorotiacida Hidroclorotiacida Bendroflumetiácida Clortalidona
Ahorradores de K ⁺	Inhiben el sistema de intercambio de H ⁺ y Na ⁺ , que intervienen en el proceso de resorción de Na ⁺ en los túbulos distales y colectores. Por lo tanto, reducen de manera indirecta la pérdida de K ⁺	Espironolactona amilorida triamtereno
Inhibidores de la AC	Reduce la secreción de H ⁺ en el túbulo renal proximal e incrementan la pérdida de bicarbonato y por lo tanto la de Na ⁺	Acetazolamida
Diuréticos osmóticos	Son filtrados en el glomérulo renal y ejercen su acción osmótica dentro del túbulo renal limitando la reabsorción pasiva de Na ⁺ .	Manitol

Los efectos adversos que produce el consumo de diuréticos son de tipo metabólico como el incremento del perfil de lípidos, sensibilidad a insulina, y la disminución de potasio y magnesio. Sin embargo, en términos absolutos, el incremento del riesgo es demasiado pequeño.



➤ **Beta bloqueadores (β B)**

Estos fármacos se recomiendan como tratamiento inicial de la hipertensión sin complicaciones y alternativo a los diuréticos. Juegan un papel importante dentro del tratamiento de otras enfermedades como arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica y miocardiopatía.

El mecanismo de acción de estos fármacos para disminuir la presión arterial guarda relación con una caída sostenida del gasto cardiaco, una disminución tardía de la resistencia vascular periférica y la posible intervención en la inhibición de la liberación de renina, en especial cuando se inicia la vasodilatación tardía.

Los β B actúan bloqueando los receptores adrenérgicos β de los nodos sinusal y auriculoventricular y sobre la contracción del miocardio. El receptor beta adrenergico se encuentra acoplado a la adenilciclasa a través de una proteína G, cuando el receptor interactúa con un agonista adrenérgico β se produce un conjunto de cambios mediados por esta proteína que lleva a la activación de la adenilatociclasa y la formación de un segundo mensajero (AMP_c) que activa a la proteincinasa A, mediante la cual estimula el metabolismo y la fosforilación de la proteína del canal de calcio, con lo cual se incrementa la apertura de dicho canal. La concentración de calcio citosólico aumenta debido a que una mayor cantidad de iones Ca^{+2} entra a través del canal sarcolémico para liberar más iones Ca^{+2} a partir del retículo sarcoplásmico. Los iones calcio en el citosol activa la troponina C e incrementa la actividad de la ATP-asa de la miosina, lo que resulta un aumento de la velocidad de la actividad de contracción.

En la actualidad existen dos tipos de β B los no selectivos y los selectivos de los receptores β , los no selectivos tienen la capacidad de interactuar con todos los receptores β (β_1 y β_2)

β -Bloqueadores

No selectivos: Propanolol, nadolol, sotalol, carteolol, carvedilol, penbutolol

Selectivos: Metoprolol, acebutolol, bisoprolol, atenolol, betaxolol, celiprolol.



En general los efectos adversos de los β B son causados por tres mecanismos principales:

- a) vasospasmos del musculo liso (broncospasmo y extremidades frías)
- b) reacción exagerada a los efectos cardiacos (bradicardia, bloqueo cardiaco, efecto inotrópico negativo)
- c) penetración en el SNC (insomnio y depresión)

Es muy común que los β B causen fatiga constantemente.

➤ Bloqueadores del canal de calcio (BCC)

Los bloqueadores del canal de calcio tienen un buen efecto hipotensor por que reducen la resistencia vascular periférica, además de tener un cierto efecto diurético inicial. También activan mecanismos de contrarregulación, dependiendo de la estimulación de renina y la formación de angiotensina, así como de la liberación refleja de noradrenalina. Son uno de los fármacos mas empleados en para la hipertensión y la angina de esfuerzo.

Los BCC inhiben de forma selectiva el flujo de iones de Ca^{+2} hacia el interior de la célula del musculo liso y del miocardio, de manera que se dispone menor cantidad del ion para la contracción, lo que causa la vasodilatación y un efecto inotrópico negativo.

Los BCC se clasifican, desde un punto de vista químico, en dihidropiridinas (DHP) y en agentes distintos a las DHP, la diferencia entre estos se reflejan en la presencia de diversos sitios de unión a los poros del canal de calcio y en la mayor selectividad vascular de los fármacos del primer tipo. Existe un tercer grupo de BCC los antagonistas de calcio no selectivo.

Cuadro 8. Clasificación farmacológica de los bloqueadores del canal de calcio desde un punto de vista químico y los principales efectos adversos que causan ^[15, 36]

Antagonista de calcio	Fármacos	Efectos adversos
Dihidropiridinas	Nifedipina, amlodipina, felodipina y isradipina	Cefalea, edema bimalleolar, taquicardia refleja y rubor
Fármacos distintos a DHP	Verapamil, diltiacem	Depresión del ventrículo izquierdo, estreñimiento (verapamil).



Se considera que todas las DHP actúan en el mismo sitio, es decir, sobre la subunidad α_1 del canal de calcio y que son las de mayor selectividad. Los BCC distintos de las DHP se unen a dos sitios diferentes de la subunidad α_1 del canal de calcio, su principal característica radica a que actúan sobre el tejido del nodo y por tanto posee un efecto terapéutico en la taquicardia supraventricular.

➤ **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)**

Desde la descripción del primer inhibidor de la ECA (1977), estos fármacos se han convertido en los más importantes para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y cada vez tiene mayor importancia en el tratamiento de la hipertensión y la protección cardiovascular.

Los inhibidores de la ECA actúan sobre una enzima fundamental que produce la angiotensina II, octapéptido formado a partir de angiotensina I (decapéptido).

Este tipo de fármacos tienen un doble efecto vasodilatador ya que no sólo evita la transformación de la angiotensina I en angiotensina II sino que también inactiva la bradicinina (nonapéptido). Dos cinasas (I y II) están encargadas de inactivar la bradicinina, la cinasa II, la enzima responsable de la interrupción metabólica de bradicinina es idéntica a la ECA por lo tanto la inhibición de la ECA produce aumento de la formación local de bradicinina que tiene propiedades vasodilatadoras. La bradicinina actúa sobre los receptores que son propios en el endotelio vascular y promueve la liberación de dos vasodilatadores (óxido nítrico y prostaglandinas) que de una manera, son agentes evitan la agregación plaquetaria. Primeramente, hay una formación de óxido nítrico posteriormente se incrementa la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina y PGE_2).

Los inhibidores de la ECA ejercen un efecto antihipertensivo sostenido y contrario a la insuficiencia cardiaca, actuando así sobre el sistema tislular de renina- angiotensina-aldosterona.

Las principales indicaciones para prescribir IECA son insuficiencia cardiaca, hipertensión, infarto agudo de miocardio y nefropatía (de origen diabético).

Desde el punto de vista farmacocinético, los IECA se dividen en tres grupos.



Cuadro 9. Clasificación farmacológica de los IECA fundamentado farmacocinéticamente ^[15]

Clasificación farmacológica		Fármaco
Primer grupo	Compuesto activo por si mismo que al sufrir el metabolismo dentro del organismo se forman metabolitos con actividad biológica considerable.	Captopril
Segundo grupo	Profármacos que al metabolizarse hepáticamente se producen metabolitos activos generalmente diácidos	Enalapril, benacepril, delapril, fosinopril, ramipril
Tercer grupo	Fármacos hidrosolubles que no se metaboliza por el hígado y es excretado por el riñón sin haber sufrido alguna biotransformación	Lisinopril

➤ **Bloqueadores del receptor de angiotensina II**

Los bloqueadores del receptor AT_1 de la angiotensina II son utilizados para el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardiaca. Un ejemplo típico de este tipo de fármacos es el losartán. Actualmente se ha demostrado que este tipo de fármacos son capaces de reducir la presión arterial con pocos efectos adversos, y en particular, la disminución en la incidencia de tos. En todo caso, los bloqueadores de los receptores AT_1 se prescriben con frecuencia por su perfil en cuanto a efectos adversos tan conveniente y la función adversa de la angiotensina II sobre la afección cardiovascular en pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA.

➤ **Bloqueadores adrenérgicos alfa**

Este tipo de fármacos actúan antagonizando los receptores adrenérgicos α_1 . Los principales fármacos que representan este grupo de antihipertensivo son: prazosín, terazosín y doxazosín. No presentan efectos adversos sobre el perfil de lípidos pero se suele presentar síntomas como mareos, diarrea, hipotensión postural, taquicardia y retención de líquidos.

2.5. Generalidades del Captopril

El captopril es un inhibidor competitivo de la ECA muy utilizado en Estados Unidos de América y México para tratar principalmente la hipertensión y la insuficiencia cardiaca porque reduce considerablemente la resistencia arterial periférica en pacientes hipertensos, sin cambios en el gasto cardiaco.

El captopril es un derivado de la prolina, su nomenclatura química es 2, d-metil-3-mercaptopropanoil-1-prolina. Es un polvo cristalino blanco con un peso molecular de 217.29. Es soluble en agua (50 mg/ml), metanol, etanol y poco soluble en el cloroformo y el acetato de etilo. El sitio activo del captopril es el grupo sulfhídrico (Fig. 6).

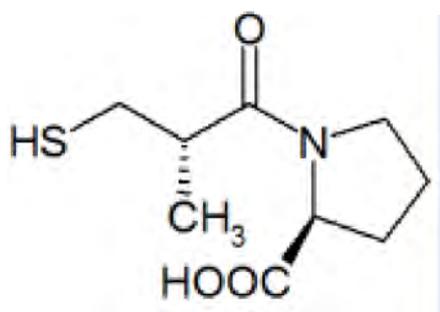


Figura 6. Estructura química del captopril

(S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para Farmacias y Público en General.2007)

2.5.1. Mecanismo de acción del captopril

El captopril al inhibir la ECA reduce considerablemente la producción de angiotensina II que a su vez con lleva a la disminución en la secreción de aldosterona y como resultado la caída en la presión arterial. Como se ha mencionado anteriormente, el captopril ejerce doble efecto vasodilatador, ya que no solo evita la transformación de la angiotensina I en angiotensina II sino que también interfiere en la degradación de bradicina, aumentando su concentración sérica. La alta concentración de bradicinina estimula la liberación de dos agentes vasodilatadores: óxido nitroso y prostaciclina



2.5.2. Farmacocinética

El captopril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, el promedio mínimo de absorción es aproximadamente un 75 % del total de la dosis administrada. La administración de la dosis 15 o 120 minutos después de la ingestión de un alimento reduce la concentración de 25 % a un 30 % del mismo en el plasma.

Solamente el 30 % de captopril en torrente sanguíneo se une covalentemente por puentes disulfuro a la proteína albúmina del plasma. Se metaboliza hepáticamente, su grupo sulfidrilo sufre una oxidación y forma un metabolito inactivo (disulfuro).^[25] Su tiempo de vida media es de 4 a 6 h. Aproximadamente el 68 % de la dosis de captopril se elimina por orina (el 40-50% no sufre algún cambio en el organismo) y el 18% por heces.

2.5.3. Contraindicaciones

El captopril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este agente, con estenosis bilateral de la arteria renal, con estenosis de la arteria renal en un solo riñón, enfermedades renales de tipo inmunitario, en especial enfermedades vasculares de la colágena, en insuficiencia renal grave, con antecedentes de hiperpotasemia, de hipotensión sistémica, durante el embarazo y estado de lactancia.

2.5.4. Efectos adversos

Cuando se lleva a cabo un tratamiento prolongado con captopril es muy probable que se presenten los siguientes efectos adversos:

Dermatológicas: Angioedema, se puede presentar rash, a menudo con prurito y algunas veces con fiebre. En muchas de las ocasiones suele ser por motivos inmunológicos, etiológicos, patogénicos e idiosincrasia.

Cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, infarto del miocardio, síncope y trastornos del ritmo cardíaco.

Gastrointestinales: Pérdida del sentido del gusto y por consecuencia la pérdida de peso, dispepsia, vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal y úlceras pépticas.

Hematológicas: anemia (aplásica y hemolítica), trombocitopenia, neutropenia e hiperpotasemia.



Renal: insuficiencia renal transitoria, síndrome nefrótico, neutropenia, proteinuria, oliguria y poliuria.

2.5.5. Interacciones medicamentosas

- Fármacos con acción vasodilatadora (la nitroglicerina)
- Fármacos que producen liberación de renina (diuréticos del grupo de las tiazidas)
- Fármacos que afectan la actividad simpática (bloqueadores β -adrenérgicos)
- Fármacos que aumentan el potasio sérico (diuréticos ahorradores de potasio)
- Inhibidores de síntesis de prostaglandinas endógenas (indometacina y los antiinflamatorios no esteroideos)

2.5.6. Dosis

Generalmente, para el tratamiento de la hipertensión, el captopril es administrado por vía oral a una dosis diaria promedio de 25 a 50 mg dos o tres veces al día. ^[15] En estudios toxicológicos la DL50 en ratas es aproximadamente de 5.650-8.600 mg/kg y al parecer es similar en ratas. ^[16]

2.5.7. Manejo de sobredosificación

Se debe administrar por vía intravenosa solución salina isotónica para la restauración de la presión arterial.

2.6. Formas farmacéuticas de liberación controlada

Actualmente, tanto en la industria farmacéutica como a nivel académico (universidades) se ha desarrollado una intensa y amplia labor de investigación, que ha permitido crear una gran cantidad de preparados de acción modificada.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada (FFLC) son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada tienen como finalidad producir un nivel plasmático terapéuticamente efectivo y mantener una concentración del principio activo durante



un tiempo prolongado, tomando en cuenta las cantidades óptimas o mínimas de principio activo para que ejerza una acción clínica.

2.6.1 Ventajas

Las ventajas que presentan este tipo de preparados farmacéuticos son las siguientes:

- La concentración plasmática efectiva del fármaco se mantiene constante durante tiempos mas prolongados
- Reducción de la frecuencia de administración, de esta manera se puede evitar los olvidos involuntarios de la administración de medicamento como suele ocurrir con las formas farmacéuticas convencionales (muy común en pacientes hipertensos)^[14]
- Mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente gracias a una administración más fácil, más adecuada y menos frecuente
- Si la concentración del principio activo se mantiene a niveles séricos óptimos para producir un efecto farmacológico, se pueden disminuir los eventuales efectos secundarios

2.6.2. Desventajas

También es importante señalar los inconvenientes de estas formas farmacéuticas de liberación modificada:

- Posibilidad de una sobre dosificación por alteración del sistema de liberación, debido a que la cantidad de fármaco que se incorpora en un preparado farmacéutico de este tipo es mayor que la que se encuentra en formas farmacéuticas convencionales y puede resultar muy riesgoso si se trata de fármacos con bajo índice terapéutico (digitalices, hipoglucemiantes, entre otros)
- Infradosificación (pérdida de dosis), es particularmente problemática porque se pueden producir niveles plasmáticos subterapéuticos de forma prolongada
- Son formas farmacéuticas no convencionales que requieren de una manufactura de producción especial que genera altos costos



2.6.3. Mecanismos implicados en la liberación controlada

Existen diferentes mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación. El proceso que interviene con mayor frecuencia en estas formas de dosificación es la difusión, pero, puesto que los mecanismos capaces de controlarla son múltiples, son clasificados de la siguiente manera:

- a) **Sistemas monolíticos o matriciales:** El principio activo se encuentra uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea en forma de solución o suspensión. Dependiendo de la estructura de la matriz polimérica, se distinguen en: Sistemas homogéneos (matriz no porosa de carácter hidrófobo o hidrogeles) y sistemas heterogéneos (matriz porosa donde la liberación del principio activo depende del coeficiente de difusión de la solución formada en el interior de los poros, de la porosidad de la matriz y tortuosidad de los poros)
- b) **Sistemas reservorio:** están constituidos por un reservorio de principio activo rodeado de una membrana polimérica que regula el proceso de difusión
- c) **Sistemas activados por el disolvente:** Este tipo de sistemas se clasifican a su vez en los sistemas modulados por presión osmótica y los sistemas modulados por hinchamiento del polímero
- d) **Sistemas controlados químicamente:** son aquellos en que la liberación de un principio activo se encuentra controlada o bien por una reacción química hidrolítica o enzimática, que rompe uniones lábiles de un polímero, o bien por una ionización o protonización. Estas reacciones químicas dan lugar a la biodegradación o bioerosión de la matriz polimérica y por consiguiente a la liberación del fármaco

2.6.4. Fármacos formulados en formas farmacéuticas de acción controlada

La formulación en formas farmacéuticas de acción controlada resulta conveniente para una gran cantidad de fármacos, por ejemplo: hormonas, antibióticos, cardiovasculares, antidepresivos, hipoglucemiantes, antitusivos, antihistamínicos, anoréxicos, entre otros. Sin embargo, no todos los fármacos son apropiados para su incorporación en formas farmacéuticas de acción controlada, por ejemplo, no sería muy recomendable formular fármacos cuya dosis terapéutica sea muy alta, por las dificultades técnicas que implicaría incorporar la cantidad del mismo, tampoco es apropiado



formular fármacos que tengan una vida media muy prolongada ya que puede incrementarse la posibilidad de presentar cuadros tóxicos.

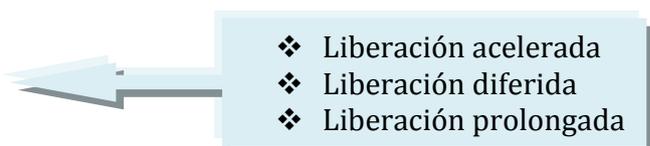
En seguida se mencionan las características que deben cumplir los fármacos para ser utilizados en formulaciones de liberación controlada:

- Fármacos de una vida media corta y que por lo general necesitan ser administrados continuamente
- Fármacos con estrecho margen terapéutico para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad; por ejemplo la teofilina o el litio
- Fármacos que se absorben rápidamente, como nifedipina o verapamilo, ya que si se formulan como una FFLC se pueden reducir los picos plasmáticos elevados que se han asociado a efectos adversos (taquicardia refleja, oscilaciones tensión arterial...)
- Fármacos para determinadas patologías en las que el grado de cumplimiento del tratamiento es bajo, como es el caso de los medicamentos antihipertensivos e hipoglucemiantes

2.6.5. Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación controlada

Las formas farmacéuticas de acción modificada se categorizan en base a la manera en que libera el principio activo.

Clasificación de las FFLC



Sistemas de liberación acelerada: son aquellas formas sólidas que se disuelven instantáneamente en la cavidad bucal. Ejemplo de estos sistemas son los comprimidos/tabletas liofilizadas de disgregación rápida en contacto con la saliva (Odis®) o los liotabs bucodispersables (Ej.: Zydis®, Flas® o Velotab®)

Sistemas de liberación diferida: son aquellas formas farmacéuticas que liberan el principio activo a determinados tiempos o en determinadas zonas a partir de unidades de liberación inmediata. El efecto terapéutico no se prolonga, es decir, no hay cambios en ningún otro parámetro terapéutico.



Por lo general son formas con cubierta entérica sensibles al pH, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado (Ej.: Voltaren®, Orudis®)

Sistemas de liberación prolongada: Estas formas farmacéuticas puede presentar en unos casos, un proceso de liberación más lento que las formulaciones convencionales, en otros casos, la liberación se modula de tal forma que se mantienen constantes los niveles plasmáticos terapéuticos del principio activo durante un tiempo determinado. En la actualidad existen diversos sistemas mediante los cuales se logra modificar la liberación del fármaco; por ejemplo, las bombas osmóticas (sistema GITS) se compone de una membrana semipermeable que cuando el agua penetra en la estructura, el medicamento disuelto se libera de forma constante a través de un pequeño orificio elaborado con láser. (Ej.: Adalat Oros®, Carduran Neo®); Matrices inertes lipídicas o hidrófilas donde el fármaco se encuentra integrado a un sistema generalmente polimérico que resiste la disgregación y regula la liberación (Ej.: MST Continus); Microcápsulas, microgránulos o microesferas, se aplica una fina cubierta de gelatina u otros materiales de naturaleza polimérica sobre pequeñas partículas que contienen uno o varios principios activos. La permeabilidad de la cubierta condiciona la velocidad de liberación. Las microcápsulas, microgránulos o microesferas pueden comprimirse (ej.: Beloken retard®) o introducirse en una cápsula (ej.: Skenan®)

Es importante mencionar que la cantidad de principio activo esta relacionado con su actividad y la eficacia del sistema de liberación, así como la cantidad de excipiente determina la duración del proceso de liberación. ^[38]

Recientemente se han desarrollado formas farmacéuticas de acción prolongada de diferentes materiales, los mas utilizado son los polímeros, ya que son aptos para su utilización biomédica por su carácter biodegradable. Existen diversos tipos de polímeros biodegradables entre ellos destacan los ácidos polilacticos-poliglicólicos y copolímeros, los poliepsiloncaprolactona, los poliorctoésteres y los polianhídricos. Todos ellos son de carácter hidrófobo y en su degradación originan monómeros no tóxicos y fácilmente excretables del organismo.

Las aplicaciones potenciales de estos nuevos materiales en biomedicina y biotecnología incluyen tratamientos locales, implantes, dispositivos de liberación controlada de fármacos y matrices para cultivo celular.

Programar de manera óptima la dosis y mejorar la farmacocinética y la farmacodinamia de un principio activo ya conocido son aspectos de importancia para formular una nueva forma

farmacéutica. Los objetivos de este tipo de formulaciones se trata, según los casos, de mantener constantes los niveles hemáticos, retardar la liberación (o también acelerarla) y alcanzar los mismos efectos terapéuticos con la administración de una dosis menor.

2.7. Generalidades del Quitosán

El quitosán es un biopolímero de origen natural, extraído por procesos químicos del caparazón de crustáceos del que forma parte como quitina. Su estructura química es Poli-N-acetil-D-glucosamina desacetilada, es decir, quitina desacetilada (Fig. 7).

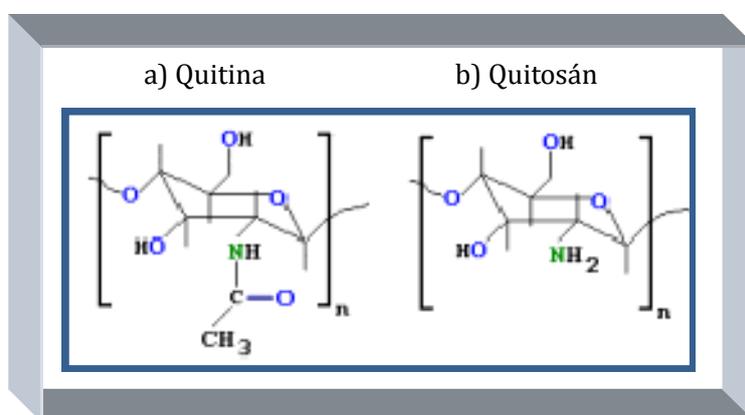


Figura 7. Estructura química de la quitina (a) y del quitosán (b).

(<http://www.invides.com.mx/antiores/Noviembre2000/htm/quitina.html>)

Por su carácter biodegradable, su estabilidad hidrolítica y su excelente biocompatibilidad resulta muy interesante como material para diversas aplicaciones biomédicas, por lo que presenta una gran aplicabilidad comercial.

2.7.1. Extracción de quitosán

Los caparazones de camarón se limpian, se muelen hasta pulverizarse y se someten a un proceso de hidrólisis ácida, utilizando ácido clorhídrico, el cual convierte a los carbonatos en cloruros y solubiliza los minerales, básicamente el calcio. Ya desmineralizado, se aplica una hidrólisis alcalina, pues el álcali que se usa rompe la estructura de la matriz y hace solubles las proteínas, las cuales arrastran consigo grasas, pigmentos y demás componentes que constituyen el caparazón. Después de ambas etapas se obtiene la quitina en polvo, insoluble en agua, lo que lo hace poco práctica para



su aplicación. Así que se somete a un proceso llamado "desacetilación" y se obtiene como derivado el quitosán con un rendimiento aproximado del 70 por ciento. Esta metodología fue elaborada por la Dr. Patricia Miranda Castro en el Laboratorio de biotecnología de la unidad de posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. [42]

2.7.2. Beneficios del quitosán dentro de la industria

El quitosán es muy empleado para el tratamiento de aguas residuales pues cuenta con una gran capacidad para atrapar iones y metales pesados por sus grupos hidroxilos y aminos libres en la cadena polimérica. [34]

En la industria de alimentos este derivado de la quitosina se utiliza para dar consistencia y viscosidad a los aderezos para ensaladas y mayonesas, mientras que en las frutas y verduras sirve como un protector antimicrobiano biodegradable. [27]

En la industria de los cosméticos, el quitosán se introduce en cremas humectantes, pues es una molécula que absorbe una cantidad considerable de agua. Algunos fabricantes de shampoo lo emplean ya que forma una película que protege al cabello de las agresiones externas y reduce la carga estática.

En la industria papelera, donde el principal insumo es la celulosa, el quitosán sirve para fijar y dar resistencia al papel, mientras que una de sus más prometedoras aplicaciones podría ser como plástico biodegradable, sustituyendo al plástico tradicional derivado del petróleo, uno de los materiales más utilizados en el mundo y más difíciles de degradarse, lo que genera mucha contaminación. [42]

Actualmente se han desarrollado materiales de quitosán en ingeniería tisular ya que muestra capacidad antibacteriana y se puede utilizar como sustituto biológico que reparen o mejoren la función biológica de un tejido u órgano. El quitosán ya ha sido sometido a pruebas en el Laboratorio de Biotecnología y en el Laboratorio del Miocardio a cargo de la Dra. Patricia Miranda Castro y la Dra. Luisa Martínez Aguilar respectivamente, para comprobar si este material puede ser utilizado de una manera innovadora como excipiente para fabricar una nueva forma farmacéutica de liberación controlada y de esta manera lograr incorporar fármacos que comúnmente necesitan ser administrados en forma continúa. [20]



3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Determinar la liberación del captopril incorporado en un termogel de quitosán mediante su efecto antihipertensivo en rata hipertensa espontánea (SHR) consciente, utilizando el programa SIEVART 1 con el cual se obtendrá la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca para demostrar que el termogel de quitosán es capaz de liberar el antihipertensivo y producir una actividad biológica.

3.2. Objetivos particulares

- Aprender el correcto manejo del equipo SPAM, así como la interpretación de los resultados que este modelo registra en forma de gráficos para determinar la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea mediante el uso del programa SIEVART 1.
- Determinar los cambios de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea después de implantar el termogel con captopril mediante la aplicación estadística de un análisis de varianza para evaluar la actividad biológica del antihipertensivo.

4. HIPOTESIS

Se incorporará captopril en un termogel de quitosán y se administrará subcutáneamente a ratas hipertensas espontáneas (SHR), posteriormente el termogel de quitosán liberará prolongadamente el captopril, por lo tanto, la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica de la rata hipertensa espontánea disminuirán significativamente en relación a la presión arterial basal, y no se encontrará cambio significativo en la frecuencia cardiaca.



5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1. Material biológico

- 5 ratas hipertensas espontáneas (SHR) macho de 9 meses de edad con un peso aproximado de 250 g a 300 g producidas en el bioterio del CINVESTAV. La rata SHR original se obtuvo en el laboratorio internacional de Charles River (Willmington MA, USA) en el año de 1977.

5.2. Material de laboratorio

- Cronómetro
- 5 jeringas de 1 ml c/u
- 1 espátula analítica
- 5 frascos viales color ambar

5.3. Equipo

- Equipo de evaluación de la presión arterial y frecuencia cardiaca no invasiva SPAM y Software SIEVART 1 (INCICH), elaborado por el Instituto Nacional de Cardiología por el MVZ Pedro L. Flores Chávez.
- Equipo de calefacción.
- Balanza analítica SARTORIUS BL 60 S. Serie 12803452

5.4. Reactivos

- Acido pícrico, para el proceso de marcado de los animales de experimentación.
- Captopril (antihipertensivo) grado analítico del Research Biomedical International (RBI) con PM. de 217.28g/mol.
- Termogel de quitosán-PVA, el quitosán es originario de mariscos, producido y caracterizado en el Laboratorio de Biotecnología con PM de 5.5×10^4 g/mol y 95% de desacetilación, fue usado sin purificar alcohol polivinilico (PVA 99-100% hidrolizado) viscosidad 24-32 cps (4% en agua a 20°C) desde Eastaman Koday company Rochester N.Y. USA
- Gel para electrocardiograma. Pharmaceutical Innovations Inc. Patents Issued and Pending. Lote: 07114



- Solución de carbonato de sodio 1M
- Buffer de acetatos 0.2M (pH 4.6)
- Alcohol etílico al 96% v/v

5.5. Preparación de la solución de polímeros (quitosán y PVA)

- La solución de quitosán fue preparada de la siguiente manera, 2 g de quitosán se disolvieron en 100ml de buffer de acetatos 0.2M (pH 4.6). Por separado se preparó una solución al 2% PVA- H₂O que fue refluja a 80°C para su completa disolución. Adicionalmente, una solución de carbonato de sodio 1M fue preparada. La solución de PVA fue alcalinizada en frío con la solución de carbonato hasta llegar a un pH de 9. Las soluciones fueron guardadas a 4°C por separado. [20]

5.6. Preparación del termogel de quitosán-PVA

- Se tomó 10 mL de la solución de PVA-H₂O pH 9 y fue adicionado por goteo a 10 ml de la solución de quitosán en baño de hielo bajo agitación magnética. Fue importante mantener esta mezcla a 4°C para evitar su gelificación. [20]

5.7. Estudio microscópico.

- Muestras de la mezcla de quitosán-PVA fueron incubadas a 37°C. Cuando las muestras se transformaron en gel se secaron por congelación, posteriormente fueron cubiertas con oro bajo vacío usando un *sputer coater* y finalmente la superficie del gel fue observada por microscopia electrónica, en un microscopio JSM-25 511 JEOL. [20]

5.8. Método de evaluación para determinar la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal en rata hipertensa espontánea

- Se encendió el equipo de calefacción del área de trabajo hasta lograr una temperatura de 37°C con la finalidad de promover la dilatación de la vena caudal que recorre la cola de la rata SHR y facilitar el registro de la presión arterial y frecuencia cardiaca
- Se montó el equipo SPAM para la medición de la presión arterial, posteriormente se añadió una delgada capa de gel para electrocardiograma por encima de la placa de acero



inoxidable, ya que este gel es rico en electrolitos y facilita la transmisión de la señal eléctrica dada por las extremidades del animal

- Se introdujo la rata SHR dentro de la jaula de experimentación de tal manera que el animal quedó inmóvil y se limpió la base de la cola de la rata SHR con alcohol etílico al 96% v/v con la finalidad de quitar aquellas células muertas que pudieran interferir con la transmisión de la señal eléctrica, o bien, para dilatar la vena caudal de la cola del animal
- Una vez colocada la cámara inflable en la base de la cola de la rata SHR con el sensor de infrarojo, se eyectó el aire para inflar la cámara y ejercer presión sobre la base de la cola de la rata. Es muy importante mencionar que se verificó que la válvula se encontraba en 0 mm Hg antes de eyectar el aire. (Anexo 3 “Calibración del equipo SPAM”)
- Posteriormente se realizó el registro de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca de la manera que se explica en el documento anexo. (Anexo 2 “Descripción del programa Sievert 1 para la medición de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca”)
- La lectura se realizó cada 15 minutos durante 2 horas de monitoreo a cada rata SHR durante de 5 días consecutivos, con la finalidad de obtener una presión arterial sistólica y diastólica basal al igual que la frecuencia cardiaca, con ayuda del uso del equipo SPAM y el software SIEVART 1. (Descripción del equipo SPAM en el anexo 1)

5.9. Método de evaluación para determinar la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en rata SHR con implante subcutáneo del termogel de quitosán-PVA con captopril.

- Se pesó cada rata SHR en una balanza para animales y se realizó la posología correspondiente del captopril de 5 mg/kg para ser administrado en una sola dosis (dosis equivalente a 5 días)
- Se incorporó el captopril en 0.3 mL del termogel de quitosán-PVA elaborado en el laboratorio de biotecnología y se administró por vía subcutánea en el área abdominal del animal de experimentación.
- Posteriormente se procedió a realizar la lectura de la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca de la manera que se explicó anteriormente. Las



lecturas se realizaron cada 15 minutos durante 2 horas de monitoreo a cada rata SHR por un periodo de 5 días consecutivos

**** Todo el trabajo experimental fue conducido conforme la regulación mexicana para el cuidado y mantenimiento de animales (NOM-062-200-1999)^[44] y a los reglamentos marcados en la ley relacionada a los animales de la Comisión de comunidades europeas^[3] ****



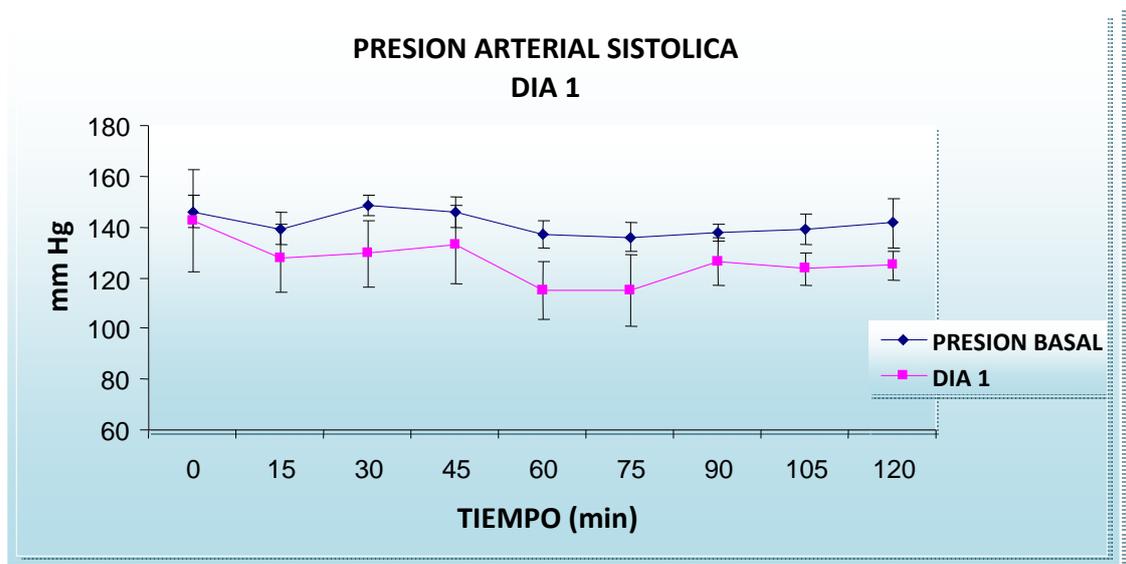
6. RESULTADOS

Es importante considerar la posibilidad de generar una preparación farmacéutica para liberar antihipertensivos de manera controlada con la finalidad de evitar las administraciones consecutivas, de mantener constante la concentración efectiva plasmática del fármaco, disminuir la posibilidad de reacciones adversas y bajar el costo del medicamento para mantener una mejor calidad de vida del paciente^[40].

Por lo que en este estudio se evaluó la liberación del captopril del termogel de quitosán-PVA mediante el efecto antihipertensivo de este en ratas hipertensas espontáneas (SHR). Para llevar a cabo el estudio se utilizaron 5 ratas SHR a las cuales se les valoró durante 5 días la presión arterial y la frecuencia cardíaca antes (valores basales) y después de ser administrado el termogel preparado con captopril. Una vez obtenidos los resultados se realizó un análisis de varianza estadístico para determinar si existió un cambio significativo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en los animales.

Los resultados se expresaron como el valor promedio \pm la DE y EE de la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca de las ratas SHR sin tratamiento y con tratamiento antihipertensivo.

Los resultados obtenidos de la presión arterial sistólica muestran una disminución significativa con respecto a la presión sistólica basal hasta el quinto día después de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Esto se determinó mediante el análisis de varianza de las gráficas temporales (véase los cuadros correspondientes a cada gráfica).



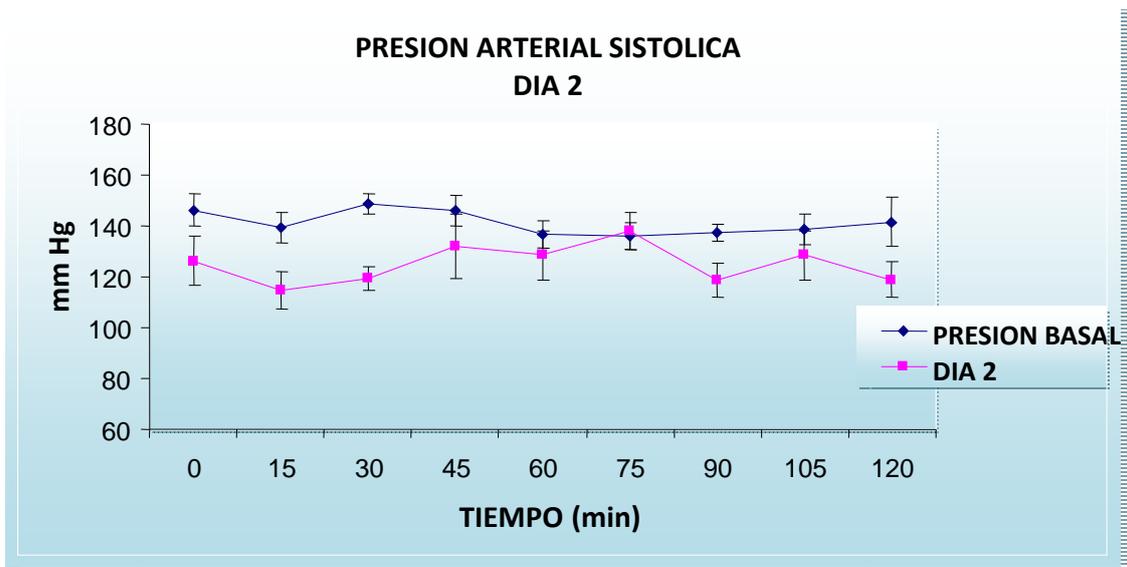
Gráfica 1. Comparación entre la presión arterial sistólica registrada durante el primer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial sistólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 141 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial sistólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión arterial sistólica, aproximadamente 124 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el primer día.



Cuadro 10. Determinación de la presión arterial sistólica en rata hipertensa espontánea en el primer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	146,04	139,42	148,52	145,73	136,88	136,04	137,57	138,91	141,6
DESVIACION ESTANDAR	14,07	13,72	8,58	13,26	11,90	12,30	7,32	13,22	21,64
ERROR ESTANDAR	6,31	6,15	3,84	5,95	5,33	5,51	3,28	5,93	9,70
Primer día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	142,6	127,8	129,4	133,2	115	114,8	126,4	123,4	124,8
DESVIACION ESTANDAR	44,69	29,43	29,68	34,36	25,96	31,10	20,69	14,67	12,59
ERROR ESTANDAR	20,04	13,21	13,31	15,41	11,64	13,94	9,28	6,57	5,64
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
58.02			5.31			S * p ≤ 0.05			

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión sistólica basal y la presión sistólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



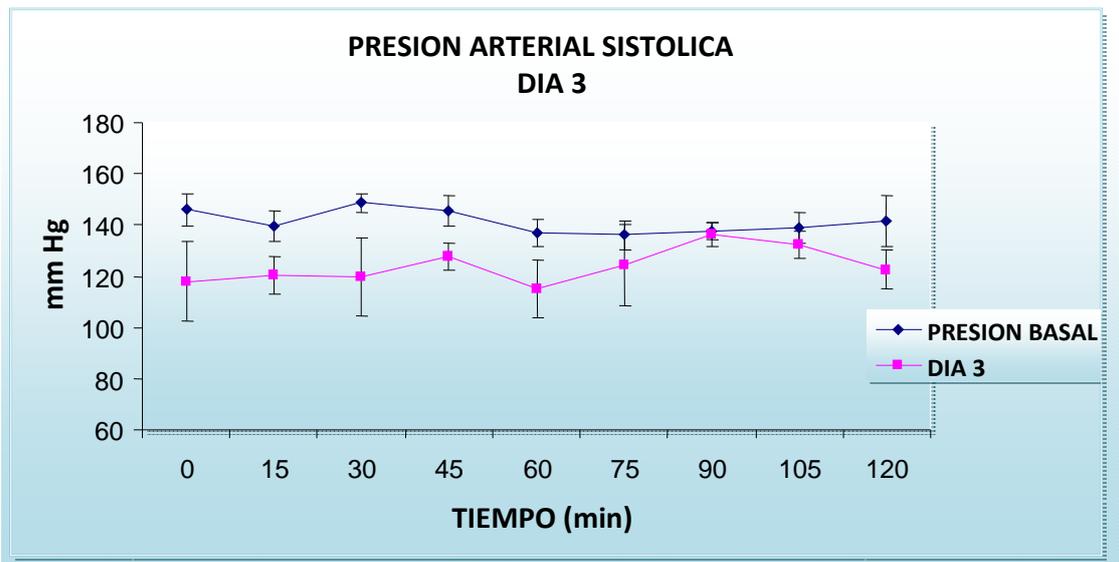
Gráfica 2. Comparación entre la presión arterial sistólica registrada durante el segundo día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial sistólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 141 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial sistólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión arterial sistólica, aproximadamente 119 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el segundo día.



Cuadro 11. Determinación de la presión arterial sistólica en rata hipertensa espontánea en el segundo día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	146,04	139,42	148,52	145,73	136,88	136,04	137,57	138,91	141,6
DESVIACION ESTANDAR	14,07	13,72	8,58	13,26	11,90	12,30	7,32	13,22	21,64
ERROR ESTANDAR	6,31	6,15	3,84	5,95	5,33	5,51	3,28	5,93	9,70
Segundo día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	126,2	114,6	119,4	132	128,4	137,8	118,6	128,4	119
DESVIACION ESTANDAR	21,34	16,74	9,914	28,45	21,37	16,63	14,50	21,82	16,09
ERROR ESTANDAR	9,57	7,50	4,44	12,75	9,58	7,45	6,50	9,78	7,21
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
26.29			5.31			S * p ≤ 0.05			

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión sistólica basal y la presión sistólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



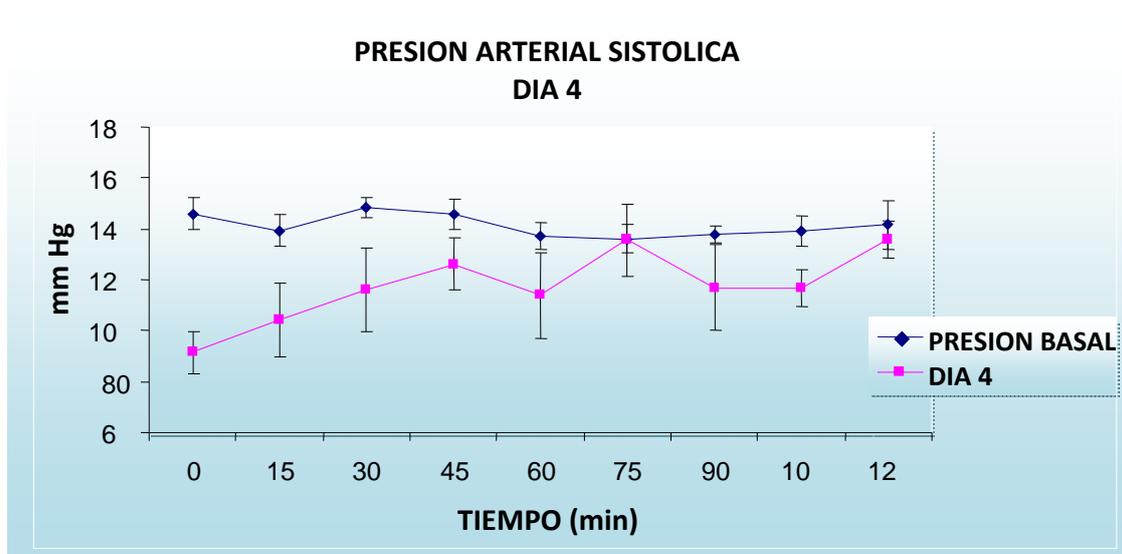
Gráfica 3. Comparación entre la presión arterial sistólica registrada durante el tercer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial sistólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 141 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial sistólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión arterial sistólica, aproximadamente 122 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el tercer día.



Cuadro 12. Determinación de la presión arterial sistólica en rata hipertensa espontánea en el tercer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	146,04	139,42	148,52	145,73	136,88	136,04	137,57	138,91	141,6
DESVIACION ESTANDAR	14,07	13,72	8,58	13,26	11,90	12,30	7,32	13,22	21,64
ERROR ESTANDAR	6,31	6,15	3,84	5,95	5,33	5,51	3,28	5,93	9,70
Tercer día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	117,8	120,2	119,8	127,8	115	124,2	136,2	132,2	122,6
DESVIACION ESTANDAR	34,79	16,46	34,23	12,02	25,22	35,63	9,85	12,27	16,90
ERROR ESTANDAR	15,60	7,38	15,34	5,39	11,31	15,97	4,42	5,50	7,58
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
31.66			5.31			S * p ≤ 0.05			

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión sistólica basal y la presión sistólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



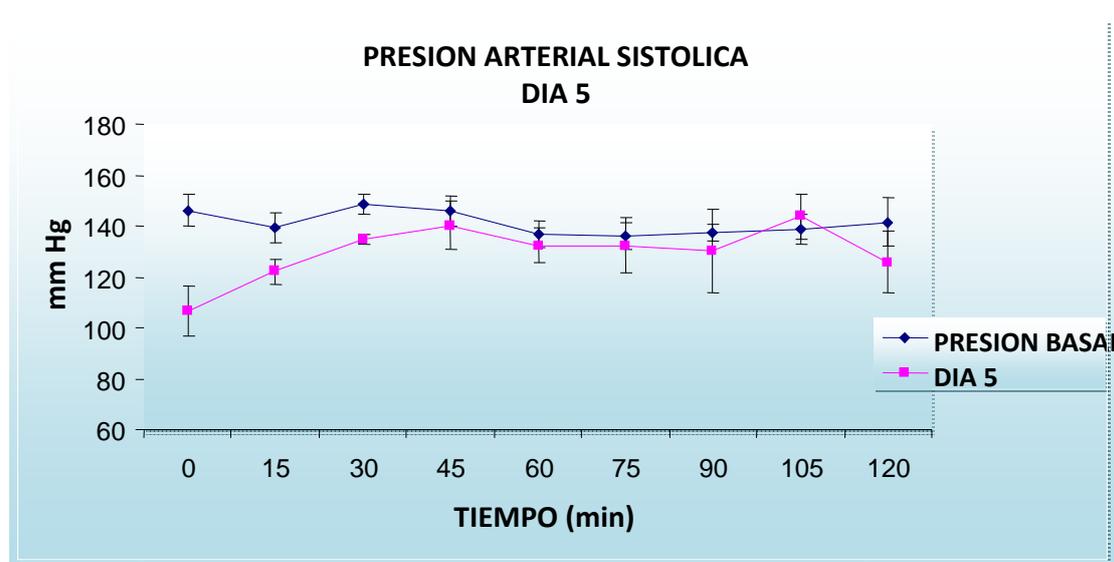
Gráfica 4. Comparación entre la presión arterial sistólica registrada durante el cuarto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial sistólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 141 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial sistólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión arterial sistólica, aproximadamente 136 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el cuarto día.



Cuadro 13. Determinación de la presión arterial sistólica en rata hipertensa espontánea en el cuarto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	146,04	139,42	148,52	145,73	136,88	136,04	137,57	138,91	141,6
DESVIACION ESTANDAR	14,07	13,72	8,58	13,26	11,90	12,30	7,32	13,22	21,64
ERROR ESTANDAR	6,31	6,15	3,84	5,95	5,33	5,51	3,28	5,93	9,70
Cuarto día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	91,4	104,2	116	126,2	113,8	135,6	117	116,6	136
DESVIACION ESTANDAR	18,72	32,59	36,48	23,24	37,61	31,71	37,78	15,915	16,18
ERROR ESTANDAR	8,39	14,61	16,36	10,42	16,86	14,22	16,94	7,13	7,25
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
19.68			5.31			S * p ≤ 0.05			

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión sistólica basal y la presión sistólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



Gráfica 5. Comparación entre la presión arterial sistólica registrada durante el quinto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial sistólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 141 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial sistólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión arterial sistólica, aproximadamente 136 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el quinto día. En esta gráfica se puede observar que la curva de presión sistólica después de administrar el captopril en el termogel de quitosán tiende a subir, por lo que se cree que la dosis de captopril incorporada en el termogel de quitosán fue la suficiente para mantener la presión arterial en rangos normales hasta el último día contemplado (5^o día).



Cuadro 14. Determinación de la presión arterial sistólica en rata hipertensa espontánea en el quinto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

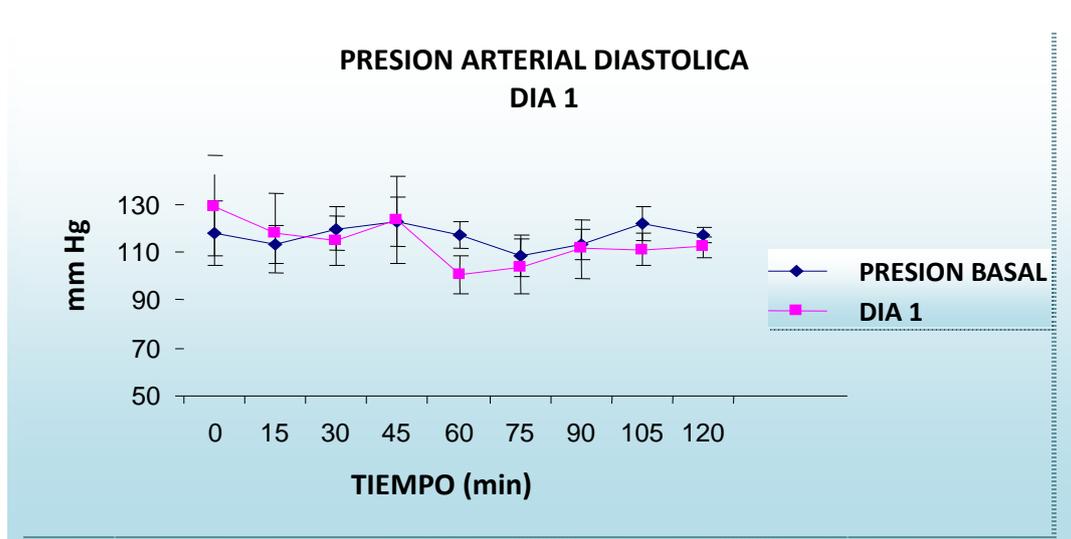
TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	146,04	139,42	148,52	145,73	136,88	136,04	137,57	138,91	141,6
DESVIACION ESTANDAR	14,07	13,72	8,58	13,26	11,90	12,30	7,32	13,22	21,64
ERROR ESTANDAR	6,31	6,15	3,84	5,95	5,33	5,51	3,28	5,93	9,70
Quinto día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	106,75	122	134,75	140,25	132,25	132,25	130	143,75	125,75
DESVIACION ESTANDAR	21,88	11,28	4,99	21,42	15,10	24,17	36,53	19,56	26,80
ERROR ESTANDAR	9,81	5,06	2,23	9,60	6,77	10,83	16,38	8,77	12,01
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
7.49			5.31			S * p ≤ 0.05			

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión sistólica basal y la presión sistólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



La presión arterial diastólica muestra una disminución significativa con respecto a la presión diastólica basal después de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. A diferencia de la presión arterial sistólica, se puede observar que la disminución significativa a valores normales de la presión arterial diastólica aparece a partir del segundo día de la administración y se mantiene hasta el quinto día después de la administración del termogel de quitosán-PVA.

Esto se determinó mediante el análisis de varianza de las gráficas temporales (véase los cuadros correspondientes a cada gráfica).



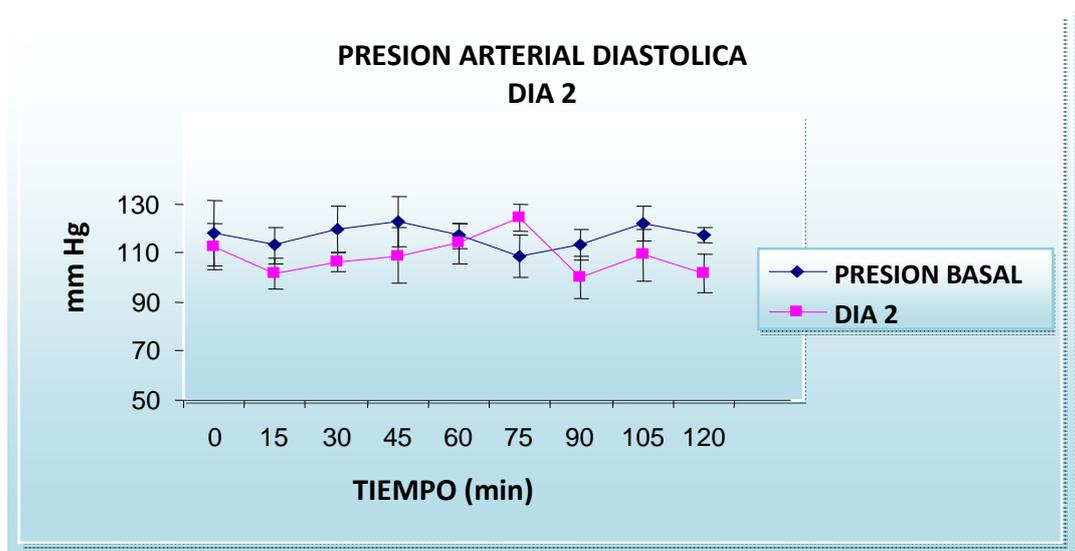
Gráfica 6. Comparación entre la presión arterial diastólica registrada durante el primer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial diastólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 117 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial diastólica disminuyó hasta encontrarse en valores aproximadamente de 112 mm Hg. El análisis de varianza indica que no existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el primer día.



Cuadro 15. Determinación de la presión arterial diastólica en rata hipertensa espontánea en el primer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	117,97	113,1	119,84	122,91	117,14	108,64	113,27	121,9	117,38
DESVIACION ESTANDAR	29,54	16,87	20,84	23,14	11,67	19,17	14,28	15,28	7,28
ERROR ESTANDAR	13,24	7,56	9,34	10,37	5,23	8,59	6,40	6,85	3,26
Primer día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	129,2	117,6	114,8	123,4	100,4	104	111,4	111	112,2
DESVIACION ESTANDAR	46,20	36,92	23,17	39,99	18,00	26	27,24	14,76	9,62
ERROR ESTANDAR	20,71	16,55	10,39	17,93	8,07	11,65	12,21	6,62	4,31
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
1.31			5.31			S * p \geq 0.05			

(S * p \geq 0.05) Diferencia no significativa entre la presión diastólica basal y la presión diastólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



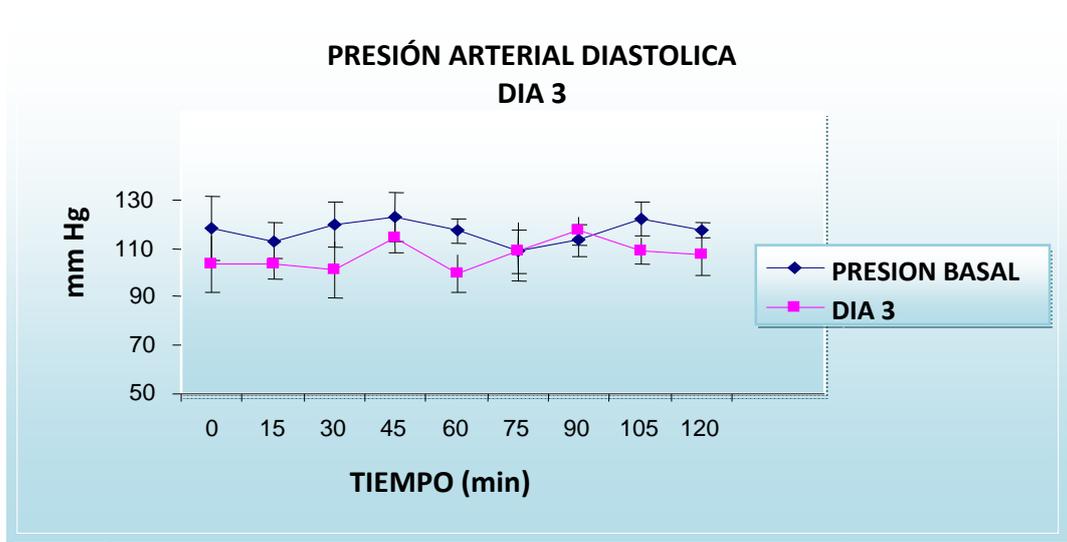
Gráfica 7. Comparación entre la presión arterial diastólica registrada durante el segundo día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial diastólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 117 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial diastólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión diastólica, aproximadamente de 112 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el segundo día.



Cuadro 16. Determinación de la presión arterial diastólica en rata hipertensa espontánea en el segundo día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	117,97	113,1	119,84	122,91	117,14	108,64	113,27	121,9	117,38
DESVIACION ESTANDAR	29,54	16,87	20,84	23,14	11,67	19,17	14,28	15,28	7,28
ERROR ESTANDAR	13,24	7,56	9,34	10,37	5,23	8,59	6,40	6,85	3,26
Segundo día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	112,8	101,6	106,2	108,8	113,8	124,4	100,2	109,2	101,6
DESVIACION ESTANDAR	21,37	14,53	8,67	25,25	18,99	12,09	19,43	23,63	18,14
ERROR ESTANDAR	9,58	6,51	3,88	11,32	8,51	5,42	8,71	10,59	8,13
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas				Interpretación		
6.31			5.31				S * p ≤ 0.05		

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión diastólica basal y la presión diastólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



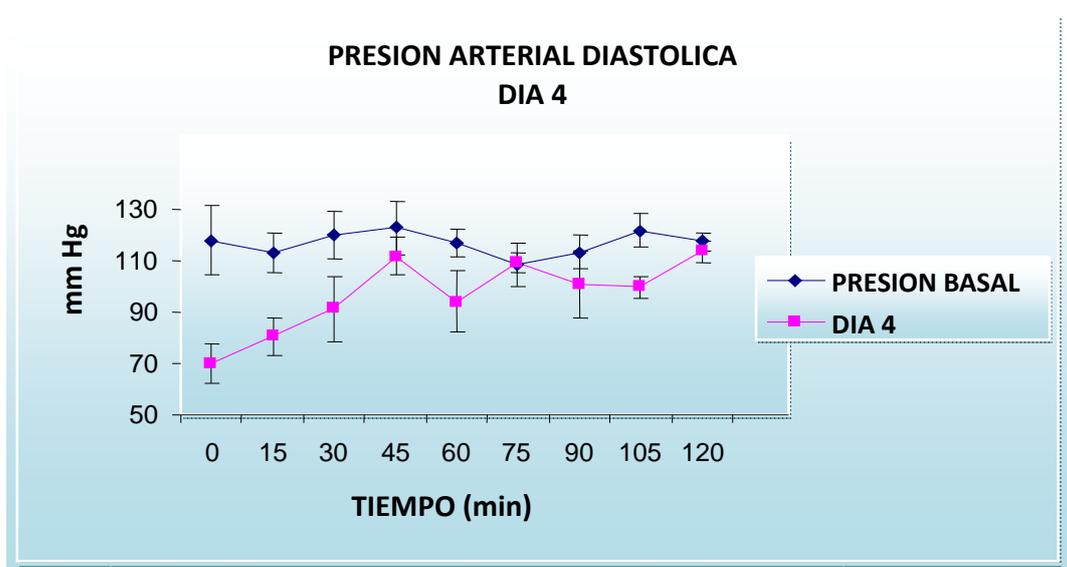
Gráfica 8. Comparación entre la presión arterial diastólica registrada durante el tercer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial diastólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 117 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial diastólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión diastólica, aproximadamente de 107 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el tercer día.



Cuadro 17. Determinación de la presión arterial diastólica en rata hipertensa espontánea en el tercer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	117,97	113,1	119,84	122,91	117,14	108,64	113,27	121,9	117,38
DESVIACION ESTANDAR	29,54	16,87	20,84	23,14	11,67	19,17	14,28	15,28	7,28
ERROR ESTANDAR	13,24	7,56	9,34	10,37	5,23	8,59	6,40	6,85	3,26
Tercer día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	103,2	103,4	101,2	114,4	99,6	108,8	117,4	109	107,8
DESVIACION ESTANDAR	26,02	14,13	25,95	13,83	17,32	27,07	12,91	11,48	19,95
ERROR ESTANDAR	11,66	6,33	11,63	6,20	7,77	12,14	5,79	5,15	8,94
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
14.51			5.31			S * p ≤ 0.05			

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión diastólica basal y la presión diastólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



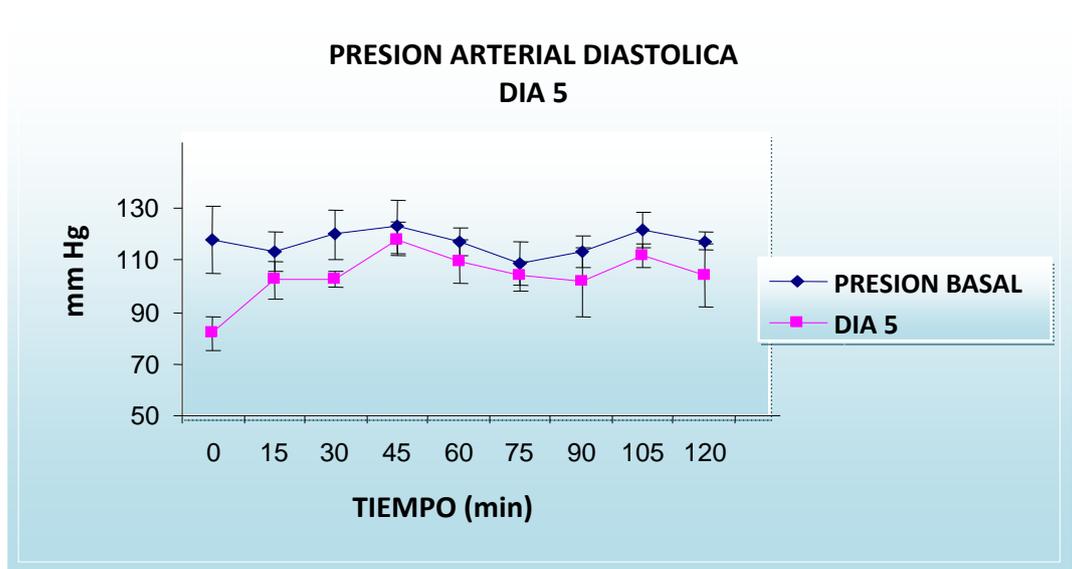
Gráfica 9. Comparación entre la presión arterial diastólica registrada durante el cuarto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial diastólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 117 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial diastólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión diastólica, aproximadamente de 100 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el cuarto día.



Cuadro 18. Determinación de la presión arterial diastólica en rata hipertensa espontánea en el cuarto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	117,97	113,1	119,84	122,91	117,14	108,64	113,27	121,9	117,38
DESVIACION ESTANDAR	29,54	16,87	20,84	23,14	11,67	19,17	14,28	15,28	7,28
ERROR ESTANDAR	13,24	7,56	9,34	10,37	5,23	8,59	6,40	6,85	3,26
Cuarto día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	70,2	80,4	91,2	111,8	94,2	109,4	100,6	99,8	113,6
DESVIACION ESTANDAR	17,32	16,68	28,53	15,86	26,94	8,17	29,27	9,36	9,65
ERROR ESTANDAR	7,76	7,48	12,79	7,11	12,08	3,66	13,12	4,19	4,33
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
15.75			5.31			S * p ≤ 0.05			

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión diastólica basal y la presión diastólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



Gráfica 10. Comparación entre la presión arterial diastólica registrada durante el quinto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La presión arterial diastólica basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 117 mm Hg. Posterior a la administración del captopril la presión arterial diastólica disminuyó hasta encontrarse en valores normales de presión diastólica, aproximadamente de 104 mm Hg. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el quinto día.



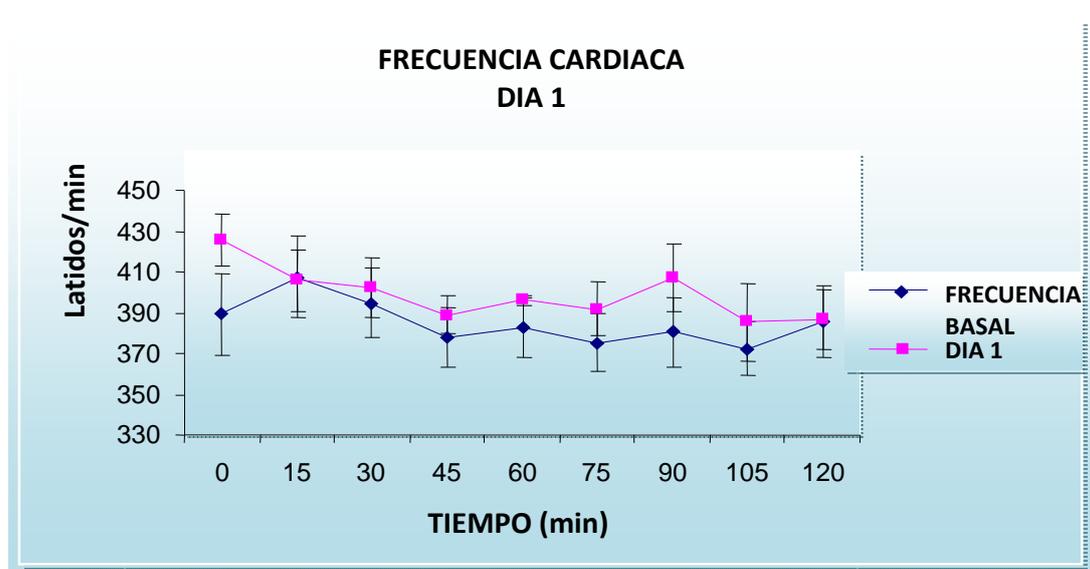
Cuadro 19. Determinación de la presión arterial diastólica en rata hipertensa espontánea en el quinto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (mm Hg)	117,97	113,1	119,84	122,91	117,14	108,64	113,27	121,9	117,38
DESVIACION ESTANDAR	29,54	16,87	20,84	23,14	11,67	19,17	14,28	15,28	7,28
ERROR ESTANDAR	13,24	7,56	9,34	10,37	5,23	8,59	6,40	6,85	3,26
Quinto día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (mm Hg)	81,75	102,25	102,75	118	109,5	104	101,5	111,75	104,25
DESVIACION ESTANDAR	14,93	15,79	7,08	14,53	18,87	13,08	28,98	10,90	27,20
ERROR ESTANDAR	6,69	7,08	3,17	6,51	8,46	5,86	12,99	4,89	12,20
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas				Interpretación		
16.40			5.31				S * p ≤ 0.05		

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión diastólica basal y la presión diastólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



Las gráficas que se muestran a continuación (de la 11 a la 15) muestran la frecuencia cardiaca promedio de las 5 ratas SHR antes y después de administrar el captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA, como se puede observar no existe ningún cambio significativo entre la frecuencia cardiaca basal y la frecuencia cardiaca después de administrar el captopril en el termogel, excepto en el primer y quinto día después de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Esto se determinó mediante el análisis de varianza de las gráficas temporales (véase los cuadros correspondientes a cada gráfica). Las gráficas temporales de la frecuencia cardiaca muestran un aumento significativo con respecto a la frecuencia cardiaca basal en el primer día después de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. La frecuencia cardiaca se mantuvo sin cambio alguno con respecto a la basal durante el segundo hasta el cuarto día después de la administración del captopril. En el quinto día de la administración se muestra una disminución significativa de la frecuencia cardiaca con respecto a la frecuencia cardiaca basal.



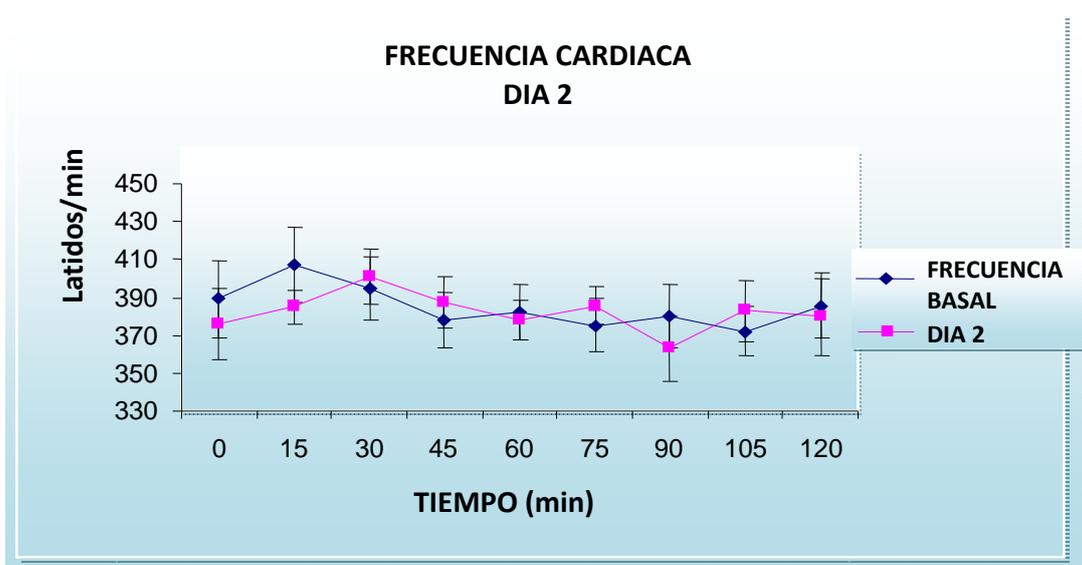
Gráfica 11. Comparación entre la frecuencia cardiaca registrada durante el primer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La frecuencia cardiaca basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 386 latidos/min. Posterior a la administración del captopril la frecuencia cardiaca aumentó hasta encontrarse en valores aproximadamente de 397 latidos/min. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el primer día.



Cuadro 20. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea en el primer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (latidos/min)	389,19	407,2	394,61	377,89	382,26	375,31	380,35	372,07	385,51
DESVIACION ESTANDAR	44,86	44,34	38,15	33,20	32,60	31,00	37,42	29,29	38,72
ERROR ESTANDAR	20,11	19,88	17,11	14,89	14,62	13,90	16,78	13,13	17,36
Primer día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (latidos/min)	425,4	405,8	402	388,8	396,2	391,8	407,2	385,6	386,8
DESVIACION ESTANDAR	28,23	34,10	32,15	20,74	5,35	29,37	37,63	42,44	32,08
ERROR ESTANDAR	12,66	15,29	14,41	9,30	2,40	13,17	16,87	19,03	14,38
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas				Interpretación		
12.47			5.31				S * p ≤ 0.05		

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la frecuencia cardiaca basal y la frecuencia cardiaca después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán



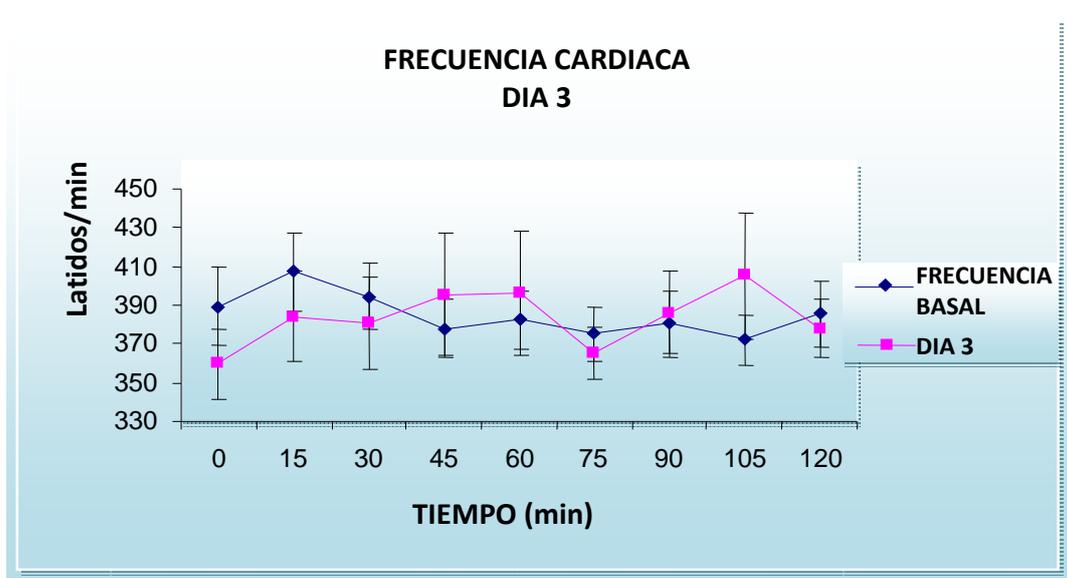
Gráfica 12. Comparación entre la frecuencia cardiaca registrada durante del segundo día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La frecuencia cardiaca basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 386 latidos/min. Posterior a la administración del captopril la frecuencia cardiaca aumentó hasta encontrarse en valores aproximadamente de 380 latidos/min. El análisis de varianza indica que no existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el segundo día.



Cuadro 21. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea en el segundo día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (latidos/min)	389,19	407,2	394,61	377,89	382,26	375,31	380,35	372,07	385,51
DESVIACION ESTANDAR	44,86	44,34	38,15	33,20	32,60	31,00	37,42	29,29	38,72
ERROR ESTANDAR	20,11	19,88	17,11	14,89	14,62	13,90	16,78	13,13	17,36
Segundo día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (latidos/min)	376	384,8	401,2	387,4	378,2	385,6	363,2	383	379,8
DESVIACION ESTANDAR	42,83	18,67	32,45	29,14	22,55	22,21	38,50	36,09	45,34
ERROR ESTANDAR	42,32	18,25	32,05	23,03	11,14	18,51	29,67	31,84	42,63
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas				Interpretación		
0.43			5.31				S* p ≥ 0.05		

(S * p ≥ 0.05) Diferencia no significativa entre la frecuencia cardiaca basal y la frecuencia cardiaca después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán



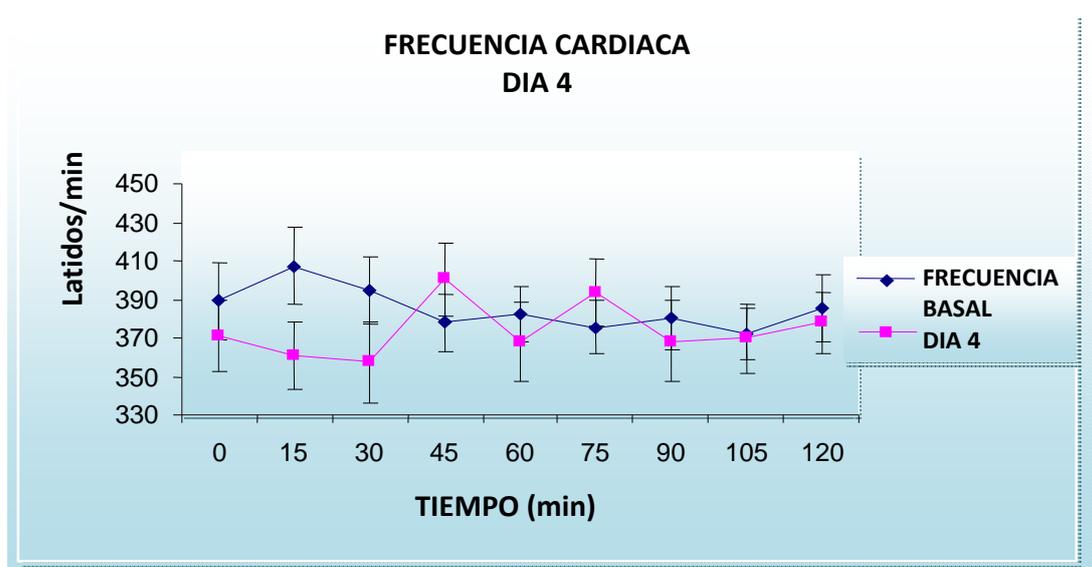
Gráfica 13. Comparación entre la frecuencia cardiaca registrada durante del tercer día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La frecuencia cardiaca basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 386 latidos/min. Posterior a la administración del captopril la frecuencia cardiaca aumentó hasta encontrarse en valores aproximadamente de 378 latidos/min. El análisis de varianza indica que no existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el tercer día.



Cuadro 22. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea en el tercer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (latidos/min)	389,19	407,2	394,61	377,89	382,26	375,31	380,35	372,07	385,51
DESVIACION ESTANDAR	44,86	44,34	38,15	33,20	32,60	31,00	37,42	29,29	38,72
ERROR ESTANDAR	20,11	19,88	17,11	14,89	14,62	13,90	16,78	13,13	17,36
Tercer día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (latidos/min)	359,6	384,2	381	395,4	396,2	365,2	386	405,2	377,8
DESVIACION ESTANDAR	41,23	52,17	53,31	70,21	71,56	30,84	47,36	72,25	33,877
ERROR ESTANDAR	18,49	23,39	23,90	31,48	32,09	13,83	21,24	32,40	15,19
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas				Interpretación		
0.05			5.31				S * p ≥ 0.05		

(S * p ≥ 0.05) Diferencia no significativa entre la frecuencia cardiaca basal y la frecuencia cardiaca después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



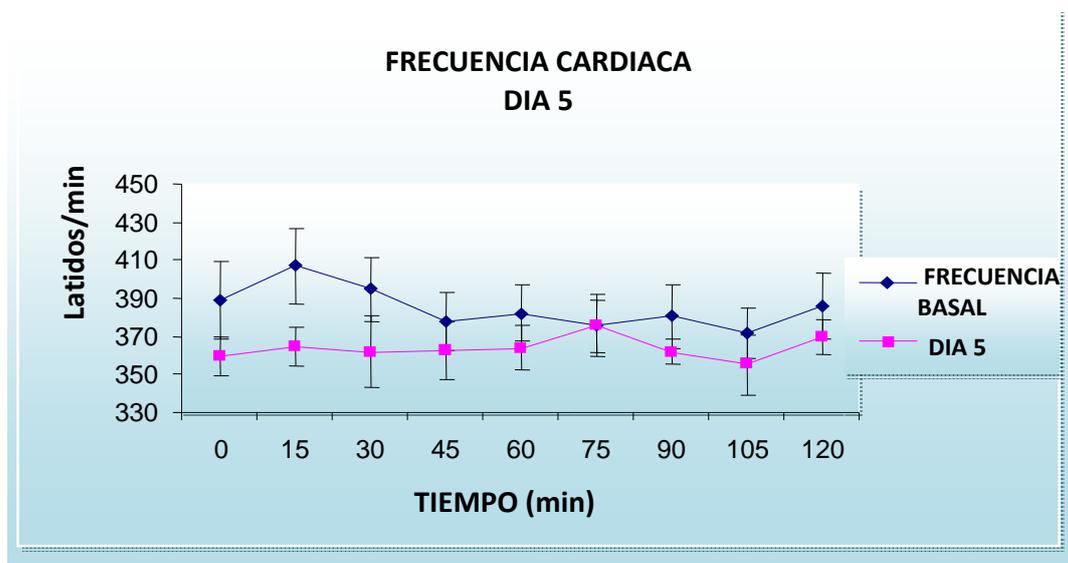
Gráfica 14. Comparación entre la frecuencia cardiaca registrada durante el cuarto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La frecuencia cardiaca basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 386 latidos/min. Posterior a la administración del captopril la frecuencia cardiaca aumentó hasta encontrarse en valores aproximadamente de 378 latidos/min. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el cuarto día.



Cuadro 23. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea en el cuarto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (latidos/min)	389,19	407,2	394,61	377,89	382,26	375,31	380,35	372,07	385,51
DESVIACION ESTANDAR	44,86	44,34	38,15	33,20	32,60	31,00	37,42	29,29	38,72
ERROR ESTANDAR	20,11	19,88	17,11	14,89	14,62	13,90	16,78	13,13	17,36
Cuarto día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (latidos/min)	371,2	360,6	357,6	400,4	368,2	393,8	368,4	369,6	377,8
DESVIACION ESTANDAR	41,38	38,79	47,01	41,97	45,90	39,18	47,36	39,56	35,00
ERROR ESTANDAR	18,55	17,39	21,08	18,82	20,58	17,57	21,23	17,74	15,69
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas				Interpretación		
2.04			5.31				S * p ≥ 0.05		

(S * p ≥ 0.05) Diferencia no significativa entre la frecuencia cardiaca basal y la frecuencia cardiaca después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



Gráfica 15. Comparación entre la frecuencia cardiaca registrada durante del quinto día de la administración de captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA. Los valores obtenidos después de la administración se muestran con el siguiente distintivo “■” y la presión arterial sistólica basal con “◆”. La frecuencia cardiaca basal de los 5 animales de experimentación (ratas SHR) se encontró en un promedio aproximado de 386 latidos/min. Posterior a la administración del captopril la frecuencia cardiaca disminuyó hasta encontrarse en valores aproximadamente de 370 latidos/min. El análisis de varianza indica que existe una diferencia significativa entre estos dos grupos durante el quinto día.



Cuadro 24. Determinación de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea en el quinto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán. Promedio, desviación estándar, error estándar y análisis de varianza

TIEMPO(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
PROMEDIO (latidos/min)	389,19	407,2	394,61	377,89	382,26	375,31	380,35	372,07	385,51
DESVIACION ESTANDAR	44,86	44,34	38,15	33,20	32,60	31,00	37,42	29,29	38,72
ERROR ESTANDAR	20,11	19,88	17,11	14,89	14,62	13,90	16,78	13,13	17,36
Quinto día de administración del captopril en el termogel de quitosán									
PROMEDIO (latidos/min)	359,5	364,25	362	362,75	364	375,5	362	355,25	369,5
DESVIACION ESTANDAR	23,55	22,60	41,84	33,54	25,45	35,82	14,71	35,02	20,74
ERROR ESTANDAR	10,56	10,13	18,76	15,04	11,41	16,06	6,60	15,70	9,30
Resultado del Análisis de varianza									
F experimental			F tablas			Interpretación			
25.94			5.31			S * p ≤ 0.05			

(S * p ≤ 0.05) Diferencia significativa entre la presión sistólica basal y la presión sistólica después de haber administrado el captopril incorporado en el termogel de quitosán.



7. ANALISIS DE RESULTADOS

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FES-C), se ha desarrollado una metodología propia para extraer el quitosán del camarón, utilizando caparazones y cabezas de este crustáceo, que para la industria pesquera son desechos⁴⁵. Para este trabajo se utilizó un termogel de quitosán elaborado por la Dra. Patricia Miranda para incorporar el antihipertensivo captopril y de esta manera proponer una nueva forma farmacéutica en base a la determinación de la liberación del principio activo del termogel.

Las propiedades del quitosán como material para aplicaciones biomédicas por su carácter biodegradable, biocompatibilidad y baja toxicidad fueron las pautas para utilizar este material y desarrollar una forma farmacéutica de liberación modificada que representa una prometedora estrategia en el desarrollo de implantes subcutáneos elaborados a partir biomateriales^{45, 21}. El termogel es una mezcla de polímeros (quitosán y PVA) a diferentes concentraciones que gelifica a temperatura fisiológica (aprox. 37°C), este termogel se mezcló con captopril y se administró subcutáneamente a ratas hipertensas espontaneas (SHR) considerando la cantidad de captopril equivalente a cinco días de administración²¹. La selección del agente antihipertensivo particularmente fue determinada en base a consideraciones como: El perfecto estudio y tolerancia a los efectos colaterales causados, el efecto protector cardiovascular que ofrece, el bajo costo y la alta demanda de consumo dentro de la población hipertensa^{16, 18}.

El desarrollo de materiales como estos pueden ser usados por implantación a través de técnicas invasivas, como una inyección que permitirá la disminución en la frecuencia de administración del medicamento, mantener una concentración sérica constante del principio activo y por consiguiente lograr un mayor éxito en el tratamiento farmacológico del padecimiento⁴. El termogel de quitosán tiene una propiedad muy importante, a bajas temperaturas se encuentra en estado líquido (baja viscosidad) ²¹, por lo tanto, puede ser inyectado en cualquier lugar de la gran área de tejido subcutáneo mejorando las propiedades reológicas y mecánicas del sistema después de la inyección, permitiendo la formación de un sólido a condiciones fisiológicas. La liberación del principio activo a partir del termogel se da por mecanismos de difusión y por bioerosión del polímero. Cuando el termogel de quitosán-PVA solidifica, se forma una matriz con poros de un



tamaño aproximado de 30 μ m, de esta manera los fluidos biológicos pueden pasar a través del gel y así permitir la difusión del agente antihipertensivo²¹. Por otra parte, esta mezcla de polímeros sufre un mecanismo de bioerosión homogénea, es decir, no solo sufre una erosión en la superficie del sistema, cuando se pone en contacto con un fluido biológico acuoso sufre una erosión en su interior⁴⁰.

Actualmente, se estima que existen en el mundo aproximadamente un billón de enfermos de HTA, de estos, 750 millones corresponden a países en vías de desarrollo. Se calcula que 1.5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionados a HTA³³. La incidencia de enfermedades cardiovasculares en México se ha incrementado de manera considerable los últimos años, principalmente a causa de la hipertensión arterial, que pasó de una tasa de 401 a 529 por 100.000 habitantes⁴³. A raíz de lo mencionado anteriormente surge la gran necesidad de crear estrategias innovadoras y altamente efectivas para dar solución a esta problemática. La utilización del termogel de quitosán como nueva forma farmacéutica para la incorporación de antihipertensivos representa una opción mas con la que podrían contar los hipertensos para llevar a cabo su tratamiento farmacológico de una manera más cómoda y práctica, pues una de las cuestiones con mayor polémica dentro del tratamiento suele ser el incumplimiento del paciente para llevarlo a cabo^{6, 33, 35, 37}. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA2000), 30.05% de la población padece HTA, significa que alrededor de 15.16 millones de personas son hipertensos. De todos los pacientes hipertensos 39% tenían diagnostico previo y tan solo el 46.9% de los mismos se encontraba bajo tratamiento medico actual, mientras que 53.1% a pesar de saber que era hipertenso, no llevaba a cabo un tratamiento medico farmacológico. De los pacientes encuestados que se encontraban bajo tratamiento solo el 23.9% mostro cifras menores a 140/90mm Hg ^{35, 47}. Estudios realizados demuestran que los factores que influyen con mayor importancia dentro de la problemática en la terapéutica antihipertensiva son los cambios de hábitos o estilos de vida del paciente, variaciones en los horarios de administración del medicamento, frecuencias de toma de los mismos, falta de un régimen terapéutico e instrucción al paciente acerca de la importancia del tratamiento y sobre todo la aparición de efectos adversos por llevar a cabo un tratamiento antihipertensivo prolongado ^{18, 40}. Diversos estudios han demostrado que el cumplimiento del paciente es el principal factor que contribuye en el éxito del tratamiento de la hipertensión, por lo tanto un implante subcutáneo de termogel de quitosán-PVA



con un fármaco antihipertensivo tiene una buena alternativa para solucionar esta problemática ya que se administraría con menor frecuencia en comparación con el medicamento antihipertensivo convencional (oral) disminuyendo así al mínimo la frecuencia de administración. Es importante mencionar que para muchos medicamentos antihipertensivos, una menor cantidad de comprimidos implica un menor costo, por lo que el termogel de quitosán generaría menor costo del tratamiento a largo plazo (por su disponibilidad y bajo costo).

La liberación del captopril del termogel de quitosán-PVA se determinó mediante el efecto temporal que produce este antihipertensivo en ratas hipertensas espontáneas. Para llevar a cabo este trabajo fueron utilizadas ratas SHR macho, puesto que desarrollan la hipertensión de manera más severa que las hembras y llegan a tener un valor de presión arterial de 150/110^{17, 19}. De acuerdo a los resultados obtenidos después de llevar a cabo el trabajo experimental se demostró en base a un análisis estadístico de varianza la disminución significativa de la presión arterial sistólica hasta el quinto día después de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA con relación a los valores basales de la presión sistólica en ratas SHR. En cuanto a la presión diastólica, solo se observó el efecto del captopril con la consecuente disminución de la presión diastólica a partir del segundo día después de la administración del termogel y se mantuvo con valores inferiores a los basales hasta el quinto día después de la administración. Literalmente la frecuencia cardíaca no se ve modificada por la administración de captopril^{8, 18, 33}, sin embargo, los resultados demuestran cambios considerables en la frecuencia cardíaca durante el primer día y quinto después de la administración del termogel-captopril; debido a que el número de latidos en un tiempo determinado (frecuencia cardíaca) se encuentra condicionada por diversos factores, se deduce que estos cambios en la frecuencia cardíaca son debidos al estrés y la actividad física producido por la manipulación del animal de experimentación, o bien, el aumento de temperatura corporal (por la calefacción del equipo SPAM) hace que el nodo SA incrementa la frecuencia de sus impulsos y, con ello, se acelera la FC. De manera directa la frecuencia cardíaca afecta la presión arterial puesto que cualquier cambio en la FC provoca una serie de procesos regulatorios que vinculan cambios en los valores de presión arterial³⁴.

Posterior a la evaluación del efecto del captopril, se realizó un estudio físico del tejido donde fue aplicado el termogel y no se encontró evidencia acerca de algún daño tisular. De manera independiente se extrajo el implante y se procedió a un estudio microscópico del termogel (Véase



apéndice), solo se contemplo una diferencia en el tamaño de poro de la matriz entre el termogel implantado en la rata SHR y el incubado a 37°C (*in vitro*), el poro incremento su tamaño debido a la bioerosión del sistema implantado²¹.

La utilización del termogel como nueva forma farmacéutica ofrece grandes ventajas, una de las mas importantes, es que se puede utilizar para incorporar agentes antihipertensivos o cualquier otro agente con actividad biológica que necesite ser administrado continuamente y así ser liberados de manera controlada, resultando la disminución de la frecuencia de administración del medicamento. Incrementaría la biodisponibilidad y eficacia de muchos medicamentos que sufren un efecto de primer paso por vía oral. Permitiría el mantenimiento constante de las concentraciones plasmáticas del agente dentro de un rango terapéutico y por consiguiente disminuirá el riesgo de presentar efectos adversos, por lo que se espera que el paciente cumpla en un porcentaje mayor con el tratamiento⁴⁰. Sin embargo, el inconveniente a considerar es la posible manifestación de reacciones alérgicas en personas con hipersensibilidad a mariscos, aunque el marisco contiene una gran variedad de proteínas, solo unas pocas son alergénicas, por ejemplo la tropomiosina y la arginin-quinasa, pero actualmente no se ha demostrado que el quitosán pueda desencadenar mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad²⁵.

El incumplimiento del tratamiento de los pacientes hipertensos implica a largo plazo el insumo de enormes cantidades de fondos públicos y privados, que podrían ser utilizados para la creación de nuevas optativas como esta para poner fin a esta problemática de salud mundial. La implementación de esta nueva forma farmacéutica incluye herramientas fácilmente disponibles (para medir la presión arterial) y sobre todo el bajo costo y disponibilidad del material con el que se elabora el termogel (quitosán) que son viables en los lugares de recursos limitados, como en el caso de México^{4, 45}.

Para implementar esta innovación, se debe abordar seriamente la logística de insumos, equipos y fármacos antihipertensivos utilizados, además del monitoreo y evaluación con indicadores específicos de efectividad. El nuevo aspecto crítico es el beneficio esperado de reducir el riesgo de hipertensión grave y el mejoramiento en la calidad de vida de este tipo de pacientes. Los desafíos financieros y educativos son mínimos; sin embargo, estos aspectos deben considerarse dentro del contexto local²⁰.



8. CONCLUSIONES

- Se demostró la liberación del captopril incorporado en el termogel de quitosán-PVA ya que las curvas temporales mostraron el efecto antihipertensivo del mismo, lo que permite sugerir que el termogel de quitosán puede ser utilizado como forma farmacéutica para la administración de fármacos antihipertensivos y lograr una liberación controlada de los mismos.
- El captopril, un principio activo antihipertensivo formulado como forma de liberación modificada con ayuda del termogel de quitosán demostró eficacia en la actividad biológica similar al captopril que se administra por vía oral (forma farmacéutica convencional), pues logró disminuir considerablemente la presión arterial en relación a los valores basales.
- Se logró manejar correctamente el programa SIEVART 1, por consiguiente, se optimizó la técnica para la determinación de la presión arterial y la frecuencia cardiaca en la rata hipertensa espontánea.
- La mezcla de polímeros (quitosán y PVA) se maneja a una concentración de 2% cada uno para formar el termogel con buenas características de fluidez a temperaturas bajas (4°C) y de esta manera facilitar la incorporación homogénea del principio activo (captopril) y sobre todo su administración subcutánea.

9. SUGERENCIAS

Posterior a la determinación de la liberación del captopril incorporado en el termogel de quitosán se recomienda realizar estudios farmacocinéticos y de biodisponibilidad con el fin de obtener parámetros indicativos de la efectividad de esta nueva forma farmacéutica como tal.

Se requiere establecer la dosis efectiva del captopril que debe incorporarse en el termogel de quitosán con la finalidad de mantener valores constantes y normales de la presión sistólica y diastólica en un tiempo determinado.

Es necesario llevar a cabo una serie de estudios de estabilidad y formulación del captopril en esta innovadora presentación farmacéutica.



10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arora S., Ali J., Ahuja A., Baboota S., Qureshi J. **Pulsatile drug delivery systems: an approach for controlled drug delivery**. Indian Journal Pharmaceutical Science. 2006; 68:295-300.
2. Barembaum S., Virga C., Bojanich A., Cornejo L., Calamari S., Pontón J., Dorronsoro S. **Efecto de Quitosán y alginato de sodio sobre la adherencia de C. Albicans Autoctona a células epiteliales (in vitro)**. Medical oral. 2003; 8: 188-196.
3. Brookman S., Legge D. 1997. **Law relating to animals. First report from the commission to the council and European Parliament on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific purposes**. Publicado por la comisión de las comunidades europeas en London.
4. Carhuapoma S. **Hidrogeles de Quitosano -Alcohol polivinílico**. Revista Iberoamericana de Polímeros. 2005; 6:4.
5. Colew A. J., Skene A. M. 1994. **On behalf of the Enoximone Investigators. Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life?** Br Heart J., 72: 226-230
6. Daniel Pereta M. 2005. **Reingeniería Farmacéutica. Principios y protocolos de la atención al paciente**. 2ª edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina. pp 419-444.
7. Delgado Cirilo A., Minguillón L. C. 2000. **Introducción a la química terapéutica**. PPU. S.A. Barcelona. 22: 408,409; 23: 420-426.
8. Díaz García G., Tlapalamatl G. N., Martínez A. L. 2008. Tesis: **Evaluación del efecto antihipertensivo de los compuestos dimorfolínicos, tiomorfolínicos, piperidínicos y de cobre en rata hipertensa espontánea**. FES-Cuautitlán, Edo. México.
9. **Diccionario de especialidades farmacéuticas**. PLM. 2006. 52ª Edición. Editorial Thomson. Tomo a-j. pp 811-815.
10. Flores Ch. P., Infante O., Sánchez T.G., Martínez M:R., Lopez O. E., **Validación de un método no invasivo para la detección de la presión arterial en ratas**. Departamento de Instrumentación Electromecánica, Dpto. de farmacología del Instituto Nacional de Cardiología.
11. Flores Jesús. 1997. **Farmacología humana**. 3ª edición. Editorial Masson S.A. Barcelona, España. pp: 7-16, 249-251, 261-266.
12. Ganong William F. 2004. **Fisiología Médica**. 19ª edición. Editorial El Manual Moderno. México. 28: 595, 596; 29:613-616; 30:635- 639; 31:645-659.
13. González Reyna Susana. 1990. **Manual de redacción e investigación documental**. 4ª edición. Editorial Trillas. México. pp 37- 98.
14. Hawley Gessner G. 1993. **Diccionario de química y de productos químicos**. Ediciones Omega. Barcelona, España. pp 192.
15. Helman José. 1982. **Farmacotecnia teoría y práctica**. Tomo VII. Editorial Continental. México. pp 2137-2139, 2160
16. H. Opie Lionel, Et al. 2002. **Fármacos en cardiología**. 5ª edición. Editorial Mc Graw Hill. 1: 1-33; 3: 65-93; 4: 105-124; 5: 133, 146,150,157-161, 165-168, 173-182; 7: 231- 257
17. J. Krinke Georg. 2000. **The laboratory rat**. Editorial Academic Press. USA, 2: 81-90; 5: 349-353; 7: 491



18. Katzung Bertram G. 2002. **Farmacología básica y clínica**. 6ª. Editorial El manual moderno. 9: 97-100, 113-117.
19. Lawson Timothy. 2002. **Laboratory animal technician**. Last Training Manual. 1: 21-23
20. Lubano K., Qureshi Z. **Terapia con fármacos antihipertensivos para la hipertensión leve a moderada en el embarazo**. Comentario de la BSR (última revisión: 8 de octubre de 2007). *La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS*; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
21. Martínez L., Arciniega G. M., Martínez N. R., Cedillo A., Miranda S. P. **Effect of captopril in hypertensive rats injected through a thermogel based on chitosan-PVA**. *Asian Chitin Journal*, 2009; 5(1), 45-52.
22. Matthew N. L., Bruce A. S., 2006. **Fisiología**. 4ª edición. Editorial El Sevier. Madrid, España. 17: 184-196; 19: 214-217; 26: 290, 291, 295, 296.
23. Peniche, C., Argüelles, W., Gallardo, A., Elvira, C., San Román, J. **Revista de Plásticos Modernos**. 2001; 81 (535). pp 81-91
24. R. Millar Russell. 1984. **Evaluations of New Cardiovascular-Renal Drugs**. Pharmacotherapy Publications, Inc. United States of America. pp 167-184.
25. Rico Díaz María de los Angeles. 2006. **Estudio de alergia al marisco en el área sanitaria**. Tesis doctoral de la Universidad de Coruña. pp 41-69
26. Rosas Peralta M., Lara E. A., Pastelín H. G., Velásquez M. O., Martínez R. J., Tapia C. R., González H. A. **Re- encuesta Nacional de hipertensión (REAHTA): Consolidación Mexicana de los factores de riesgos cardiovasculares**. Instituto Nacional de Cardiología. Dr. Ignacio Chávez. Méx. D.F.
27. Ruiz Martínez Maria Adolfin. 2003. **Manual de Farmacia Práctica**. Editorial Universidad de Granada. España. 16: 257-263, 298-304.
28. Salvador Leticia, Miranda C. S., Aragón N., Lara Virginia. **Recubrimiento de quitosán en aguacate**. *Revista de la Sociedad Química de México*. 1999; 43 (1): 18-23
29. S. Costanzo Linda. 2000. **Fisiología**. Editorial Mc Graw Hill. México D.F. pp 118-120, 130-133, 156, 157.
30. Sastre I. **Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada**. *Boletín de Información Terapéutica de Asturias*. 2002; 2(3):1-8.
31. Schünke Michael, Schulte E., Schumacher U. 2006. **Texto y atlas de anatomía PROMETHEUS**. Editorial Médica Panamericana. Tomo II. Madrid, España. pp 100-113.
32. S.S.A. **Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para Farmacias y Público en General**. 3 de agosto de 2007. De acuerdo a los lineamientos indicados por la NOM-177SSA1-1998, págs. 11 a 22. Seguro Social, Edo. Méx.
33. Torres Salazar B., Martínez R. M., Moreno F. C. 2000. **Perfil de riesgos cardiovasculares: base para la prescripción razonada en hipertensión arterial**. Unidad de Medicina Familiar N° 28. Instituto del Seguro social.
34. Tortora Gerard J.; Reynolds Grabowski S. 2002. **Principios de anatomía y fisiología**. 9ª edición. Editorial Oxford. 20: 645-651, 661-669; 21: 689-694.
35. Vargas Barrón Jesús. 2006. **Tratado de cardiología. Sociedad Mexicana de cardiología**. Editores intersistemas. México. 6: 257-300.



36. Vázquez Lepe Milton, Gómez H.C., González N. R. 2007. **Compuestos recubiertos de quitosán y su aplicación en adsorción de metales pesados**. Conciencia tecnológica. Instituto Tecnológico de Aguascalientes. 2007. 34: 61-63.
37. Velázquez M.O., Rosas P.M., Lara E.A., Pastelín H.G. **Hipertensión Arterial en México**. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 Arch Cardiol Mex 2002; 72(1): 71-84.
38. Velázquez P. Lorenzo, Morena A., Leza J. C. 2004. **Farmacología básica y clínica**. 17^a edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 23: 397-406; 24: 413, 416-425; 25: 430-438
39. Vicent Vela María C., Álvarez B. S., Zaragoza J. L. 2006. **Principales polímeros comerciales**. Universidad Politécnica de Valencia. Editorial UPV. 3: 29
40. Vila Jato J. L. 2001. **Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas**. Volumen II. Editorial Síntesis. Barcelona España. 8: 382-395, 416,423.
41. Wayne W. Daniel. 2002. **Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud**. 4^{ta} edición. Editorial Limusa, Georgia State University. 8: 295-308.
42. Fuente: **Hipertensión arterial: descripción y clasificación clínica**. Lavilla F. 2008. Universidad de Navarra. <http://www.cun.es/areadesalud/enfer/sistema-nefrouinario/hipertension-arterial-descripcion-y-clasificacion/> (fuente citada el día 4 de septiembre del 2009)
43. Fuente: **Informe para la rendición de cuentas**. Secretaría de Salud. Salud. México, DF: SSA; 2005. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx> (fuente citada el día 27 de septiembre del 2009)
44. Fuente: **Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999**. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Disponible en: <http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/principal/archivos/062ZOO.PDF> (fuente citada el día 20 de abril del 2009)
45. Fuente: **Quitina y su potencial industrial** Investigación y Desarrollo. Periodismo de ciencia y tecnología. Noviembre 2000. <http://www.invdes.com.mx/anteriores/Noviembre2000/htm/quitina.html> (Fuente citada el día 20 de octubre del 2009)
46. Fuente: **7º informe de la Comisión Nacional sobre la Prevención, Detección, Evaluación, y Tratamiento de la hipertensión**. <http://www.nhibi.nih.gov/guidelines/hypertension/index.htm>. (Fuente citada el día 22 de octubre del 2009)
47. Fuente: **Organización Mundial de la Salud (OMS)**, 2009. <http://www.who.int/es/index.html> (Fuente citada el día 30 de septiembre del 2009)
48. Fuente: **Statistical Optimization of Gastric Floating System for Oral Controlled Delivery of Calcium**. Shoufeng L, Senshang L, Yie WC, Bruce PD, and Haresh L. AAPS PharmSciTech. 2001; 2(1) Article 1. Disponible en www.aapspharmscitech.org. (fuente citada el día 18 de noviembre del 2009)



11. ANEXOS

11.1. ANEXO 1

DESCRIPCION DEL EQUIPO SPAM DE MEDICION DE LA PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA.

El equipo SPAM utilizado para la medición de la PAS, PAD y FC en rata hipertensa espontánea consiste en diferentes partes esenciales (Fig. 8):

- ❖ Jaula experimental: este contenedor inhabilita al animal de experimentación para que las interferencias de movimiento o vibraciones del animal no den un resultado erróneo.
- ❖ Placas de acero inoxidable: estas placas están diseñadas espacialmente para que tengan contacto con las cuatro extremidades de la rata SHR, son capaces de detectar la señal del pulso debido a la actividad eléctrica del corazón. Estas placas tienen conectadas un cable transductor, cada una hasta un plug de salida donde se recibe la señal, misma que se introduce a un decodificador el cual convierte los impulsos provenientes del animal en señales graficas que detecta el software.
- ❖ Electródos: Cada electrodo se encuentran conectados con las placas de acero inoxidable para la transmisión de la señal eléctrica. Existe un electrodo por cada extremidad del animal, cada uno de ellos se encuentra unido a un equipo convertidor de señal.
- ❖ Válvula: Permite incorporar aire dentro de la cámara inflable a través de un conducto de plástico.
- ❖ Cámara inflable: Ejerce presión en la base de la cola de la rata. Además se encuentra comunicada con un decodificador.
- ❖ Sensor con infrarrojo: captura las vibraciones del pulso de la arteria ventral que se encuentra en la base de la cola de la rata²¹ y traduce la señal hasta el decodificador, el cual pasa las señales a la PC
- ❖ Decodificador: Este equipo ayuda a convertir lo análogo a digital, especializado para detectar y procesar la señal transmitida por los electrodos además de medir la presión

ejercida por la válvula. Este equipo transmite la señal a un programa del sistema computarizado (software SIEVART 1) en forma de graficas. (descrito en el anexo 2).

- ❖ Monitor y CPU: se utiliza para la visualización y manejo del programa "Sievart 1" obtención de resultados de la PAS, PAD y FC del animal de experimentación.

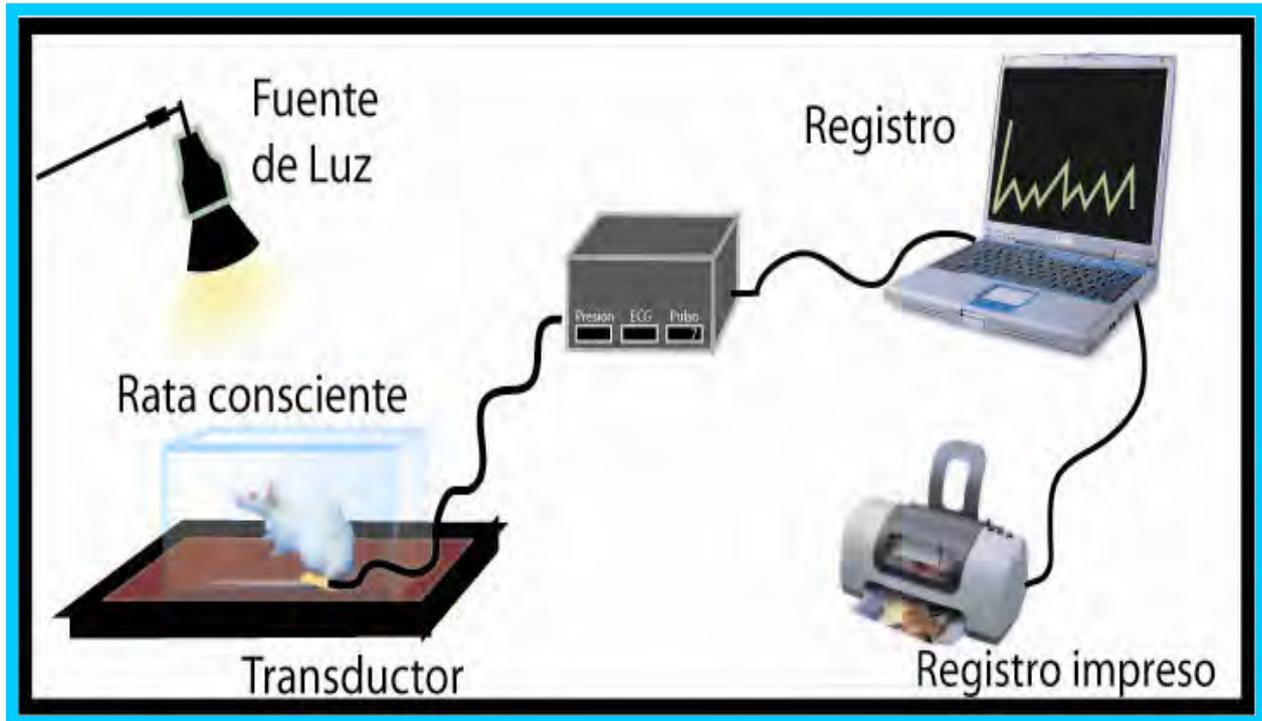


Figura 8. Esquematación del equipo SPAM utilizado y sus principales componentes que lo conforman para la medición de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, y la frecuencia cardíaca en animales de experimentación como las ratas. (Figura ©Arciniega D.G.M 2010)

11.2. ANEXO 2

DESCRIPCION DEL PROGRAMA SIEVART 1 PARA LA MEDICION DE LA PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA.

El programa cuenta con 6 canales, de los cuales solo 3 se utilizan para la medición de la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca (Fig. 9):

- Canal 1: Se observa la presión sistólica y se mide la frecuencia cardiaca.
- Canal 3: Es el canal donde se mide la presión tanto diastólica como la diastólica.
- Canal 4: Se observa la presión diastólica.

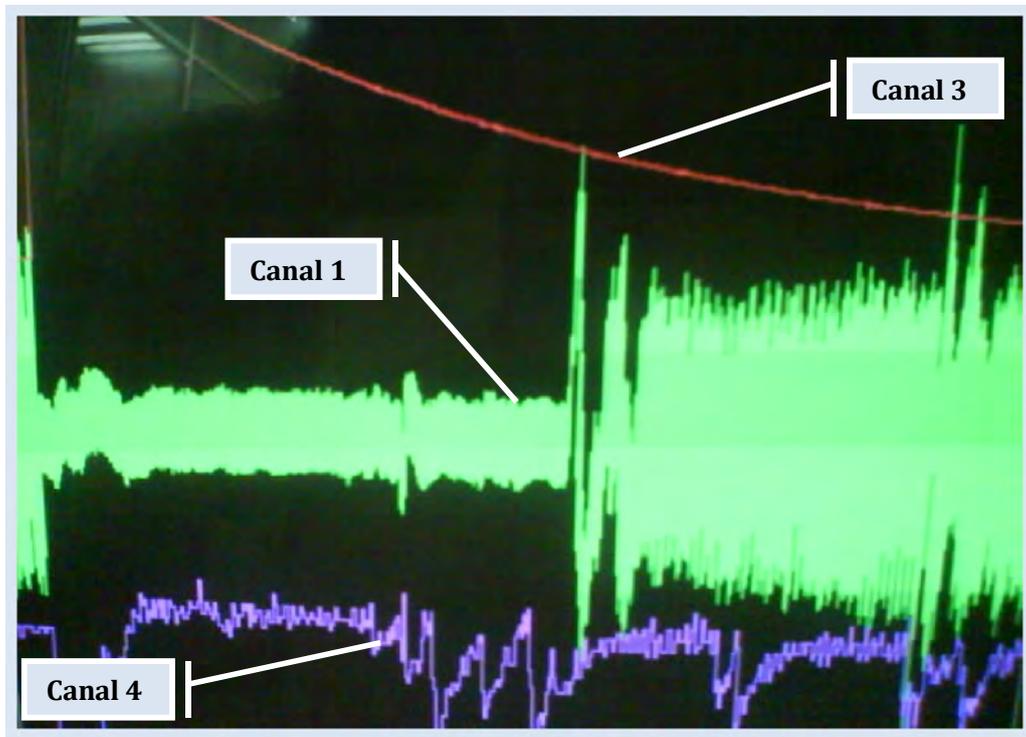


Figura 9. En este gráfico obtenido del programa Sievart 1 se observa los tres canales que se utilizan para la medición de la PAS, PAD y FC. El software muestra el canal 1 de color verde, el canal 3 de color rojo y el canal 4 de color violeta. (Figura ©Arciniega D.G.M 2010)

Al inflarse la cámara se aplica mayor presión en la cola de la rata de tal manera que la arteria ventral se bloque y no deje pasar sangre, por lo que desaparece el pulso, al disminuir gradualmente la presión aplicada en la cola, la sangre comienza a fluir a través de la arteria y el sensor detecta cuando aparece el pulso de nuevo que corresponde a la presión sistólica. (Fig. 10)

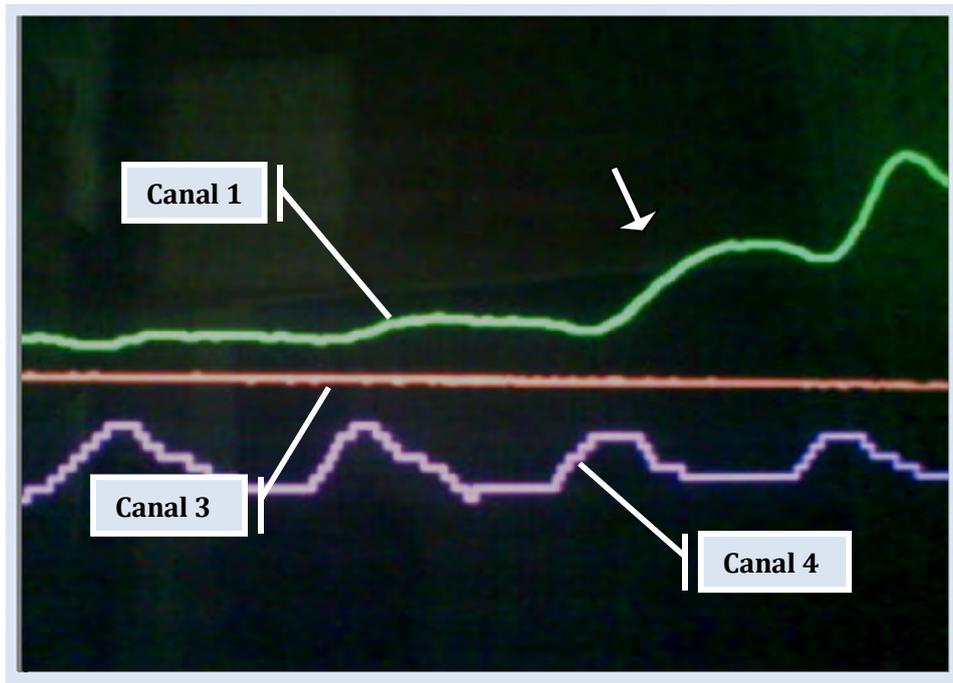


Figura 10. Se ilustra el comienzo de la señal del pulso en el canal 1 que indica la presión sistólica, para obtener el valor correspondiente en unidades de mm Hg se utiliza el canal 3.

(Figura ©Arciniega D.G.M 2010)

Después de identificar la presión sistólica, se sigue desinflando la cámara hasta que desaparecen los ruidos, este momento corresponde a la presión diastólica. En ocasiones, primero los ruidos se atenúan y luego desaparecen. Esto se puede observar cuando el canal 1 y el 4 se traslapan o se sobreponen. (Fig. 11)

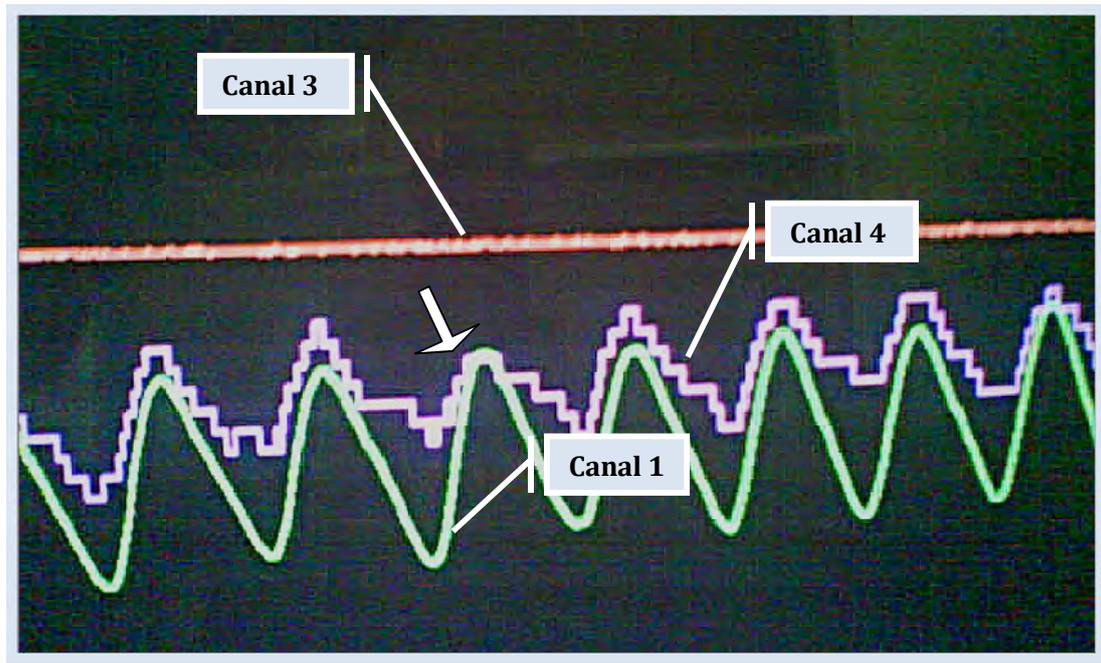


Figura 11. Se ilustra el comienzo de la sobreposición entre el canal 1 y el canal 4 que indica la presión diastólica, de igual manera se obtiene el valor correspondiente en unidades de mm Hg en el canal 3. (Figura

©Arciniega D.G.M 2010)

Es importante mencionar que al localizar las zonas que predisponen la presión sistólica y diastólica se debe colocar en ese lugar con ayuda del cursor y medir la presión en el canal 3. Para la medición de la frecuencia cardiaca se utiliza el canal 1 en la última parte del registro donde los pulsos se encuentran restablecidos, se consideran los mínimos de dos curvas. Y por medio de un manejo matemático al tiempo obtenido entre cada latido se conoce la frecuencia cardiaca.

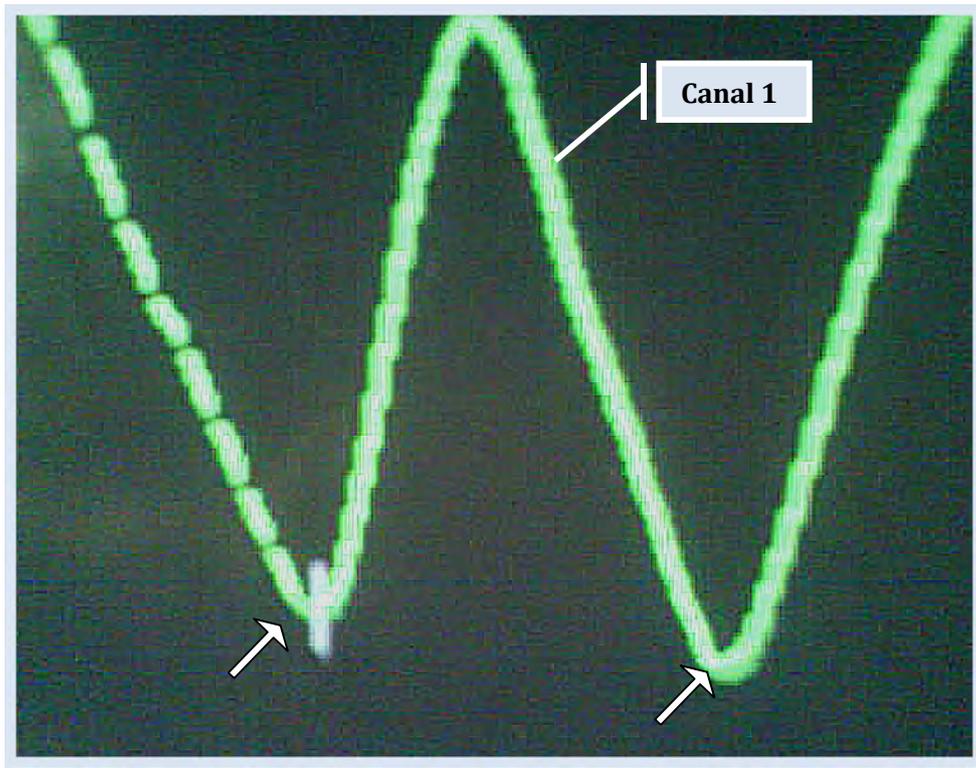


Figura 12. Se ilustra los mínimos de la curva del canal 1 donde se realiza la medición de la frecuencia cardiaca con unidades del número de latidos por minuto. (Figura ©Arciniega D.G.M 2010)



11.3. ANEXO 3

CALIBRACION DEL EQUIPO SPAM

Llevar a cabo la calibración del equipo Spam es de suma importancia, pues este equipo se utiliza fundamentalmente para la medición de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en ratas hipertensas espontáneas. La calibración del equipo Spam consiste en verificar que cada elemento del mismo este conectado de manera correcta al decodificador y este a su vez con la PC. Sin embargo, el equipo necesita mantenimiento técnico constante.

Primeramente se inyecta aire a la cámara inflable hasta incrementar la presión entre los 250 y 300 mm Hg, posteriormente se debe mantener constante esta presión durante unos segundos con la finalidad de corroborar que no exista fuga de aire en la cámara. Antes de inyectar aire a la cámara es importante verificar que la presión dentro de ella sea de 0 mm Hg. En el caso que exista una variación de la presión en el momento de inyectar aire, se reemplaza la membrana elástica que recubre el anillo (donde se introduce la cola del animal), cuando la presión permanece constante entonces se realiza el monitoreo.

El sistema operativo SIERVAT 1 no requiere de calibración alguna.



11.4. ANEXO 4

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA, DIASTOLICA Y FRECUENCIA CARDIACA

Los resultados que fueron obtenidos en este proyecto experimental se les aplicó un análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para determinar si existía diferencia significativa entre los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca basal y los valores obtenidos después de la administración del termogel de quitosán-captopril. En dicho análisis se puede observar si el resultado obtenido es significativo para cada estudio, por lo tanto se proponen las siguientes hipótesis:

H_0 = los valores obtenidos de presión arterial y frecuencia cardiaca después de administrar subcutáneamente el termogel de quitosán-captopril a ratas SHR son iguales a los valores basales de las mismas.

H_1 = los valores obtenidos de presión arterial y frecuencia cardiaca después de administrar subcutáneamente el termogel de quitosán-captopril a ratas SHR son diferentes a los valores basales de las mismas.

Tales hipótesis se comprobaron con los valores de F para una $n = 5$ y con una $\alpha = 0.05$ de significancia.

$$F_{\text{exp}} \leq F_{\text{teo}} \text{ no se rechaza } H_0$$

$$F_{\text{exp}} \geq F_{\text{teo}} \text{ no se acepta } H_0$$

Cuando no se acepta H_0 , existe diferencia significativa entre los valores obtenidos (presión arterial o la frecuencia cardiaca) después de la administración subcutánea del termogel de quitosán-captopril a ratas SHR y los valores basales de las mismas.

Cuando no se rechaza H_0 , no existe diferencia significativa entre los valores obtenidos después de la administración subcutánea del termogel de quitosán-captopril a ratas SHR y los valores basales de las mismas.



➤ **Análisis de varianza de la presión sistólica**

Cuadro 25. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata hipertensa espontánea del primer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán- PVA

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1270.71	141.19	20.5706
PROBLEMA	9	1137.40	126.37	74.4644
0	2	288.64	144.32	5.9168
15	2	267.22	133.61	67.5122
30	2	277.92	138.96	182.7872
45	2	278.93	139.46	78.5004
60	2	251.88	125.94	239.3672
75	2	250.84	125.42	225.5688
90	2	263.97	131.98	62.3844
105	2	262.31	131.15	120.2800
120	2	266.40	133.20	141.12

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	987.308672	1	987.308672	58.0221678	6.2041E-05	5.31764499
Columnas	624.152478	8	78.0190597	4.58502503	0.02270271	3.43810314
Error	136.128478	8	17.0160597			
Total	1747.58963	17				

$$F_{\text{exp}} (58.02) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta H_0 , por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión sistólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión sistólica basal durante el primer día.



Cuadro 26. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata hipertensa espontánea del segundo día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1270.71	141.19	20.570675
PROBLEMA	9	1124.40	124.93	56.73
0	2	272.24	136.12	196.8128
15	2	254.02	127.01	308.0162
30	2	267.92	133.96	423.9872
45	2	277.73	138.86	94.25645
60	2	265.28	132.64	35.9552
75	2	273.84	136.92	1.5488
90	2	256.17	128.08	179.93045
105	2	267.31	133.65	55.23005
120	2	260.60	130.30	255.38

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1189.25645	1	1189.25645	26.2920278	0.00089877	5.31764499
Columnas	256.5447	8	32.0680875	0.70895983	0.68095941	3.43810314
Error	361.8607	8	45.2325875			
Total	1807.66185	17				

$$F_{\text{exp}} (26.29) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta H_0 , por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión sistólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión sistólica basal durante el segundo día.



Cuadro 27. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata hipertensa espontánea del tercer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1270.71	141.19	20.570675
PROBLEMA	9	1115.8	123.977	48.004444
0	2	263.84	131.92	398.7488
15	2	259.62	129.81	184.7042
30	2	268.32	134.16	412.4192
45	2	273.53	136.765	160.74245
60	2	251.88	125.94	239.3672
75	2	260.24	130.12	70.0928
90	2	273.77	136.885	0.93845
105	2	271.11	135.555	22.51205
120	2	264.2	132.1	180.5

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1333.17267	1	1333.17267	31.661876	0.00049452	5.31764499
Columnas	211.748478	8	26.4685597	0.62860894	0.73684986	3.43810314
Error	336.852478	8	42.1065597			
Total	1881.77363	17				

$$F_{\text{exp}} (31.66) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta Ho, por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión sistólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión sistólica basal durante el tercer día.



Cuadro 28. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata hipertensa espontánea del cuarto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1270.71	141.19	20.570675
PROBLEMA	9	1056.8	117.422222	202.574444
0	2	237.44	118.72	1492.7648
15	2	243.62	121.81	620.2242
30	2	264.52	132.26	528.7752
45	2	271.93	135.965	190.71045
60	2	250.68	125.34	266.3432
75	2	271.64	135.82	0.0968
90	2	254.57	127.285	211.56245
105	2	255.51	127.755	248.86805
120	2	277.6	138.8	15.68

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2542.08267	1	2542.08267	19.688087	0.00217626	5.31764499
Columnas	752.218478	8	94.0273097	0.72822882	0.6678062	3.43810314
Error	1032.94248	8	129.11781			
Total	4327.24363	17				

$$F_{\text{exp}} (19.68) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta Ho, por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión sistólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión sistólica basal durante el cuarto día.



Cuadro 29. Análisis de varianza de la presión sistólica en rata hipertensa espontánea del quinto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1270.71	141.19	20.570675
PROBLEMA	9	1167.75	129.75	118.609375
0	2	252.79	126.395	771.85205
15	2	261.42	130.71	151.7282
30	2	283.27	141.635	94.80645
45	2	285.98	142.99	15.0152
60	2	269.13	134.565	10.71845
75	2	268.29	134.145	7.18205
90	2	267.57	133.785	28.65245
105	2	282.66	141.33	11.7128
120	2	267.35	133.675	125.61125

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	588.9312	1	588.9312	7.49815683	0.02551714	5.31764499
Columnas	485.0927	8	60.6365875	0.77201317	0.63841527	3.43810314
Error	628.3477	8	78.5434625			
Total	1702.3716	17				

$$F_{\text{exp}} (7.49) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta H_0 , por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión sistólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión sistólica basal durante el quinto día.



➤ **Análisis de varianza de la presión diastólica**

Cuadro 30. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata hipertensa espontánea del primer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1052.15	116.905556	20.8801028
PROBLEMA	9	1024	113.777778	79.5644444
0	2	247.17	123.585	63.05645
15	2	230.7	115.35	10.125
30	2	234.64	117.32	12.7008
45	2	246.31	123.155	0.12005
60	2	217.54	108.77	140.1138
75	2	212.64	106.32	10.7648
90	2	224.67	112.335	1.74845
105	2	232.9	116.45	59.405
120	2	229.58	114.79	13.4162

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	44.0234722	1	44.0234722	1.31694883	0.28429836	5.31764499
Columnas	536.1293	8	67.0161625	2.00476819	0.17248505	3.43810314
Error	267.427078	8	33.4283847			
Total	847.57985	17				

$$F_{\text{exp}} (1.31) \leq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se rechaza H_0 , por lo tanto no existe diferencia significativa entre la presión diastólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión diastólica basal durante el primer día.



Cuadro 31. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata hipertensa espontánea del segundo día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1052.15	116.905556	20.8801028
PROBLEMA	9	978.6	108.733333	58.61
0	2	230.77	115.385	13.36445
15	2	214.7	107.35	66.125
30	2	226.04	113.02	93.0248
45	2	231.71	115.855	99.54605
60	2	230.94	115.47	5.5778
75	2	233.04	116.52	124.1888
90	2	213.47	106.735	85.41245
105	2	231.1	115.55	80.645
120	2	218.98	109.49	124.5042

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	300.533472	1	300.533472	6.1356045	0.03828939	5.31764499
Columnas	244.065744	8	30.5082181	0.62284696	0.7409	3.43810314
Error	391.855078	8	48.9818847			
Total	936.454294	17				

$$F_{\text{exp}} (6.13) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta H_0 , por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión diastólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión diastólica basal durante el segundo día.



Cuadro 32. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata hipertensa espontánea del tercer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1052.15	116.905556	20.8801028
PROBLEMA	9	964.8	107.2	35.78
0	2	221.17	110.585	109.07645
15	2	216.5	108.25	47.045
30	2	221.04	110.52	173.7248
45	2	237.31	118.655	36.21005
60	2	216.74	108.37	153.8258
75	2	217.44	108.72	0.0128
90	2	230.67	115.335	8.52845
105	2	230.9	115.45	83.205
120	2	225.18	112.59	45.8882

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	423.890139	1	423.890139	14.5151445	0.00516355	5.31764499
Columnas	219.654411	8	27.4568014	0.94019512	0.53368191	3.43810314
Error	233.626411	8	29.2033014			
Total	877.170961	17				

$$F_{\text{exp}} (14.51) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta H_0 , por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión diastólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión diastólica basal durante el tercer día.



Cuadro 33. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata hipertensa espontánea del cuarto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1052.15	116.905556	20.8801028
PROBLEMA	9	871.2	96.8	213.01
0	2	188.17	94.085	1140.98645
15	2	193.5	96.75	534.645
30	2	211.04	105.52	410.1248
45	2	234.71	117.355	61.71605
60	2	211.34	105.67	263.1218
75	2	218.04	109.02	0.2888
90	2	213.87	106.935	80.26445
105	2	221.7	110.85	244.205
120	2	230.98	115.49	7.1442

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1819.05014	1	1819.05014	15.7587933	0.00412046	5.31764499
Columnas	947.674411	8	118.459301	1.0262365	0.48584007	3.43810314
Error	923.446411	8	115.430801			
Total	3690.17096	17				

$$F_{\text{exp}} (16.40) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta H_0 , por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión diastólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión diastólica basal durante el cuarto día.



Cuadro 34. Análisis de varianza de la presión diastólica en rata hipertensa espontánea del quinto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	1052.15	116.905556	20.8801028
PROBLEMA	9	935.75	103.972222	99.0381944
0	2	199.72	99.86	655.9442
15	2	215.35	107.675	58.86125
30	2	222.59	111.295	146.03405
45	2	240.91	120.455	12.05405
60	2	226.64	113.32	29.1848
75	2	212.64	106.32	10.7648
90	2	214.77	107.385	69.26645
105	2	233.65	116.825	51.51125
120	2	221.63	110.815	86.19845

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	752.72	1	752.72	16.403627	0.0036835	5.31764499
Columnas	592.247078	8	74.0308847	1.61331574	0.25698633	3.43810314
Error	367.0993	8	45.8874125			
Total	1712.06638	17				

$$F_{\text{exp}} (16.40) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta H_0 , por lo tanto existe diferencia significativa entre la presión diastólica medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la presión diastólica basal durante el quinto día.



➤ **Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca**

Cuadro 35. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea del primer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	3464.39	384.932222	117.966269
PROBLEMA	9	3589.6	398.844444	163.917778
0	2	814.59	407.295	655.58205
15	2	813	406.5	0.98
30	2	796.61	398.305	27.30605
45	2	766.69	383.345	59.51405
60	2	778.46	389.23	97.1618
75	2	767.11	383.555	135.96005
90	2	787.55	393.775	360.46125
105	2	757.67	378.835	91.53045
120	2	772.31	386.155	0.83205

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	870.974672	1	870.974672	12.4791958	0.00770278	5.31764499
Columnas	1696.7193	8	212.089912	3.03879278	0.0683619	3.43810314
Error	558.353078	8	69.7941347			
Total	3126.04705	17				

$$F_{\text{exp}} (12.47) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta H_0 , por lo tanto existe diferencia significativa entre la frecuencia cardiaca medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la frecuencia cardiaca basal durante el primer día.



Cuadro 36. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea del segundo día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	3464.39	384.932222	117.966269
PROBLEMA	9	3439.2	382.133333	103.52
0	2	765.19	382.595	86.98805
15	2	792	396	250.88
30	2	795.81	397.905	21.71405
45	2	765.29	382.645	45.22005
60	2	760.46	380.23	8.2418
75	2	760.91	380.455	52.94205
90	2	743.55	371.775	147.06125
105	2	755.07	377.535	59.73245
120	2	765.31	382.655	16.30205

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	35.2520056	1	35.2520056	0.43132948	0.5297726	5.31764499
Columnas	1118.06041	8	139.757551	1.71001766	0.23231364	3.43810314
Error	653.829744	8	81.7287181			
Total	1807.14216	17				

$$F_{\text{exp}} (0.43) \leq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se rechaza H_0 , por lo tanto no existe diferencia significativa entre la frecuencia cardiaca medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la frecuencia cardiaca basal durante el segundo día.



Cuadro 37. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea del tercer día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	3464.39	384.932222	117.966269
PROBLEMA	9	3450.6	383.4	215.66
0	2	748.79	374.395	437.78405
15	2	791.4	395.7	264.5
30	2	775.61	387.805	92.61605
45	2	773.29	386.645	153.30005
60	2	778.46	389.23	97.1618
75	2	740.51	370.255	51.10605
90	2	766.35	383.175	15.96125
105	2	777.27	388.635	548.79845
120	2	763.31	381.655	29.72205

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	10.5646722	1	10.5646722	0.05029643	0.82816997	5.31764499
Columnas	988.625078	8	123.578135	0.58833245	0.76519289	3.43810314
Error	1680.38508	8	210.048135			
Total	2679.57483	17				

$$F_{\text{exp}} (0.05) \leq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se rechaza H_0 , por lo tanto no existe diferencia significativa entre la frecuencia cardiaca medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la frecuencia cardiaca basal durante el tercer día.



Cuadro 38. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea del cuarto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	3464.39	384.932222	117.966269
PROBLEMA	9	3367.6	374.177778	205.484444
0	2	760.39	380.195	161.82005
15	2	767.8	383.9	1085.78
30	2	752.21	376.105	684.87005
45	2	778.29	389.145	253.35005
60	2	750.46	375.23	98.8418
75	2	769.11	384.555	170.94005
90	2	748.75	374.375	71.40125
105	2	741.67	370.835	3.05045
120	2	763.31	381.655	29.72205

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	520.461339	1	520.461339	2.04171102	0.1908973	5.31764499
Columnas	548.2913	8	68.5364125	0.2688606	0.95937363	3.43810314
Error	2039.31441	8	254.914301			
Total	3108.06705	17				

$$F_{\text{exp}} (2.04) \leq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se rechaza H_0 , por lo tanto no existe diferencia significativa entre la frecuencia cardiaca medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la frecuencia cardiaca basal durante el cuarto día.



Cuadro 39. Análisis de varianza de la frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea del quinto día de la administración del captopril incorporado en el termogel de quitosán.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
BASAL	9	3464.39	384.932222	117.966269
PROBLEMA	9	3274.75	363.861111	33.5954861
0	2	748.69	374.345	440.74805
15	2	771.45	385.725	922.35125
30	2	756.61	378.305	531.70605
45	2	740.64	370.32	114.6098
60	2	746.26	373.13	166.7138
75	2	750.81	375.405	0.01805
90	2	742.35	371.175	168.36125
105	2	727.32	363.66	141.4562
120	2	755.01	377.505	128.16005

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1997.96276	1	1997.96276	25.9407569	0.00093769	5.31764499
Columnas	596.3323	8	74.5415375	0.96781779	0.51788269	3.43810314
Error	616.161744	8	77.0202181			
Total	3210.4568	17				

$$F_{\text{exp}} (25.94) \geq F_{\text{teo}} (5.31)$$

No se acepta Ho, por lo tanto existe diferencia significativa entre la frecuencia cardiaca medida después de la administración del termogel de quitosán-captopril y la frecuencia cardiaca basal durante el quinto día.



Effect of captopril in hypertensive rats injected through a thermogel based on chitosan-PVA

L. MARTÍNEZ¹, G. ARCINIAGA¹, N.R.MARTÍNEZ², A. CEDILLO² and S.P. MIRANDA^{2*}

¹Laboratory of Pharmacology of the Myocardium, ²Laboratory of Biotechnology, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan -UNAM, campo 1, Av Primero de Mayo s/n, Cuautitlan Izcalli, Edo de México, México. C.P. 54700.

ABSTRACT

A thermogel was made by a mixing chitosan and PVA at different concentrations and it was found that gelling occurred as carried out at 37 ° C at all concentrations of chitosan, the most critical factor being the final pH of the mixture. The hydrogel mixed with an antihypertensive agent (captopril) and injected subcutaneously in hypertensive rats in a single dose, resulted in the formation of a solid when the temperature reached 37 ° C. We evaluated systolic pressure, diastolic pressure and heart rate during 5 days. The results showed that captopril was released from the gel as both systolic and diastolic pressures were maintained below the baseline, and that heart rate showed no significant changes.

Key Words: Thermosensitive gel, chitosan, implant, PVA.

INTRODUCTION

The development of materials that can be implanted through minimal invasive techniques, such as an injection, will allow easy access to areas of the body that would otherwise be difficult to reach. The implant will easily adapt to the surrounding tissues, leading to the highest level of contact and adhesion.

Implants with defined boundaries require materials possessing important properties, such as low viscosity solutions for

injection, which allow easy access to the area of implantation and an increase in the rheological and mechanical properties after injection, allowing the formation of a solid as temperature increases¹.

In situ gelling has been reaserched for implantation of cells or for drug release. Hydrogels that are hydrophilic three-dimensional polymeric networks capable of absorbing large quantities of water have become important systems for this purpose. In situ forming systems are liquid aqueous solutions before administration,

Asian Chitin J., 5(1), 45-52 (2009)

©SSM International Publication, India

*Corresponding author: E-mail: mircas@servidor.unam.mx



but gel under physiological conditions. Stimuli-responsive hydrogels have specially gained attention for their response to the external stimuli changes, such as pH, temperature, photo field and antigen, etc².

Materials that could be used for implantation around the tissues are called "smart materials" because they show significant changes in some of their properties in response to small changes in the biological environment. Smart materials are those that display lower critical solution temperature (LCST) and contract upon heating above this temperature^{3,4}. This case is also known as reverse thermal gelation (RTG) and represents one of the most promising strategies in the development of injectable biomaterials for implantation.

The solutions of these materials have low viscosity at low temperatures and increase their viscosity upon heating forming a semi-solid gel or solid at body temperature (thermosensitive gel). There are some polymers that show this behaviour, such as hydroxypropylcellulose⁵. In order to improve biodegradability, compatibility, and cellular adhesion, hybrids of these thermosensitive materials with a natural macromolecules like chitosan have been developed^{6,7,8,9}. The objective of this work was to design a thermogel based PVA-chitosan to be implanted subcutaneously in order to carry and release a hypertensive agent in hypertensive rats.

EXPERIMENTAL

Materials

Chitosan from shrimp shells produced and characterized in our laboratories^{10,11,12} with molecular weight of 5.5×10^4 g/mol, and 95% deacetylation degree was used without further purification. Polyvinyl Alcohol (PVA 99-100% hydrolyzed) viscosity (4% in water at 20°C) 24-32 cps. From Eastman Kodak Company, Rochester, N.Y. USA. Captopril (antihypertensive) from RBI Research Biomedical International, MW 217.28. Sodium carbonate analytical grade.

Methods

Preparation of polymer solutions

The chitosan solutions were prepared as follows: 2 grams of chitosan were dissolved in 100 mL of 0.2 M acetate buffer at pH 4.6 throughout the night. The solution of 2% PVA-water was refluxed at 80°C for complete dissolution. Additionally, a sodium carbonate solution 1M was prepared. All solutions were kept at 4°C separately. The PVA solution was basified in cold with sodium carbonate solution until pH reached 9.

Preparation of chitosan-PVA hydrogels

10 mL of PVA solution pH 9 was added by drops into a 10 mL chitosan solution in an ice bath under magnetic stirring. The mixture should be kept at 4°C until it reaches pH 7. Finally the mixture was

incubated at 37°C in small portions until gelling.

Morphological studies

Samples of chitosan-PVA mixture were incubated at 37°C. When the samples were transformed into gels they were freeze-dried. The gels samples were then coated with gold under vacuum using a sputer coater and the gel surface was investigated by scanning electron microscopy in a JSM-25SII JEOL microscope.

Animals

Male spontaneously hypertensive rats (SHR) of 9 months of age were obtained from the animal house CINVESTAV (Instituto Politecnico Nacional, México). The original SHR breeding stock was obtained in 1977 at F32 from Charles River Laboratories International, Inc. (Willmington, MA, USA).

All SHR were maintained at 20°C in a humid and light controlled room, and were kept in plastic cages with standard rat chow and tap water ad libitum throughout the study. All the experiments were conducted in compliance with the Mexican Regulations for Animal care and Maintenance (NOM-062-200-1999).

Hydrogel Implant

Five spontaneously hypertensive rats (SHR) were used. Systolic pressure, diastolic pressure and heart rate were taken every 15 min for 2 h in order to have a baseline by using a SIERVAT-1 software. Later, the same rats were administered a single dose of 5 mg / kg. of a subcutaneous injection of the chitosan-PVA-captopril hydrogel forming solution in the peritoneal area.

After that, systolic pressure, diastolic pressure and heart rate were taken every 15 min for 2 h during 5 days. Results are shown as time curves for each pressure and heart rate measured.

RESULTS AND DISCUSSION

Thermogel

Chitosan solutions were prepared at 1,2,3 and 5%. All concentrations were tested for the formation of gel, maintaining the PVA concentration constant. In all cases, the gel was formed after the mixture of both polymers were incubated at 37°C. Concentrations of 3 and 5 % of chitosan were discarded since the solutions were too viscous to be injected. The following Figs. show the gel formed in vitro (1A) and the gel formed after it was implanted subcutaneously in rats (1B).

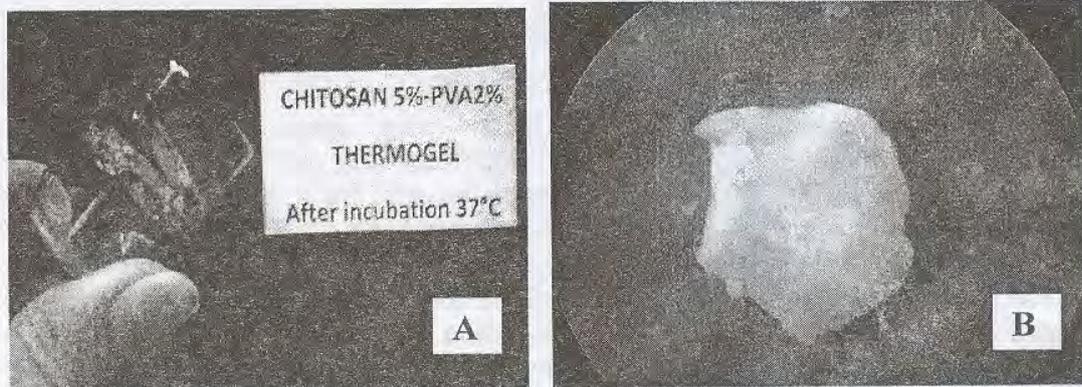


Fig. 1. A shows the chitosan-PVA thermogel after 2 h incubation at 37°C. B is the thermogel after one week of been implanted subcutaneously.

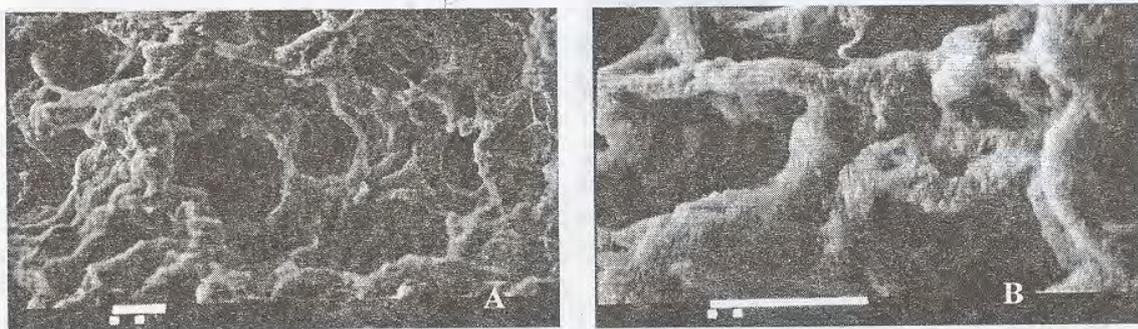


Fig. 2. A and B, show photographs of chitosan-PVA thermogel.

Morphological studies

Scanning electron microscopy of chitosan-PVA gels are shown in Fig. 2. As seen in the photographs, once the gel is formed by the action of temperature (37°C), it forms a matrix with pores of an average size of 30 microns. This means that fluids can pass through the gel and allow the release of the antihypertensive agent, which was

subsequently demonstrated *in vivo* by measuring the systolic and diastolic blood pressure in hypertensive rats.

Systolic pressure in rats implanted with a chitosan -PVA- captopril thermogel

The next Fig.3, shows the curves of temporary effect of Captopril on the systolic pressure (mm Hg) in rats during 5

days. The captopril previously mixed into the thermogel was administered at a dose of 5 mg / kg by a subcutaneous injection in a single dose in the peritoneal area. The black square line represents the basal pressure (no drug administration) and the rest of the lines represent the systolic pressure during 5 days after administration of captopril. In the graphs we can see the

decrease of the systolic pressure in rats due to Captopril release in conscious spontaneously hypertensive rats. There were significant differences between control (basal pressure) and the pressure from the rats implanted. This demonstrates that captopril was released from the implanted thermogel and kept the systolic pressure below the control.

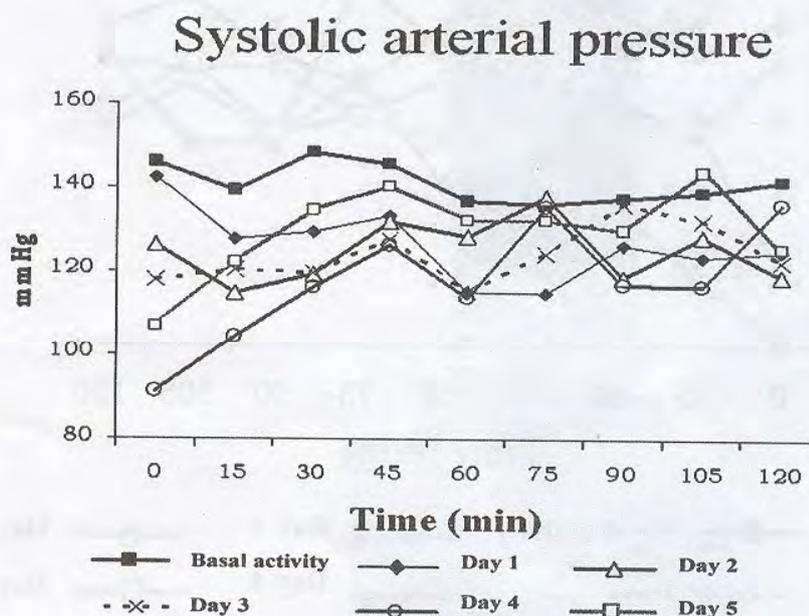


Fig 3. Systolic arterial pressure profile following subcutaneous injection of chitosan-PVA-captopril thermogel.

Diastolic pressure in rats implanted with a chitosan -PVA- capopril thermogel

Fig. 4, shows the curves of temporary effect of Captopril on the diastolic arterial pressure (mm Hg) in rats during 5 days. The black square represent the basal

pressure (no drug administration) and the rest of the lines represent the diastolic pressure during 5 days after administration of captopril. In the graphs we can see the decrease of the diastolic pressure in rats due to Captopril release in conscious spontaneously hypertensive rats.



According to the statistical data there was significant differences between control (basal pressure) and the pressure from day

2 to day 5. This demonstrates that captopril was released from thermogel and kept the diastolic pressure below the control.

Diastolic arterial pressure

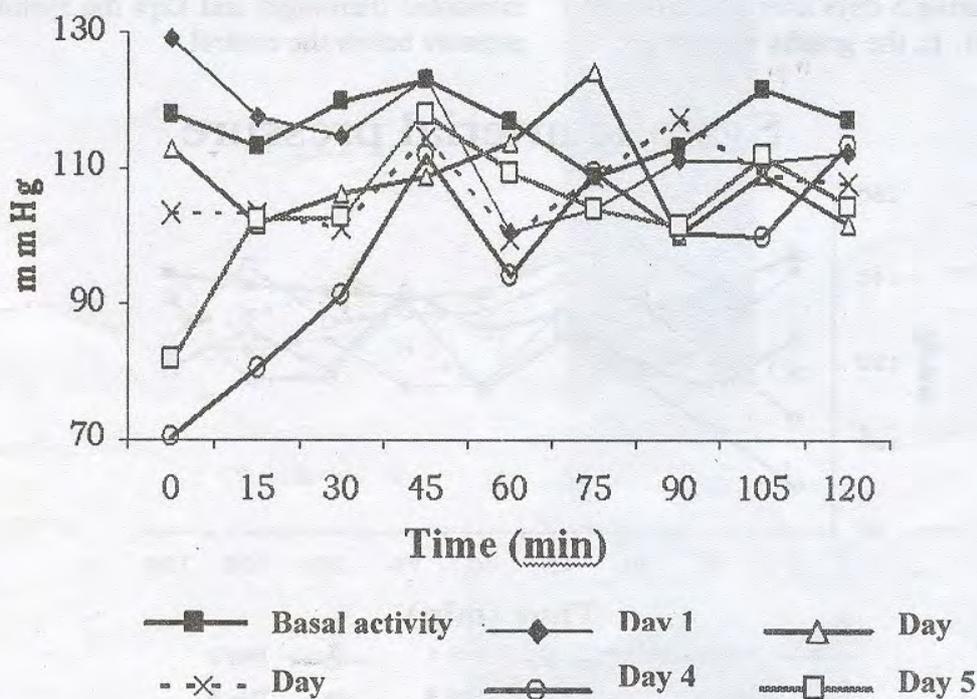


Fig 4. Effect of captopril on diastolic arterial pressure of implanted rats with a chitosan-PVA-captopril thermogel.

Heart rate in rats implanted with a chitosan -PVA- captopril thermogel

The curves in Fig. 5 show the temporary effect of Captopril on heart rate (beats / min). The black squares represent the heart

rate baseline (no drug administration) and the rest of the lines the heart rate after administration of captopril. The graphs show that Captopril did not provide significant effect in conscious spontaneously hypertensive rats after

administration. From the statistical data, there were no significant differences against control. These results are consistent with literature because captopril does not affect heart rate.

Heart rate

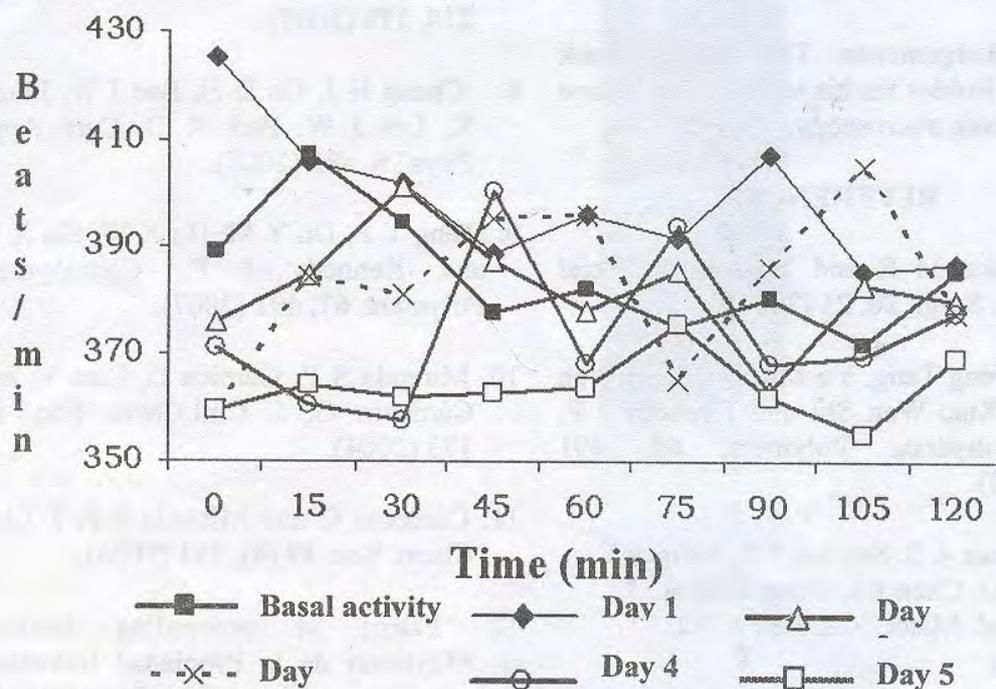


Fig 5. Effect of captopril released from implant chitosan-PVA-captopril on heart rate in rats .

CONCLUSIONS

When developing the hydrogel, we found that the use of low molecular weight chitosan is used in concentrations up to 5% because at higher concentrations the solution becomes difficult to manage due to its high viscosity. However, when the chitosan solution is mixed with the polyol,

the final mix is much more viscous and can not be injected.

A concentration of 2% low molecular weight chitosan and 2% hydrolysed and basified PVA, developed a hydrogel with good flow characteristics at temperatures below 37 ° C. Above this temperature the hydrogel solidifies. The most critical point when preparing the thermogel is the final



pH of the mixture which should be between 7 and 7.2. The gel developed shows pores of about 30 microns, which allows for fluids to flow within the matrix, which was demonstrated in vivo through the release of the drug used in this work.

Acknowledgements: The authors thank Rodolfo Robles for his technical assistance in electronic microscopy.

REFERENCES

- Homicz M R and Watson D. *Facial Plast. Surg.*, **20**, 21 (2004).
- Yu-Feng Tang, Yu-Min Du, Xian-Wen Hu, Xiao-Wen Shi and Kennedy J F, *Carbohydrate Polymers*, **67**, 491 (2007).
- Hoffman A S, Stayton P S, Bulmus V, Chen G, Chen J, Cheung C, et al., *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **52**, 577 (2000).
- Ruel-Gariépy E and Leroux J-C, *Eur J Pharm Biopharm.*, **58**, 409 (2004).
- De las Heras Alarcón C, Pennadam S and Alexander C. *Chem Soc Rev.*, **3**, 276 (2005).
- Uraki Y, Amura T, Kishimoto T and Ubukata M, *Carbohydrate Polym*, **58**, 123 (2004).
- Chung H J, Bae J W, Park H D, Lee J W and Park K D, *Macromol Symp.*, **224**, 275 (2005).
- Chung H J, Go D H, Bae J W, Jung I K, Lee J W, Park K D, *Curr. Appl. Phys.*, **5**, 485 (2005).
- Tang Y F, Du Y M, Hu X W, Shi X W and Kennedy J F., *Carbohydrate Polymers*, **67**, 491 (2007).
- Miranda S P, Garnica O, Lara V, and Cárdenas G, *J. Chil.Chem. Soc.* **49**, 173 (2004).
- Cárdenas G and Miranda S P, *J. Chil. Chem. Soc.* **49** (4), 291 (2004).
- Patent in proceeding Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, expediente No. PA/a/2004/001347, Folio PA/E/2004/007243. Miranda Castro Susana Patricia and Cardenas Treviño Galo (2004).

Received: 25 May 2009

Accepted: 30 June 2009