



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE UN COMPUESTO AISLADO DE
Tagetes lucida Cav. CON ACTIVIDAD VASODILATADORA Y
ANTIHIPERTENSIVA EN RATA SHR”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A:

ZÚÑIGA GIRÓN VERÓNICA

ASESORA: Dra. Luisa Martínez Aguilar

COASESORA: Dra. María Eva González Trujano

Cuatitlán Izcalli, Edo. México. 2013



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

A Dios.

Le agradezco infinitamente por brindarme lo que tengo. **Dios** ayúdame a decir la verdad delante de los fuertes y a no decir mentiras para ganarme el aplauso de los débiles.

Si me das fortuna, no me quites la razón.

Si me das éxito, no me quites la humildad.

Si me das humildad, no me quites la dignidad.

Ayúdame siempre a ver la otra cara de la medalla, no me dejes inculpar de traición o decepción a los demás, por no pensar igual que yo.

Enséñame a querer a la gente como a ti mismo y a no juzgarme, para eso están los demás.

No me dejes caer en el orgullo si triunfo, ni en la desesperación si fracaso.

Más bien recuérdame que el fracaso es la experiencia que precede al triunfo.

Enséñame que perdonar es lo más grande del fuerte y que la venganza es la señal del débil.

Si me quitas el éxito, déjame fuerza y voluntad para triunfar del fracaso.

Si yo faltara a la gente, dame valor para disculparme y si la gente faltara conmigo dame valor para perdonar.

Dios, si yo me olvido de ti, no te olvides de mí.

MAHATMA GANDHI

A mis padres: Micaela Girón Guzmán y Porfirio Zúñiga Reyes.

Les agradezco por enseñarme...

A ser una mujer consciente del privilegio de la vida.

A ser feliz, siendo yo misma conforme a mi vocación y mis sueños.

A tener el coraje de ser libre para elegir mis caminos, venciendo mis temores y asumiendo las consecuencias de mis actos.

A tener alegría para construir mi felicidad.

A tener éxitos, pero también fracasos, que me recuerden mi condición humana, la grandeza de Dios y el peligro de la soberbia.

A sentirme completa, a amarme y a reconocer que soy única, irremplazable e irrepetible, que valgo por lo que soy, y no por lo que tengo.

A tener la capacidad de gobernarme y dominar mis emociones, y no que estos me dominen.

A querer el presente, elegir el futuro y trabajar para conseguirlo.

A recordar el pasado, pero no vivir en el ayer; a soñar en el futuro sin despreciar el presente.

A tener el suficiente valor para pedir perdón y a perdonar a otros, olvidándome de los rencores.

A ser mujer completa, no sustituto, menos objeto, a saber a querer, saber decir sí pero también no.

A hacer de cada día, especial para los demás y para mí.

A enseñarme que se puede ser buena hija, hermana, esposa, guía y amiga.

Gracias a mis padres por su compañía, exigencia, amor, consejos y sabiduría. Han sabido forjar un camino para mi futuro y una mejor vida espiritual.

Gracias por compartir mis momentos de alegrías y tristezas. Mi familia no será perfecta pero los amo a todos.

A mi hermano: Porfirio Zúñiga Girón.

Bendito el día en que **Dios** decidió que tú fueras mi hermano, me has acompañado durante toda mi vida. Te debo mucho, por la ayuda que me has ofrecido. Ni con toda mi vida te lo podre pagar.

Sé que no compartimos muchas palabras y momentos, los dos tenemos secretos que el otro desconoce, quizá no te conozca cómo te conocen mis padres o tus amigos. A veces tengo dudas de cómo debo ser contigo, pero de lo que si estoy segura es que te quiero mucho.

A pesar de mi carácter y de mis desplantes, siempre has estado ahí. Compartes tu tiempo conmigo, y aunque en silencio estés cuento con tu presencia.

Gracias por todas las veces que me has defendido, eres mi pilar en aquellos momentos de tristeza.

Si te he fallado alguna vez o te he decepcionado, te ofrezco disculpas. No lo hago por malicia, tal vez por ignorancia. Nunca cambiara este sentimiento de amor por ti, mi eterno agradecimiento por estar conmigo **hermano**.

A la **Dra. Luisa Martínez Aguilar** del laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1. Gracias doctora por su entrega durante el desarrollo de mi aprendizaje, por compartir su sabiduría e impulsarme a ser cada día mejor. Gracias por ofrecerme su amistad, por ser una fuente de inspiración para miles de jóvenes, adultos y su servidora. Es una persona magnánima y un modelo digno a seguir.

A la **Dra. María Eva González Trujano** del laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Digna labor y merecido reconocimiento por fomentar la educación de generación en generación, inculcando valores y sembrando el conocimiento.

A la **M. En C. Jazmín Flores Monroy**. Gracias por escuchar mis relatos, por ofrecerme tu amistad. Y sobre todo por enseñarme con tu persona que podemos seguir adelante a pesar de las desavenencias.



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”.

A la **M. En C. Nancy Verónica Orozco Cortés**. Por su asesoramiento durante la realización de mi tesis y su apoyo incondicional. Gracias por tu amistad.

Al **Dr. Gustavo Rodolfo Rivera Rodríguez**. De la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 4. Por su apoyo y paciencia.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) **proyecto IN2212213-3**

A la **Comisión de Investigación Externa. (CIE)**.

Programa de Apoyo para Cátedras de Investigación, Vinculación y Educación (PACIVE) CATEDRA, CONS – 26.

A la UNAM y FES- Cuautitlán por ser mi segunda casa. Por permitirme formar parte de la Institución. Durante mi estancia me brindo todos los recursos necesarios para mi crecimiento profesional, personal y espiritual. En esta segunda casa conocí amigos que me brindaron su amistad incondicionalmente.

A mis profesores y al honorable jurado.

Gracias por ofrecerme sus conocimientos y sabiduría, por su paciencia. Ustedes son un regalo para la sociedad, un estímulo para las familias y una bendición para los alumnos. Comparto con ustedes este momento de mi vida tan anhelado y que he estado esperando. Gracias por su ayuda profesional y académica.

A mis amigos.

Diana ^{QFB} ²⁴, **Dra. Claudia**, **Sammy** ^{QFB}, **Sophie** ^{QFB}, **Sandra** ^{QFB}, **Gaby Cortes** ^{QFB}, **Mariana** ^{QFB}, **Efrén** ^{BQD}, **Karina** ^{BQD}, **Gaby Báez** ^{BQD}, **Diego** ^{BQD}, **Raúl** ^{Farmacia}, **Luis** ^{Farmacia}, **Martha** ^{Farmacia}, **Andrea** ^{Farmacia}, **Karina** ^{Farmacia}, **Cintha** ^{Farmacia}, **Karen** ^{Farmacia}, **Rosita** ^{Farmacia}.

Que las verdaderas amistades continúen eternas y tengan siempre un lugar especial en nuestros corazones.

Que las lágrimas sean pocas, y compartidas.

Que las alegrías estén siempre presentes y sean festejadas por todos.

Que el cariño esté siempre entre nosotros.

Que Dios, esté siempre con su mano extendida apuntándonos el camino correcto.

Que las cosas como la envidia, el rencor o el desamor, sean sacadas de nuestra vida.

Que aquél que necesite ayuda encuentre siempre en nosotros el apoyo.

Que la verdad siempre esté por encima de todo.

Que el perdón y la comprensión, superen las amarguras y las desavenencias.

Que todo lo que soñamos se transforme en realidad.

Que el amor por el prójimo sea nuestra meta absoluta...



ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	II
ÍNDICE DE CUADROS	III
ÍNDICE DE GRÁFICAS	III
ABREVIATURAS	IV
1.0 INTRODUCCIÓN	1
2.0 OBJETIVOS	2
2.1 Objetivo General	2
2.2 Objetivos Particulares	2
3.0 HIPÓTESIS	3
4.0 ANTECEDENTES	3
4.1 Desarrollo de un Nuevo Fármaco	6
4.2 Sistema Cardiovascular	11
4.2.1 Funciones del Sistema Cardiovascular	12
4.2.2 Anatomía y Fisiología del corazón	14
4.3 Sistema Circulatorio	20
4.4 Presión Arterial	28
4.5 Hipertensión Arterial	36
4.6 Factores de riesgo para Hipertensión Arterial	42
4.7 Diagnóstico y Tratamiento	45
4.8 Manejo Integral de la Hipertensión	52
4.8.1 Antihipertensivos y su clasificación	52
4.8.2 Diuréticos	53
4.8.3 β -bloqueadores adrenérgicos	53
4.8.4 Bloqueadores del canal de calcio	55
4.8.5 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	56
4.8.6 Bloqueadores del receptor angiotensina II (BRA)	57
4.8.7 Simpaticolíticos	58
4.9 Sistema Renina Angiotensina	60
4.9.1 Prorenina	60
4.9.2 Renina	60
4.9.3 Angiotensinógeno	61
4.9.4 Angiotensina I y angiotensina II	61
4.9.5 Enzima convertidora de angiotensina I	62
4.9.6 Enzima convertidora de angiotensina II	64
4.10 Características del compuesto X extraído de la <i>Tagetes lucida Cav</i>	69
4.11 Características del Omapatrilat	72
5.0 METODOLOGÍA	78
5.1 Material y Métodos	78
6.0 RESULTADOS	86
7.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS	96
8.0 CONCLUSIONES	99
9.0 REFERENCIAS	100
10.0 ANEXOS I	110

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etapas que pasa un fármaco nuevo durante su desarrollo	10
Figura 2. El sistema cardiovascular	11
Figura 3. Diferencia entre una vena y una arteria	12
Figura 4. Circuito pulmonar y circuito sistémico	13
Figura 5. Ubicación del corazón	14
Figura 6. Anatomía del corazón	16
Figura 7. Estructura general del corazón y ubicación del sistema de conducción	19
Figura 8. Circulación sanguínea	20
Figura 9. Corte transversal de una arteria	21
Figura 10. (a) Capilar continuo, (b) capilar fenestrado y (c) capilar sinusoide	24
Figura 11. (a) Arteria, (b) arteriola, (c) capilar, (d) vena y (e) vénula	26
Figura 12. (a) Vaso linfático, (b) flujo linfático y (c) capilar linfático	27
Figura 13. Estructura de un capilar linfático y sus válvulas	28
Figura 14. La presión del flujo sanguíneo en una arteria	29
Figura 15. Presión arterial normal y presión arterial alta	30
Figura 16. Presión diastólica y presión sistólica	30
Figura 17. Localización anatómica de los barorreceptores	31
Figura 18. Ubicación de los quimiorreceptores	33
Figura 19. Sistema renina angiotensina	34
Figura 20. Toma de presión en un paciente	38
Figura 21. Exámenes de laboratorio para complementar el diagnóstico	48
Figura 22. Fármacos antihipertensivos que actúan en sitios distintos	52
Figura 23. Mecanismos de acción de los diuréticos	53
Figura 24. Mecanismos de acción de los bloqueadores β	54
Figura 25. Bloqueadores del canal de calcio	55
Figura 26. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	56
Figura 27. Mecanismo de acción de los bloqueadores AT1 de angiotensina II	57
Figura 28. El angiotensinógeno convertido en angiotensina II	61
Figura 29. ECA somática	63
Figura 30. ECA testicular o germinal	63
Figura 31. ECA plasmática	64
Figura 32. Mecanismos celulares en las células (endotelial y en músculo liso vascular)	68
Figura 33. <i>Tagetes lucida. Cav</i>	70
Figura 34. A. Anetol, B. Estragol, C. Metil eugenol	71
Figura 35. Estructura molecular del Omapatrilat	72

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Condiciones para la toma de presión	37
Cuadro 2. Clasificación de la presión arterial	40
Cuadro 3. Clasificación del paciente dependiendo del daño a órgano blanco	41
Cuadro 4. Clasificación de la presión arterial por daño a órganos blanco (OMS)	42
Cuadro 5. Signos que presenta un paciente hipertenso	47
Cuadro 6. Exámenes obligatorios para un paciente hipertenso	48
Cuadro 7. Reactivos empleados para la solución de Krebs	81

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Curvas temporales del compuesto x (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) obtenido de <i>Tagetes lucida</i> sobre la frecuencia cardiaca en rata SHR consciente	86
Gráfica 2. Curvas temporales del compuesto x (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) obtenido de <i>Tagetes lucida</i> sobre la presión sistólica en rata SHR consciente	87
Gráfica 3. Curvas temporales del compuesto x (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) obtenido de <i>Tagetes lucida</i> sobre la presión diastólica en rata SHR consciente	88
Gráfica 4. Curvas temporales del Omapatrilat (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) sobre la frecuencia cardiaca en rata SHR consciente	89
Gráfica 5. Curvas temporales del Omapatrilat (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) sobre la presión sistólica en rata SHR consciente	90
Gráfica 6. Curvas temporales del Omapatrilat (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) sobre la presión diastólica en rata SHR consciente	91
Gráfica 7. Curvas temporales del Captopril (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) sobre la frecuencia cardiaca en rata SHR consciente	92
Gráfica 8. Curvas temporales del Captopril (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) sobre la presión sistólica en rata SHR consciente	93
Gráfica 9. Curvas temporales del Captopril (1mg/Kg/ 24 H vía i.m) sobre la presión diastólica en rata SHR consciente	94
Gráfica 10. Curvas Concentración-Respuesta a Angiotensina II en aorta torácica de rata SHR consciente	95

ABREVIATURAS

Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
ANP	Péptido natriurético auricular
ARA	Antagonista de los receptores de angiotensina II
AT-1, AT-2	Receptores de la angiotensina II
AV	Válvula auriculoventricular
AVC	Accidente vascular cerebral
BCC	Bloqueadores del Canal de Calcio
B2R	Receptor de bradicinina
BRA	Bloqueadores del Receptor de Angiotensina
CE	Célula Endotelial
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
COX-2	Ciclooxigenasa 2
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECA-2	Enzima convertidora de angiotensina II
EGO	Examen general de orina
Eno	Óxido nítrico endotelial
EMEA	Comunidad Europea
FC	Frecuencia Cardíaca
FDA	Food and Drug Administration (Administración de alimentos y medicamentos).
GMPc	Guanocin monofosfato cíclico
HTA	Hipertensión arterial
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IND	Investigational New Drug (Investigación del nuevo fármaco).
LOX-1	Receptor tipo 1 de lipoproteínas de baja densidad oxidadas.
MLV	Músculo liso vascular
MAPK	Proteína cinasa mitógeno activada
NADH	Nicotinamida Adenín Dinucleótido Hidrogenado
NADPH	Nicotinamida Adenín Dinucleótido Fosfato Hidrogenado
NDA	New Drug Application (Aplicación del nuevo fármaco)
NEP	Enzima endopeptidasa neutral.
Nodo SA	Nodo atrioventricular
NOM	Norma Oficial Mexicana
O₂	Ion superóxido
ON	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la salud
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial sistólica
PAI-1	Activador del plasminógeno tipo 1
PAN	Péptido atrial natriurético
PAS	Presión arterial diastólica
PPAR gama	Receptor activado por proliferadores peroxisomales
SHR	Rata hipertensa espontánea
SIERVART 1	Sistema de evaluación arterial
SRA	Sistema renina angiotensina
SOD	Superóxido dismutasa
SPAM	Presión arterial diastólica, sistólica y frecuencia cardíaca
TA	Tensión arterial
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

1.0 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de defunción en el mundo y se prevé que lo sigan siendo debido al aumento de su prevalencia en los países con menos recursos, una de estas enfermedades es la hipertensión arterial que afecta a 15 millones de mexicanos y que se caracteriza por el aumento de la presión arterial mayor a 140 mm Hg la sistólica y 90 mm Hg la diastólica la cual no se diagnostica oportunamente.¹

La prevalencia de Hipertensión Arterial en la población adulta Mexicana ha ido en aumento, de 23.8% en 1993, se incrementó a 30.7% en el 2000. Se estima que el 61% de la población portadora de hipertensión arterial lo ignora ya que se trata de una enfermedad silenciosa que puede afectar al funcionamiento del corazón, cerebro y riñones de ahí la importancia de su prevención. Hoy en día se sabe que en la evolución de la hipertensión arterial participa el Sistema Renina Angiotensina que es considerado como uno de los sistemas de regulación más importantes para la homeostasis cardiovascular ya que es capaz de generar péptidos biológicamente activos (angiotensinas) a partir de un precursor proteico (angiotensinógeno) mediante una serie de fragmentaciones proteolíticas.^{2, 44}

Tagetes lucida Cav, o “*yauhtli*” es una planta originaria de México de uso frecuente y muy antiguo, fue y sigue siendo una de las plantas medicinales más empleadas.⁵⁷

Sus nombres comunes son: pericón, San Miguel, periquillo, flor de Santa María, yerba anís, yerba de nubes, amarillo espiritado (en los conjuros pronunciados durante el parto). El té hecho por decocción de *Tagetes lucida* es recomendado como antidepresivo, así como analgésico y anti-inflamatorio, diurético, estimulante de la menstruación, abortivo, antidiarreico, antiulceroso y antihipertensivo. Sin embargo, los estudios científicos que corroboren sus propiedades son escasos o nulos en el caso de la actividad antihipertensiva.^{11, 12}

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial es de alto costo y puede ser prolongado lo que ocasiona una gran problemática en cuanto a la aparición de efectos adversos e incumplimiento del tratamiento, es por ello que en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la FESC Campo 1, bajo la dirección de la Dra. Luisa Martínez Aguilar y el Laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” bajo la dirección de la Dra. María Eva González Trujano, se desarrolla una línea de investigación orientada a la extracción y valoración de la actividad biológica de compuestos de origen natural con posible efecto antihipertensivo mediado por el sistema renina angiotensina.

Por lo que en éste trabajo se evaluará el efecto de un compuesto aislado de *Tagetes lucida* Cav. para determinar si posee actividad como vasodilatador y antihipertensivo.

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de un compuesto de origen natural empleando un modelo antihipertensivo en rata consciente y un modelo *in vitro* en anillos de aorta de rata hipertensa espontánea para conocer su actividad antihipertensiva y vasodilatadora, respectivamente.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ◆ Capacitación en el manejo del equipo SPAM e interpretación de los resultados para obtener los valores de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea (SHR, por sus siglas en inglés).
- ◆ Capacitación con el uso del software ACQ 381 Knowledge mediante el montaje de aorta de rata para realizar las Curvas Concentración-Respuesta a Angiotensina II.
- ◆ Determinar las curvas temporales de PAS, PAD y FC en rata SHR sin tratamiento.
- ◆ Determinar las curvas temporales de PAS, PAD y FC en rata SHR tratada con Omapatrilat y/o un compuesto de origen natural aislado de *Tagetes lucida* Cav.
- ◆ Realizar las Curvas Concentración-Respuesta a Angiotensina II en aorta torácica de rata SHR sin tratamiento.
- ◆ Realizar las Curvas Concentración-Respuesta a Angiotensina II en aorta torácica de rata SHR tratadas con Omapatrilat y/o un compuesto de origen natural aislado de *Tagetes lucida* Cav.
- ◆ Comparar el efecto vasodilatador y antihipertensivo entre un compuesto aislado de *Tagetes lucida* Cav, Omapatrilat y Captopril.

3.0 HIPÓTESIS

Se sabe que la hipertensión arterial es un padecimiento que se caracteriza por el aumento de la presión arterial y vasoconstricción. Por lo que es importante contar con nuevos fármacos con actividad antihipertensiva y vasodilatadora. En el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” se aisló un compuesto de la planta medicinal *Tagetes lucida* Cav. La cual mostró tener efecto antihipertensivo y vasodilatador por lo que se espera que el compuesto sea el responsable de dichos efectos evaluados en el modelo de rata hipertensa consciente y en anillos de aorta torácica.

4.0 ANTECEDENTES

4.1 Desarrollo de nuevos fármacos

La prevalencia de la hipertensión arterial en México es de 24% en adultos y 30.8% en pacientes \geq a 20 años, se estima que el número de casos es de 15 millones de hipertensos en la población entre los 20 y 60 años de edad. Más de la mitad de la población ignora esta enfermedad, por diferentes causas sólo se detectan del 13.4 % al 22.7%. Menos de la mitad de los que se conocen hipertensos toman medicamentos y de estos sólo el 20% está controlado. (Encuesta Nacional de Salud ENSA 2006)⁴³.

La hipertensión arterial es considerada como un predictor de morbimortalidad para enfermedades cardiovasculares, entre las que destacan la enfermedad cerebro vascular, el infarto miocardio, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia renal (Keamey PM et al 2005) ^{43,44}.

En México se estima que en 2007 el costo de atención por hipertensión arterial en las instituciones de salud fue de 2 486 145.132 millones de dólares ^{61,44}.

El costo de su atención es multimillonario, y en general al tratarse de padecimientos no curables, sino únicamente controlables y que requerirán de atención médica así como tratamiento farmacológico de por vida. Siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte en la población adulta de nuestro país, es importante la participación de todos los organismos involucrados en el sector salud. Por lo anterior se requiere el apoyo de Instituciones para participar en la generación de fármacos por medio de la investigación ⁴⁵.

Las plantas han sido y seguirán siendo una posible alternativa para la búsqueda de nuevas estructuras químicas que sirvan de base en el desarrollo de nuevos fármacos y México una fuente de recursos.⁶²

Plantas medicinales, algunos aspectos generales de su aplicación y uso.

La OMS define a las plantas medicinales como cualquier especie vegetal que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos o cuyos principios activos pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos. Se estima que el 80% de las personas en regiones menos desarrolladas emplean la medicina tradicional con plantas para el cuidado de la salud. Un problema de la fitoterapia popular es la dificultad de llevar un control sobre la dosis y la calidad del producto, lo cual puede propiciar riesgos y daños a la salud. Muchos de los remedios tradicionales son fabricados a partir de poblaciones silvestres cuyo contenido químico puede variar por razones genéticas o ambientales.^{60, 62}

A pesar de la baja toxicidad de los principios activos de algunas especies vegetales, éstas pueden dar origen a problemas de salud debido a factores como contaminación microbiológica, presencia de restos de plaguicidas, herbicidas, metales pesados y por efectos adversos debido a la interacción con el fármaco si el paciente se encuentra en tratamiento.⁶²

También debe considerarse que la planta utilizada puede ser no la auténtica, ya sea por confusión en la recolección de la especie, época de recolección, los procesos de secado y conservación también inciden en los componentes de la planta, y por ende la calidad del producto^{60, 62}

Todo ello requiere procesos de estandarización rigurosos con base en un metabolito para ser utilizada por curanderos herbolarios u otros usuarios.⁹

Las plantas medicinales en México: biodiversidad y uso.

La biodiversidad se refiere a las variadas formas de vida que se pueden desarrollar en un país, como son las plantas, animales, microorganismos y el material genético que los forman.⁶²

México es un país de una gran riqueza biológica, diversidad de ecosistemas y variabilidad genética debido a su topografía y variaciones climáticas. En particular, posee una gran variedad de plantas útiles para el hombre: plantas que producen medicinas, combustibles, vestimenta, refugio o satisfacen necesidades culturales. México ocupa el cuarto lugar entre los países considerados con mucha diversidad biológica. La validación química, farmacológica y biomédica sólo se ha llevado a cabo en un 5% de las especies; esto marca un campo de estudio importante^{11,62}

Hoy en día, se pueden identificar dos enfoques básicos en la investigación abocada al desarrollo potencial de las plantas para curar enfermedades. El primero busca validar a las plantas medicinales tal como son utilizadas en la medicina tradicional. Estos estudios permiten determinar que plantas son más eficaces, optimizar las dosis y la posología, e identificar los riesgos para la salud. El segundo enfoque se basa en bioensayos para identificar principios activos aislados, sus características, y su potencial para la síntesis de fármacos.^{9,28, 62}

En los últimos 50 años, muchas técnicas analíticas se han desarrollado para la investigación de los componentes y la actividad biológica de las plantas medicinales. Posteriormente los extractos o los componentes aislados son evaluados por medio de ensayos *in vitro* (ej. Inmunoensayos, prueba de inhibición de crecimiento, expresión de proteínas, etc.) y/o *in vivo* (ej. modelos en animales de laboratorio), para finalmente ser evaluados en protocolos clínicos experimentales. A pesar de contar con estas técnicas la mayoría de las plantas medicinales no se han investigado con suficiente detalle la parte química, ni la biológica. Aún las plantas más conocidas requieren de estudios clínicos más profundos.⁶⁰

Son las entidades públicas, universidades e institutos de salud las que se dedican al desarrollo de fármacos, pero los costos son elevados y los apoyos institucionales son casi inexistentes.⁶²

La Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlán Izcalli Campo 1 del Laboratorio de Farmacología del Miocardio y el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” del Laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales, han unido esfuerzos para promover la investigación de fármacos extraídos de plantas medicinales. Muchos de estos estudios culminan con la elaboración de un documento de tesis sin llegar a la publicación científica arbitrada.^{60, 62}

Algunos autores concluyen que aunque falte estudiar la parte clínica, existe suficiente evidencia para incluir los productos naturales en los libros clásicos de farmacología.⁶²

La farmacología se ha visto favorecida con los métodos de experimentación que ha permitido distinguir los principios activos de preparaciones que contenían mezclas complejas, sino también permitió determinar cómo éstos producen sus efectos en los organismos vivos. Sin embargo, muchos de ellos carecían de investigación clínica observándose la aparición de efectos adversos, toxicológicos, etc. Debido a los adelantos de la biología molecular, la investigación farmacológica debe ser regulada para satisfacer la seguridad, eficacia y propósito del nuevo medicamento.^{28, 29}

Desarrollo de un Nuevo Fármaco.

Estudios Pre-clínicos.

Los estudios pre-clínicos se realizan en animales y modelos fisiológicos en el laboratorio, analizando las propiedades físico-químicas y el comportamiento del compuesto *in vivo* e *in vitro*. El propósito primario es la evaluación de la actividad biológica. En esta etapa, las moléculas se ensayan en dos o más especies de animales, debido a que esta entidad molecular puede afectarlas en forma diferente. Estos estudios pre-clínicos evalúan un gran rango de parámetros de la molécula, e incluye la estabilidad, vías de administración, niveles plasmáticos, tisulares y propiedades farmacocinéticas. Se realizan estudios de toxicidad aguda, crónica. Basados en los resultados de esta etapa, se evalúa el desarrollo de formulaciones para estudios clínicos y se proponen evaluaciones más extensas.^{28, 29}

Solicitud para estudiar un nuevo fármaco en humanos.

Cuando un compuesto satisface las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, el patrocinador del nuevo fármaco en estudio, presenta un expediente (dossier en inglés) que describe completamente y con detalle los resultados de los estudios pre-clínicos.^{28,29}

Este expediente lo presenta ante las agencias regulatorias como: La Secretaría de Salud en México, a través de **COFEPRIS** (Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios), a la **FDA** (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, la **EMA** (European Medicines Agency) en la Comunidad Europea; la **MHLW** (Ministry of Health, Labour and Welfare) en Japón.²⁹

Dicho documento tiene como propósito obtener la aprobación gubernamental para realizar los ensayos clínicos con el nuevo fármaco. De ser aprobado por la agencia regulatoria correspondiente a la jurisdicción en donde se valora el expediente, le asignan al nuevo fármaco una aplicación que por ejemplo en la FDA denominan **IND** (Investigational New Drug Application) que autoriza al patrocinador, generalmente una compañía farmacéutica, a realizar los estudios clínicos.^{28,29}

El término de «nuevo fármaco» se utiliza en las siguientes situaciones: a) cuando se trata de un fármaco que no se ha utilizado en humanos para el tratamiento de enfermedades, b) combinaciones de fármacos ya aprobados, c) fármacos ya aprobados pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad y por último d) para una nueva forma de dosificación de un fármaco aprobado previamente.²⁹

Fases del estudio clínico de un fármaco nuevo.

Cuando un fármaco nuevo posee la autorización gubernamental para su investigación en humanos, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación señaladas:

Fase I.

Los estudios son realizados a un grupo pequeño de voluntarios sanos (20-100), por investigadores capaces de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos. El objetivo principal de esta fase es: la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio (farmacocinética). Las dosis clínicas seguras y valorar los efectos dañinos. En esta fase se realiza también pruebas con voluntarios enfermos solo cuando se espera toxicidad del fármaco, no es ético exponer a voluntarios sanos a efectos tóxicos predecibles. En la fase 1 las pruebas no son ciegas, es decir tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el medicamento que se está administrando. Generalmente son realizados en hospitales o en unidades de investigación especializadas. Tienen una duración aproximada de 1 a 2 años. De los 5,000 compuestos estudiados solamente 5 pasan a la siguiente fase.^{28, 29}

Fase II.

Los estudios de esta fase son aleatorizados y tiene como propósito valorar la eficacia del fármaco nuevo en la enfermedad para el cual es diseñado. Este estudio se lleva a cabo en pacientes que tienen la enfermedad, son entre 100 y 500 voluntarios.²⁹

El objetivo de esta fase es establecer la eficacia de fármaco a través de la relación dosis-respuesta, definir la dosis mínima efectiva, la dosis máxima tolerada y determinar los efectos adversos. Los ensayos son controlados con placebos o con el medicamento comparador de referencia. Cuando no es ético usar placebo; son randomizados y doble ciego. Esta fase transcurre en 2 a 5 años.^{28,29}

Fase III.

En esta fase, los ensayos clínicos controlados son conducidos por investigadores calificados que controlan una gran población de pacientes, con el propósito de obtener datos que sustenten la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco con respecto a un fármaco de referencia.²⁹

Más de 150 clínicos pueden participar y supervisar a más de 1,000 a 5,000 pacientes, por esta razón los ensayos que se diseñan tratan de disminuir los errores ocasionados por el sesgo de ambos.^{28, 29}

En consecuencia se diseñan estudios doble ciego y cruzado. Estos estudios son difíciles de organizar y extremadamente costosos, esta fase transcurre de 2 a 5 años. Algunas reacciones adversas pueden observarse por primera vez en esta fase. El proceso completo de los ensayos clínicos se realiza apegado a guías internacionales publicadas por la Conferencia Internacional de Armonización por sus siglas en inglés (ICH) International Conference on Harmonization, en las cuales se logra un acuerdo sobre una buena práctica clínica.²⁸

Estas guías contienen una mezcla de políticas, principios y procedimientos con calidad ética y científica internacional, para diseñar, dirigir, registrar e informar a cerca de estudios clínicos. Su cumplimiento en los estudios de investigación clínica asegura que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registros de información, la documentación y el análisis estadístico están bien soportados. Por esta razón las agencias regulatorias las toman como guías para normar y regular los estudios clínicos.²⁹

Las guías de las buenas prácticas clínicas mantienen las normas unificadas entre la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras.^{28,29}

Cuando el patrocinador está convencido de que los datos obtenidos justifican aprobar el fármaco como eficaz y seguro para el uso propuesto, solicita una aplicación de un nuevo fármaco en Estados Unidos; es la FDA quien aprueba y otorga la aplicación NDA (por sus siglas en inglés New Drug Application).²⁸

El expediente para la aplicación NDA contiene una extensa y detallada compilación de datos pre-clínicos y clínicos que han sido colectados desde el descubrimiento del nuevo fármaco.^{28, 29}

Fase IV.

La responsabilidad del patrocinador y de las agencias regulatorias sobre el medicamento aprobado, no termina con la comercialización y venta del producto, sino que continúa durante todo el periodo de su uso clínico.²⁹

Esta fase comúnmente aplica a todos los aspectos de investigación que son posteriores al otorgamiento de la aplicación NDA, y a la disponibilidad del nuevo fármaco para su extenso uso clínico en población abierta. El patrocinador debe presentar un informe a las agencias

regulatorias cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses en el segundo año y posteriormente cada año, sobre los estudios clínicos realizados con el nuevo medicamento.²⁸

Toda la información recopilada debe ser transmitida a la Secretaría de Salud en caso de la ciudad de México a través de COFEPRIS para asegurar que los nuevos medicamentos son eficaces y seguros durante su uso cotidiano.^{28,29}

Tiempo y costo de los estudios clínicos.

El tiempo que transcurre entre la presentación de una solicitud de patente, y la aprobación para la venta de un nuevo medicamento, puede ser de 12 a 15 años y el costo asciende de 500 a 1,000 millones de dólares. El factor tiempo es fundamental debido a que la patente del fármaco en la mayor parte de los países tiene una vigencia de 20 años, durante los cuales la compañía farmacéutica tiene los derechos sobre la venta del medicamento.^{28, 29}

Cuando la patente expira otras compañías farmacéuticas manufacturan el fármaco y lo venden como producto genérico sin pagar regalías al propietario original. Uno de los requerimientos solicitados para que las agencias regulatorias aprueben la venta de estos productos, es la realización de pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia. En México a este tipo de fármacos se les otorga la aplicación de genéricos intercambiables y en los Estados Unidos la FDA otorga la aplicación ANDA (Abbreviated New Drug Application) a los genéricos que cumplen con los requerimientos.^{28,29} **Figura 1.**

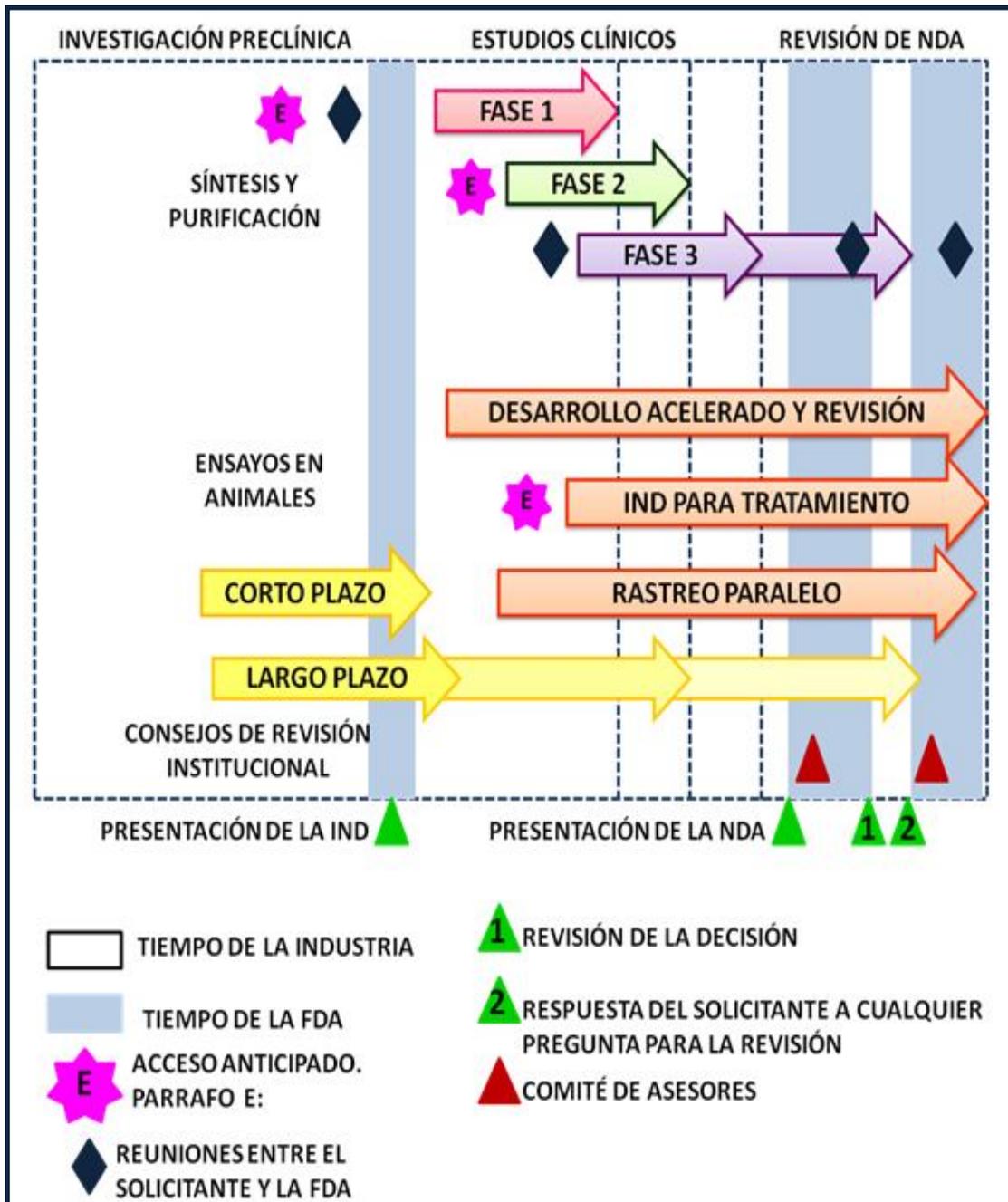


Figura 1. Etapas que pasa un fármaco nuevo durante su desarrollo.^{28, 29}

4.2 Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular es una serie de vasos sanguíneos llenos de sangre y conectados al corazón. La presión generada en el corazón impulsa continuamente la sangre a través del sistema. La sangre recoge oxígeno en los pulmones y nutrientes en el intestino, luego entrega estas sustancias a las células del cuerpo mientras simultáneamente recoge los desechos celulares para su excreción.^{14, 20, 33} **Figura 2.**

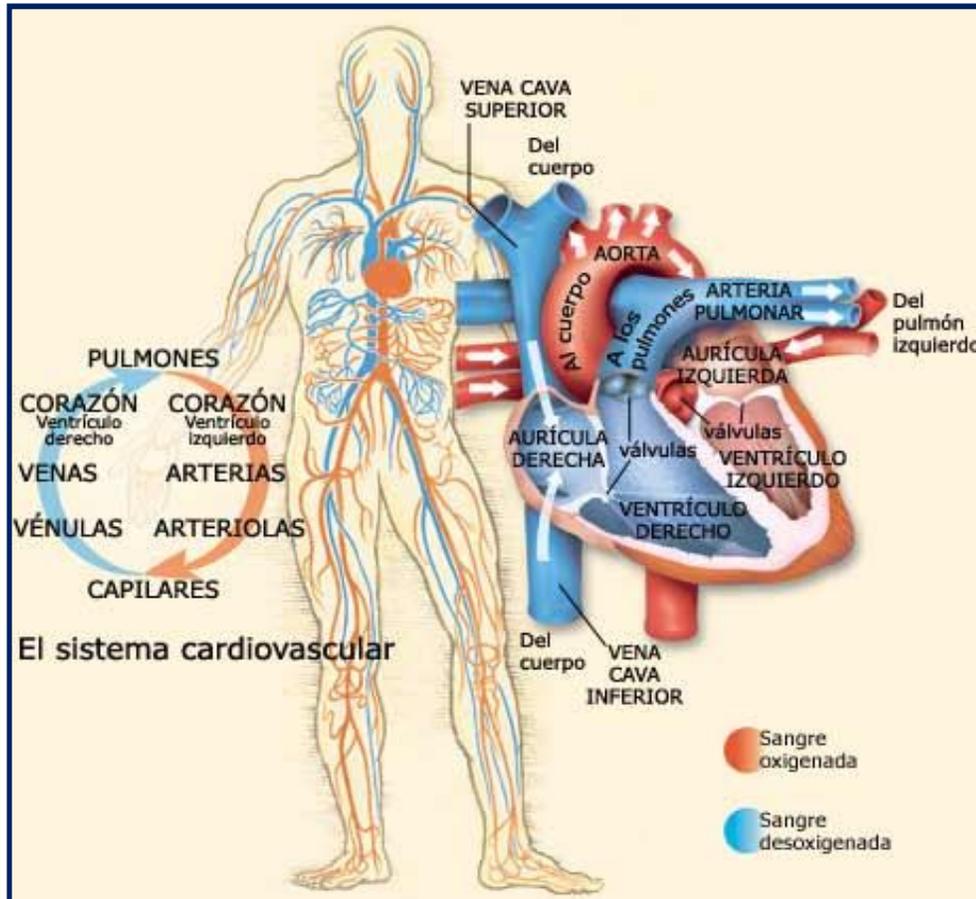


Figura 2. El sistema cardiovascular se compone esencialmente del corazón y vasos sanguíneos.⁶⁶

El sistema cardiovascular está conformado por los siguientes órganos:

- ◆ Corazón
- ◆ Vasos sanguíneos: arterias, venas y capilares. **Figura 3.**
- ◆ Vasos linfáticos

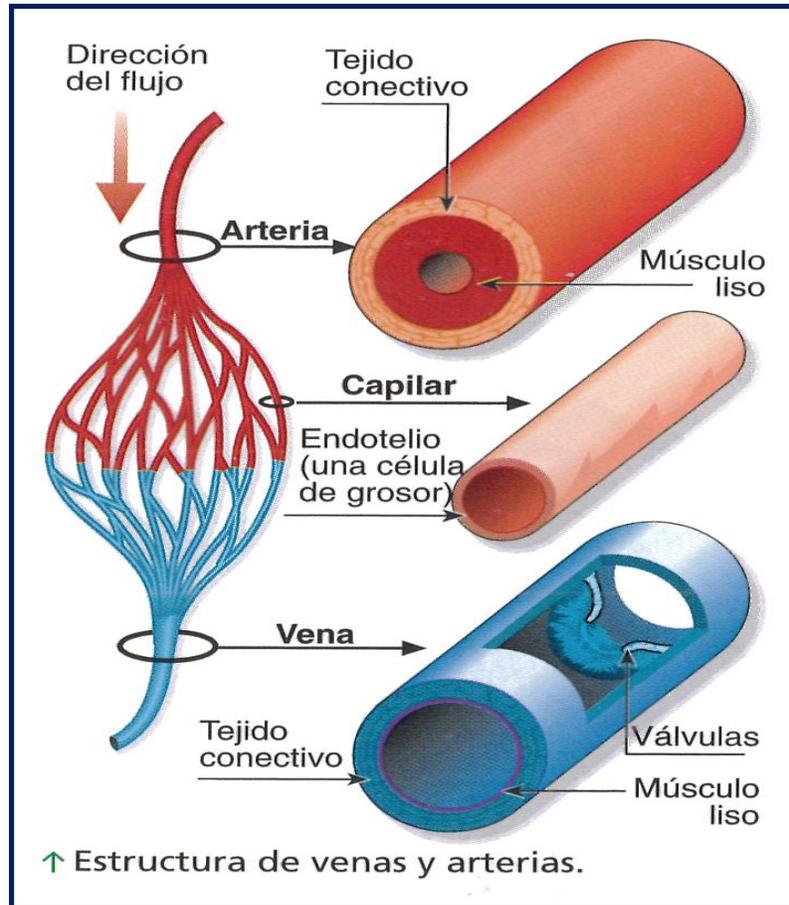


Figura 3. Diferencia entre una vena y una arteria.

4.2.1 Funciones del sistema cardiovascular

La función principal de este sistema cardiovascular es transportar la sangre así como la linfa, entre el corazón, los distintos tejidos del organismo y los órganos linfáticos. En este sistema, cada componente tiene una función especial: el **corazón**, bombea la sangre a través de todo el organismo con una presión adecuada, para que los vasos sanguíneos la transporten a todos los tejidos de cada parte del cuerpo. Las **arterias** son los vasos que llevan la sangre desde el corazón hasta los capilares. La morfología particular de su pared les permite conservar la presión necesaria para que la sangre llegue a todos los extremos de este aparato. Las arterias más pequeñas se denominan **arteriolas**.^{33,34}

Estas conducen la sangre hasta las redes capilares y regulan la cantidad de sangre que ingresa en las mismas. En los **capilares sanguíneos** ocurre un intercambio bidireccional entre la sangre y los demás tejidos: un **filtrado sanguíneo** que lleva oxígeno (O₂) y metabolitos principalmente atraviesa la pared capilar mientras que en los tejidos, estas moléculas son intercambiadas por dióxido de carbono (CO₂) y productos de desecho.³⁴

La mayor parte del líquido vuelve al sistema vascular por el extremo distal (el más alejado del corazón) de los capilares sanguíneos, pero una menor proporción se introduce en los **capilares linfáticos** en forma de linfa y retorna finalmente a la sangre a través del sistema de **vasos linfáticos**.^{33,37}

Los capilares sanguíneos continúan como **vénulas** y cuando alcanzan un tamaño mayor, se denominan **venas**, las cuales cierran el circuito, permitiendo el retorno de la sangre hacia el corazón.^{34,37} **Figura 4.**

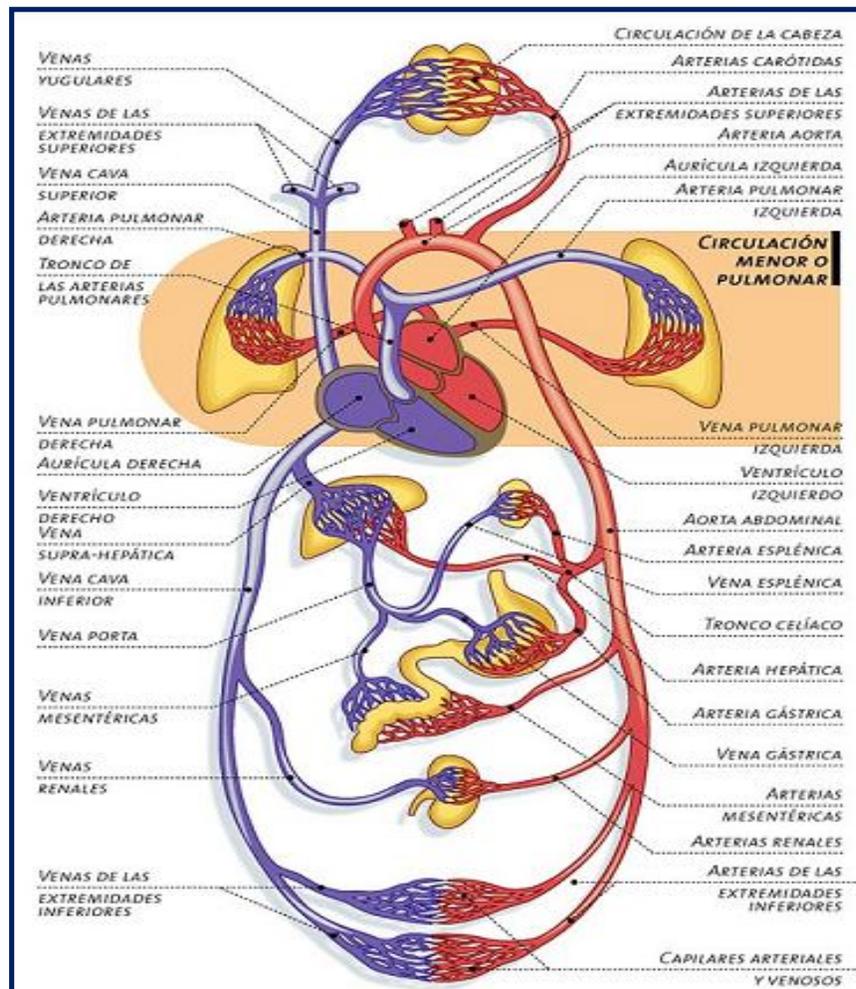


Figura 4. En esta imagen se aprecia dos tipos de circuito: el **circuito pulmonar** (circuito menor) y el **circuito sistémico** (circuito mayor). El primero de ellos recoge la sangre repleta de desechos y la transporta hasta los pulmones para ser reciclada. La circulación mayor por su parte, conduce la sangre limpia y oxigenada a todos los órganos de nuestro cuerpo.^{34, 68}

4.2.2 Anatomía y fisiología del corazón.

El corazón es un órgano muscular, del tamaño aproximado de un puño, que se ubica en el centro de la cavidad torácica. El vértice o punta del corazón está orientado hacia abajo y hacia la izquierda del cuerpo, mientras que la base, yace detrás del esternón. El corazón puede ser considerado como un cono invertido, con el vértice hacia abajo y la base hacia arriba. Dentro de la cavidad torácica, el corazón se ubica sobre el lado ventral, entre los dos pulmones, con su vértice apoyado en el diafragma.²⁵ **Figura 5.**

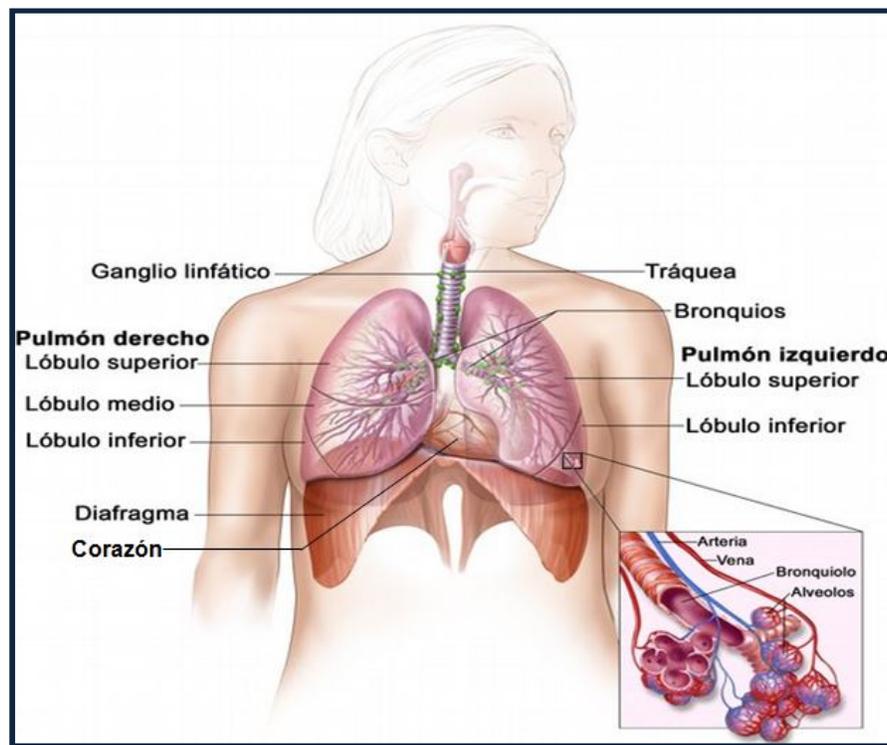


Figura 5. Ubicación del corazón.⁶⁹

El corazón está rodeado por un saco membranoso llamado el **pericardio** (*peri*, alrededor; *kardia*, corazón). Una capa delgada de líquido pericardio claro en el interior del pericardio lubrica la superficie externa del corazón cuando late dentro del saco.^{24, 25}

La inflamación del pericardio (*pericarditis*) puede reducir esta lubricación hasta el punto en que el corazón frota contra el pericardio, lo que crea un sonido conocido como frote pericárdico. El músculo principal del corazón es el **miocardio** (*myo*, músculo; *kardia*, corazón), cubierto por capas externa e interna delgadas de epitelio y tejido conectivo. Visto desde abajo la masa del corazón está compuesta por las paredes musculares gruesas de los ventrículos, las dos cámaras inferiores. Las, paredes delgadas, se ubican por encima de los ventrículos.²⁵

Los vasos sanguíneos mayores emergen de la base del corazón. La **aorta** y el tronco de la arteria pulmonar (**tronco pulmonar o arteria pulmonar principal**) dirigen la sangre desde el corazón hacia los tejidos y los pulmones. Las **venas cavas** y las **venas pulmonares** retornan la sangre hacia el corazón.²⁵

En un corte transversal del corazón observamos el lado izquierdo y derecho, están separados por el **tabique interventricular**, de modo que la sangre que está en uno de los lados no se mezcla con la sangre del otro lado. El flujo sanguíneo en el corazón del lado izquierdo está separado del flujo del lado derecho del corazón, los dos lados se contraen de forma coordinada. Primero se contraen juntas las **aurículas**, luego se contraen juntos los **ventrículos**.^{24, 25}

La sangre fluye desde las venas hacia las aurículas y desde allí a través de las válvulas unidireccionales a los ventrículos, las cámaras de bombeado. La sangre abandona el corazón a través del **tronco pulmonar** desde el ventrículo derecho y a través de la aorta desde el ventrículo izquierdo. Un segundo conjunto de válvulas bloquea la salida de los ventrículos de modo que la sangre no pueda fluir hacia atrás en el corazón una vez que haya sido eyectada. La sangre entra en cada ventrículo por la parte superior de la cámara pero también sale por la parte superior. Los ventrículos deben contraerse desde abajo hacia arriba para que la sangre sea impulsada por la parte superior.²⁵

Cuatro anillos de tejido conectivo fibroso rodean las cuatro válvulas cardíacas. Estos anillos son tanto el origen como la inserción del músculo cardíaco, lo que hace que el vértice y la base del corazón tire juntos, cuando los ventrículos se contraen. Además el tejido conectivo fibroso actúa como aislante eléctrico, bloqueando la mayor parte de la transmisión de las señales eléctricas entre las aurículas y los ventrículos. Esta disposición asegura que las señales eléctricas puedan dirigirse a través de un sistema de conducción especializado hacia el vértice del corazón para que la contracción se efectúe desde la base hacia el vértice.^{24, 25}

Dos conjuntos de válvulas cardíacas aseguran el flujo unidireccional: un conjunto (las válvulas **atrioventriculares** o **auriculoventriculares**) entre las aurículas y los ventrículos, y otro conjunto (las **válvulas semilunares**, de nominadas así por su forma de media luna) entre los ventrículos y las arterias. La abertura entre cada aurícula y su ventrículo está protegida por una **válvula auriculoventricular** (AV). La válvula AV está formada por finas membranas unidas en la base a un anillo de tejido conectivo.²⁵

Las membranas o valvas están ligeramente engrosadas en el borde y se insertan sobre el lado ventricular a través de tendones colagenosos, las **cuerdas tendinosas**. La mayoría de las cuerdas se fijan a los bordes de las valvas. Los extremos opuestos de las cuerdas se insertan en extensiones del músculo ventricular similares a montículos, conocidos como los **músculos papilares** (*papilla*, pezón). Estos músculos proporcionan estabilidad a las cuerdas, las valvas se mueven pasivamente cuando la sangre que fluye las empuja. Cuando el ventrículo se contrae, la sangre empuja contra la cara inferior de su válvula AV y la fuerza hacia arriba, a la posición de cierre. Las cuerdas tendinosas impiden que la válvula sea empujada hacia atrás dentro de la aurícula.²⁵

Las dos válvulas AV son diferentes. La válvula que separa la aurícula derecha y el ventrículo derecho tiene tres valvas y se llama **válvula tricúspide** (*cuspidis*, punta). La válvula entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo tiene sólo dos valvas y se llama válvula bicúspide. La bicúspide también se denomina **válvula mitral** debido a su semejanza con el gorro llamado mitra que usan los papas.^{24, 25} **Figura 6.**

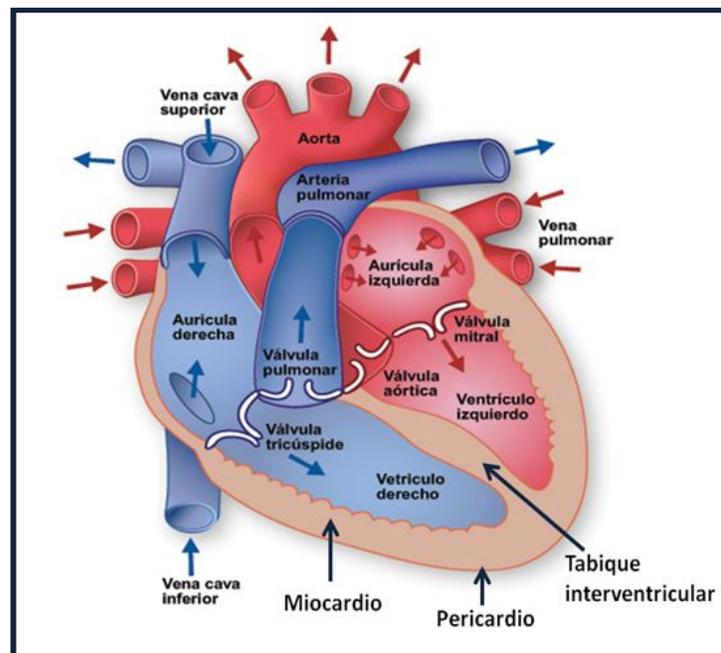


Figura 6. Anatomía del corazón.⁷⁰

Las válvulas semilunares separan los ventrículos de las arterias principales. La válvula aórtica está entre el ventrículo izquierdo y la aorta, la válvula pulmonar se ubica entre el ventrículo derecho y el tronco pulmonar. Ambos conjuntos de válvulas semilunares tienen tres hojuelas o valvas cupuliformes que cuando se cierran, es porque la sangre intenta fluir hacia atrás.²⁵

Debido a su forma, las válvulas semilunares no necesitan tendones conectivos como los de las válvulas AV. La mayor parte del corazón está compuesta por células de músculo cardíaco o miocardio. La mayor parte del músculo cardíaco es contráctil, pero alrededor del 1% de las células miocárdicas están especializadas en generar potenciales de acción espontáneamente. Estas células tienen la propiedad de contraerse sin ninguna señal externa. La señal para la contracción miocárdica no proviene del sistema nervioso sino de **células autorritmicas**, también denominadas **marcapasos** porque regulan el latido del ritmo cardíaco. Las células autorritmicas son más pequeñas que las células contráctiles y contienen pocas fibras contráctiles.²⁵

Las células contráctiles son músculo estriado típico con fibras contráctiles organizadas en sarcomeros.^{24, 25}

1. Las fibras del músculo cardíaco son mucho más pequeñas que las del músculo esquelético y suelen tener un núcleo por fibra.²⁵
2. Las células del músculo cardíaco se ramifican y se unen con células vecinas extremo con extremo creando una red compleja. Las uniones celulares son conocidas como: discos intercalares. Los discos intercalares tienen dos componentes: los desosomas y las uniones en hendidura. Los desosomas son conexiones fuertes que unen entre sí las células adyacentes, que permiten que la fuerza creada en una célula se transfiera a la célula adyacente.²⁵
3. Las uniones en hendidura en los discos intercalares conectan eléctricamente las células del músculo cardíaco entre sí.²⁵

Así se puede propagar las ondas de despolarización rápidamente de una célula a otra, lo que permite que todas las células del músculo cardíaco se contraigan casi simultáneamente.²⁵

4. Los túbulos T de las células miocárdicas son más grandes que los del músculo esquelético.²⁵
5. El retículo sarcoplásmico miocárdico es más pequeño que el del músculo esquelético, refleja que el músculo cardíaco depende en parte de Ca^{2+} extracelular para iniciar la contracción.²⁵
6. Las mitocondrias ocupan alrededor de un tercio de volumen celular de una fibra contráctil cardíaca, un reflejo de la alta demanda de energía de estas células.²⁵

Se ha estimado que, el músculo cardíaco consume del 70% al 80% del oxígeno entregado por la sangre, más que el doble de la cantidad extraída por otras células en el cuerpo. Durante los períodos de aumento de la actividad, el corazón utiliza casi todo el oxígeno que le llevan las arterias coronarias. Para entregar más oxígeno al músculo cardíaco en momentos de esfuerzo es aumentando el flujo sanguíneo.²⁵

En el músculo cardíaco, el potencial de acción se origina espontáneamente en las células marcapasos del corazón y se propaga por las células contráctiles a través de uniones en hendidura.²⁵

El potencial de acción que entra en la célula contráctil se mueve por el sarcolema y los túbulos T, donde abre los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje en la membrana celular. El Ca^{2+} entra en la célula y abre los *canales-receptores de rianodina (R y R)* en el retículo sarcoplásmico. Los receptores de rianodina son canales de Ca^{2+} inducida por calcio. El calcio almacenado fluye fuera del retículo sarcoplásmico y en el citosol, y crea una chispa de Ca^{2+} .^{24,}

25

El calcio liberado del retículo sarcoplásmico proporciona alrededor del 90% del Ca^{2+} necesario para la contracción muscular. El calcio difunde a través del citosol hasta los elementos contráctiles donde los iones se unen a la troponina e inician el ciclo de formación y movimiento de los puentes cruzados. A medida que disminuyen las concentraciones citoplasmáticas de Ca^{2+} , el Ca^{2+} se separa de la troponina, la miosina libera actina y los filamentos contráctiles se deslizan hacia atrás hasta su posición de relajación. En el músculo cardíaco el Ca^{2+} también es eliminado de la célula en intercambio por Na^+ a través de una proteína contra transportadora bidireccional de $\text{Na}^+ - \text{Ca}^+$. Cada ión Ca^{2+} se mueve hacia afuera de la célula contra un gradiente electroquímico y es intercambiado por 3 Na^+ que entran en la célula a favor de su gradiente electroquímico. El sodio que entra en la célula durante esta transferencia es eliminado por una $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$.²⁵

Las células miocárdicas individuales deben despolarizarse y contraerse de forma coordinada para que el corazón cree la fuerza suficiente para hacer circular la sangre. La comunicación eléctrica en el corazón comienza con un potencial de acción en una célula autorrítica. La despolarización se propaga rápidamente hasta las células adyacentes a través de las uniones en hendidura en los discos intercalares. La onda de despolarización es seguida por una onda de contracción que atraviesa las aurículas y luego pasa a los ventrículos. La despolarización comienza en el nodo **sinoatrial o sinoauricular (nodo SA)**, las células autorríticas de la aurícula derecha que son el marcapasos principal del corazón.^{24, 25}

Una **vía intermodal** ramificada conecta el nodo SA con el **nodo atrioventricular o auriculoventricular (nodo AV)**, un grupo de células autorríticas en el suelo de la aurícula derecha. Desde el nodo AV, la despolarización se propaga por las **fibras de Purkinje** en el **haz atrioventricular o auriculoventricular (haz AV)** en el tabique entre los ventrículos. (Las células de purkinje son células conductoras especializadas que transmiten señales eléctricas

con mucha velocidad). Un poco más abajo en el tabique, las fibras del haz AV se dividen en las **ramas fasciculares** izquierda y derecha. Las fibras de las ramas fasciculares del haz continúan hacia abajo hasta el vértice del corazón, donde se dividen en fibras de Purkinje más pequeñas que se ramifican hacia los lados entre las células contráctiles.²⁵ **Figura 7.**

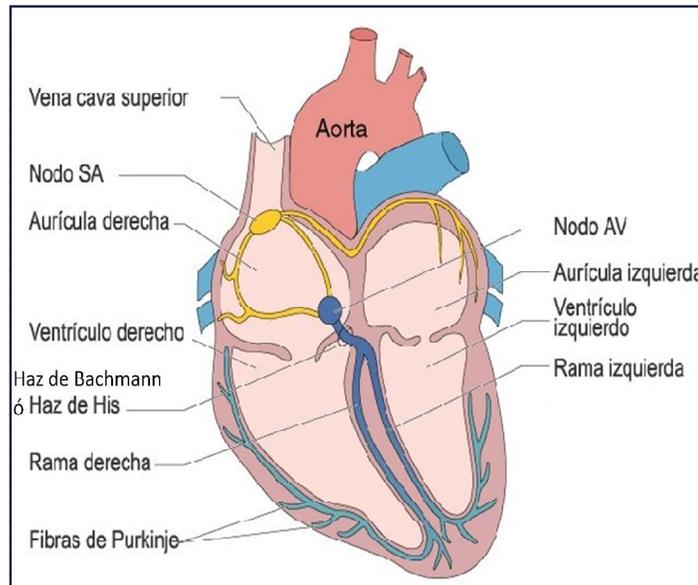


Figura 7. Estructura general del corazón y ubicación del sistema de conducción.⁷¹

La señal eléctrica para la contracción comienza cuando el nodo sinoatrial dispara un potencial de acción y la despolarización se propaga hasta las células adyacentes a través de las uniones en hendidura. La conducción eléctrica es rápida a través de las vías de conducción intermodal pero más lenta a través de las células contráctiles de las aurículas. A medida que los potenciales de acción se propagan a través de las aurículas, encuentran el esqueleto fibroso del corazón en la unión de las aurículas y los ventrículos. Esta barrera impide la transferencia de las señales eléctricas desde las aurículas hacia los ventrículos. En consecuencia, el nodo AV es la única vía a través del cual los potenciales de acción pueden alcanzar las fibras contráctiles de los ventrículos. La señal eléctrica pasa del nodo AV a través del haz AV y las ramas del haz hacia el vértice del corazón. Las células de Purkinje transmiten impulsos, con velocidades de hasta 4 m/s, de modo que todas las células contráctiles del vértice se contraen casi simultáneamente.²⁵

4.3 Sistema circulatorio

El corazón y el aparato circulatorio también llamado como (aparato cardiovascular) trabajan en estrecha cooperación con otros aparatos y sistemas. Proporciona oxígeno y nutrientes a nuestro organismo, trabajando con el aparato respiratorio. Al mismo tiempo, el sistema circulatorio ayuda a transportar desechos y bióxido de carbono fuera del organismo. Este sistema está compuesto por el corazón, una serie de distribuidores y colectores que son los vasos sanguíneos, que incluyen arterias, venas y capilares que son conductos musculares elásticos que distribuyen y recogen la sangre de todos los rincones del cuerpo así como también un extenso sistema de finos vasos que permite el rápido intercambio de sustancias entre los tejidos y los conductores vasculares. La sangre describe dos circuitos complementarios. En la **circulación pulmonar** o **circulación menor** la sangre va del corazón a los pulmones, donde se oxigena y descarga el dióxido de carbono. En la **circulación general** o **mayor**, también conocida como **circulación sistémica**, la sangre circula en todo el cuerpo antes de regresar al corazón.²⁰ **Figura 8.**

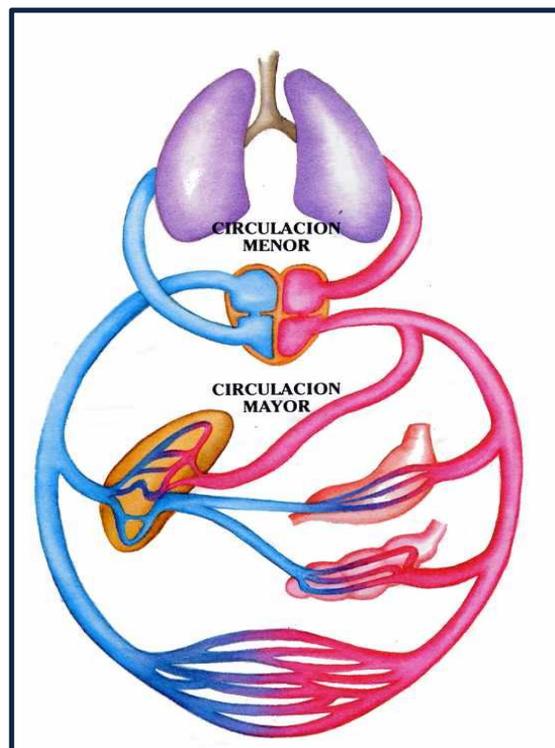


Figura 8. Circulación sanguínea.⁷²

Las arterias.

Las **arterias** son conductos elásticos que parten del corazón (de los ventrículos) y llevan sangre a todo el cuerpo. ³⁷ **Figura 11 (a).**

Estructuralmente presentan 3 capas:

- ◆ Una capa externa, de tejido conjuntivo (túnica adventicia).
- ◆ Una capa media formada por fibras musculares lisas y abundantes fibras elásticas (túnica media).
- ◆ Una capa interna o endotelio formado por una sola capa de células, continuación del endocardio del corazón (túnica íntima). ³⁷ **Figura 9.**

Las arterias o vasos de resistencia se clasifican en tres tipos:

- ◆ Arterias elásticas o grandes
- ◆ Arterias musculares o medianas
- ◆ Arterias pequeñas y arteriolas

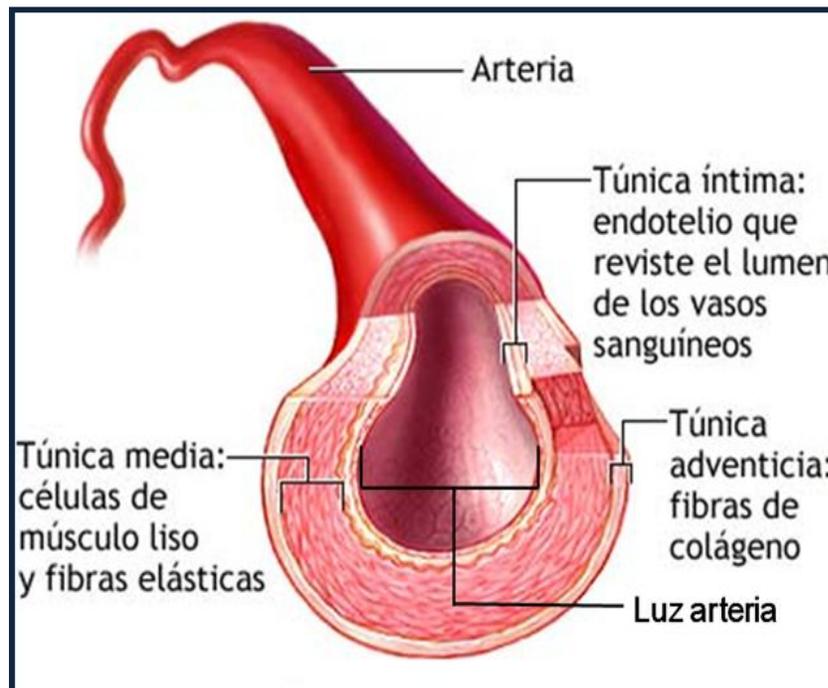


Figura 9. Corte transversal de una arteria.⁷³

Arterias elásticas.

Estas arterias transportan grandes caudales de sangre y a su vez, soportan cambios cíclicos en el volumen de sangre que transportan. Los vasos más representativos son la arteria aorta, la pulmonar y sus ramas principales. El **ciclo cardíaco** se relaciona con la función cardíaca. El mismo comprende una fase de contracción o **sístole** y una fase de relajación denominada **diástole**.³⁷

En la sístole el corazón expulsa un volumen determinado de sangre desde los ventrículos izquierdo y derecho hacia las arterias aorta y pulmonar. Al ingresar la sangre en estos vasos elásticos, sus paredes se distienden a expensas de las láminas elásticas presentes en la túnica media, pero a la vez, limitada por las fibras colágenas de su túnica adventicia. En la diástole, el corazón no genera presión, por lo que el retroceso elástico de la pared arterial distendida mantiene la tensión arterial y el flujo sanguíneo intravascular. Si bien la sangre podría circular tanto hacia distal como hacia proximal (acercándose al corazón), el flujo retrógrado hacia el corazón no ocurre porque en ése momento se cierran las válvulas aórtica y pulmonar.³⁷

En este tipo de arterias, abundan las láminas elásticas en la capa media, por lo que existe una serie de bandas onduladas acidófilas interpuestas entre los haces de fibras musculares lisas que se disponen concéntricamente, desde la membrana elástica interna hasta la membrana elástica externa. Entre las láminas elásticas se encuentran varias fenestraciones, las cuales facilitan la difusión de sustancias dentro de la pared arterial. Por su parte, las fibras musculares lisas de la capa media sintetizan el colágeno, la elastina y las demás moléculas de la matriz extracelular.³⁷

La túnica adventicia de este tipo de arterias es delgada, con presencia de fibras colágenas y elásticas no formando láminas sino como una red fibrilar laxa. Esta capa evita la distensión excesiva de las arterias elásticas durante la sístole. Los pequeños vasos sanguíneos presentes en la adventicia penetran parcialmente la túnica media aportando nutrición a la porción externa de la pared vascular, mientras que la porción interna se nutre desde la luz del vaso.³⁷

Arterias musculares

Estas arterias son de mediano calibre, también se les conoce como arterias de distribución. Son las axilares, humerales, radiales, intercostales, esplénica, mesentéricas, femorales, poplíteas y tibiales. La capa túnica media de este tipo de arteria contiene más músculo liso y menos fibras elásticas.³⁷

Pueden lograr mayor vasoconstricción y mayor vasodilatación para ajustar la velocidad del flujo sanguíneo de manera que se adapte a las necesidades de la estructura irrigada. Las paredes de las arterias musculares son relativamente gruesas, debido a la cantidad de músculo liso que poseen.³⁷

Arterias pequeñas y arteriolas.

Una **arteria** pequeña tiene hasta alrededor de 8 capas de células musculares lisas en su capa media, mientras que una arteriola no supera las 3 capas. La membrana elástica interna es delgada en las arterias pequeñas y puede no existir en las arteriolas. La capa de adventicia es muy delgada y suele confundirse con el tejido laxo vecino.³⁷ **Figura 11(b).**

La función principal de las **arteriolas** es controlar el flujo hacia el lecho capilar, regulando la contracción del músculo liso de su capa media para reducir o bloquear la entrada de sangre a los capilares. El leve engrosamiento del músculo liso en el origen de un lecho capilar que está en conexión con una arteriola, recibe el nombre de **esfínter precapilar**.³⁷

La capacidad de contracción y de relajación de una arteriola es notoria, por lo que el aumento ó disminución de la resistencia vascular ejercen un efecto directo sobre el flujo sanguíneo y la tensión arterial sistémica, regulación que permite dirigir la sangre hacia el sitio donde más se necesite. Por ejemplo, durante el ejercicio físico intenso, aumenta el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético por dilatación de las arteriolas, mientras que se reduce el flujo hacia los intestinos por contracción arteriolar.³⁷

Capilares

Los **capilares** se componen de una simple capa de células endoteliales y su membrana basal. Forman redes vasculares sanguíneas que permiten que líquidos con gases, metabolitos y productos de desecho atraviesen sus finas paredes.³⁷ **Figura 11 (c).**

Los capilares tienen una luz tan estrecha que solo puede circular un eritrocito por vez; inclusive, estos a veces tienen que plegarse para poder atravesarlos. Esta cuestión de espacios reducidos, facilita la difusión de los gases y los nutrientes entre el capilar y el tejido extravascular.³⁷

Los capilares se clasifican en:

- ◆ **Capilares continuos:** tanto en el endotelio como la membrana basal son continuos, con las células endoteliales conectadas por uniones ocluyentes. Por debajo de la membrana plasmática se observa abundantes **vesículas pinocíticas**, las cuales participan en el transporte de materiales entre la luz y el tejido conectivo, y viceversa. Estos capilares son típicos del músculo, los pulmones y el sistema nervioso central. En algunos capilares continuos y vénulas postcapilares puede haber **pericitos** asociados al endotelio, células que rodean al capilar con sus prolongaciones citoplasmáticas ramificadas. Los pericitos envuelven al capilar por fuera de la membrana basal y a su vez, son envueltos por una membrana basal continua con la del endotelio.³⁷ **Figura 10 (a).**
- ◆ **Capilares fenestrados:** Se caracterizan por tener fenestraciones o poros de 80 a 100 nm de diámetro que proveen canales a través de la pared capilar. La membrana basal es continua. Estos capilares son típicos de las glándulas endócrinas y de los sitios de absorción de líquidos y metabolitos, como la vesícula biliar y el tubo digestivo.³⁷ **Figura 10 (b)**
- ◆ **Capilares sinusoides o discontinuos:** Estos capilares son de un diámetro mayor al resto y de una forma más irregular, dada por las células que los rodean.³⁷ **Figura 10 (c).**

Presentan grandes espacios, la membrana basal puede faltar parcialmente permitiendo la extravasación de sustancias. Estos capilares son característicos del hígado, bazo y médula ósea. Aunque los capilares propiamente dichos no presentan músculo liso en sus paredes, en su sitio de origen hay un esfínter muscular liso llamado **esfínter precapilar**, los cuales controlan la cantidad de sangre que pasa por el lecho capilar.³⁷

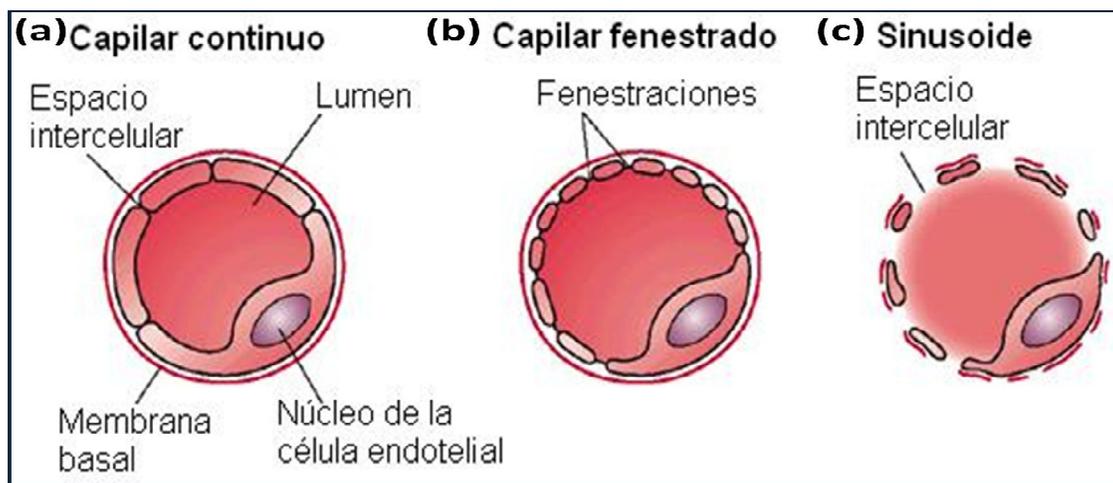


Figura 10. Clasificación de capilares.⁷⁴

Anastomosis arteriovenosas

Las anastomosis arteriovenosas (AAV) permiten sortear la circulación a través de los capilares y así, pasar directamente del lecho arterial al venoso. La arteriola de las AAV tiene una capa muscular lisa relativamente gruesa, está encerrada en una cápsula de tejido conectivo y posee una rica inervación. La contracción del músculo liso arteriolar en una AAV envía sangre a un lecho capilar, mientras que la relajación del músculo liso envía la sangre hacia una vénula, saltando el lecho capilar. De esta manera, las AAV intervienen en la termorregulación a la altura de la superficie corporal: el cierre de una AAV en la piel hace que la sangre circule a través del lecho capilar, lo cual aumenta la pérdida de calor. La apertura de una AAV en la piel, reduce el flujo sanguíneo a los capilares cutáneos, con lo que se conserva el calor corporal. En el camino entre una arteriola y una vénula, existe una vía preferencial, por la cual la sangre circula directamente a través de los capilares. Al inicio de esta vía preferencial se halla un segmento denominado **metarteriola**.³⁷

Venas. Los vasos venosos o vasos de capacitancia, presentan las mismas tunicas que las arterias, aunque en las venas, estas no están tan bien definidas como en las arterias.³⁷ **Figura 11 (d).**

Según su tamaño, las venas se clasifican en:

- ◆ Venas pequeñas o vénulas, subclasificadas a su vez en vénulas poscapilares y vénulas musculares
- ◆ Venas medianas
- ◆ Venas grandes

En general, las venas de mediano y gran calibre transcurren junto con las arterias de mediano y gran calibre, así como las vénulas musculares acompañan las arteriolas, lo cual facilita su identificación en los preparados anatómicos y en los cortes histológicos. Si se comparan arterias y venas de un mismo paquete arteriovenoso, el diámetro externo es similar, mientras que el diámetro de la luz de la vena es superior al de la luz de la arteria, a expensas de un menor grosor de la pared venosa.³⁷

Vénulas. Las vénulas son pequeños vasos sanguíneos que llevan sangre procedente de los plexos capilares y se anastomosan para formar venas. ³⁷ **Figura 11 (e)**

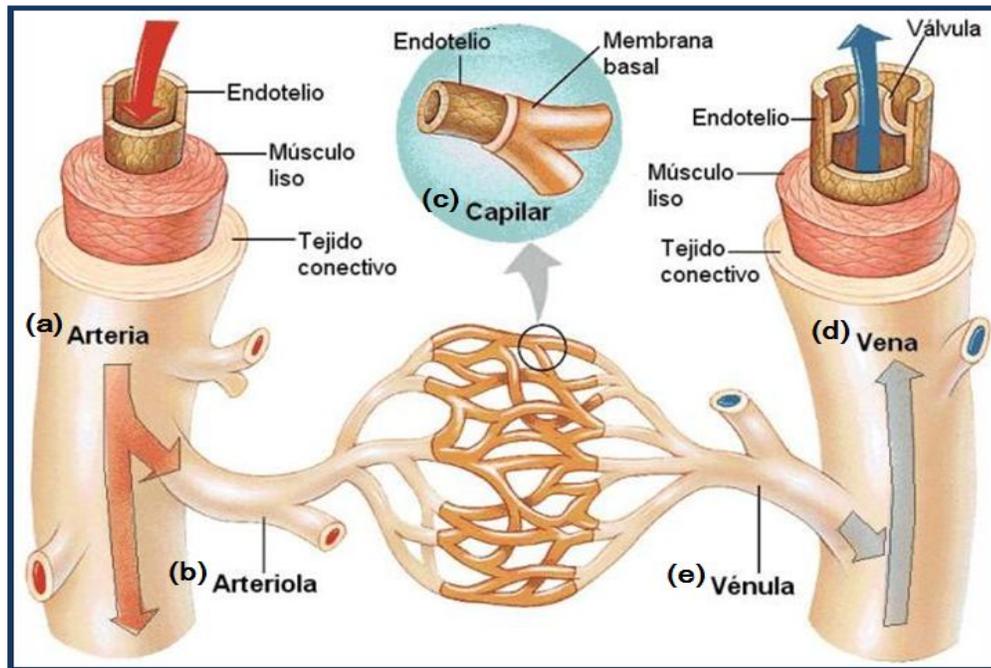


Figura 11. (a) Arteria, (b) Arteriola, (c) Capilar, (d) Vena y (e) Vénula.⁷⁵

Las vénulas se clasifican en:

Las **vénulas poscapilares** reciben la sangre directamente desde los capilares. Poseen un endotelio, acompañado de su membrana basal y pericitos.³⁷

Las **vénulas musculares** se ubican a continuación de las poscapilares, presentan una verdadera túnica muscular, muy delgada, formada por una o dos capas de músculo liso.³⁷

Venas medianas. Las venas medianas presentan válvulas para impedir el flujo retrógrado de sangre por acción de la gravedad. Las mismas están compuestas por una lámina delgada de tejido conectivo cubierta por células endoteliales. En estos vasos, la túnica adventicia es más gruesa que la túnica media.³⁷

Venas grandes. En estos vasos no se distingue la membrana elástica interna, por lo que puede dificultarse la separación entre las capas tónicas íntimas y media. La túnica media es relativamente delgada, mientras que la gruesa es la túnica adventicia, incluso puede contener células musculares lisas.³⁷

Venas atípicas. En varios sitios del organismo, hay venas con estructura atípica, como por ejemplo, los conductos venosos de la cavidad craneana llamados vasos duros. Estos son esencialmente, espacios amplios tapizados por células endoteliales.³⁷

Los **vasos linfáticos** son estructuras auxiliares de los vasos sanguíneos por las que circula un líquido llamado **linfa**.³⁷ **Figura 12 (a) y (c)**.

Los vasos linfáticos son unidireccionales ya que transportan la linfa desde los tejidos hacia la sangre. Existen vasos linfáticos de pequeño calibre que se denominan **capilares linfáticos**, que abundan en el tejido conectivo laxo subyacente al epitelio de la piel y de las membranas mucosas.³⁷ **Figura 12 (b)**.

Los capilares linfáticos comienzan como “fondos de saco ciegos” en los lechos microvasculares y convergen en vasos de calibre cada vez mayor, llamados **vasos linfáticos**, que se reúnen finalmente para formar dos conductos principales que desembocan en el torrente sanguíneo, el conducto torácico y la gran vena linfática. Los **capilares linfáticos** son es conductos revestidos por endotelio, pero a diferencia de los capilares sanguíneos, carecen de una membrana basal continua. Entre la membrana basal incompleta y las fibras de colágeno perivasculares se extienden **filamentos de anclaje**, que contribuyen a impedir el colapso de la pared linfática en los momentos en que aumenta la presión en los tejidos, como en la inflamación. La membrana basal incompleta explica su gran permeabilidad, la cual permite que ingrese a ellos un líquido rico en macromoléculas desde el espacio intercelular.³⁷

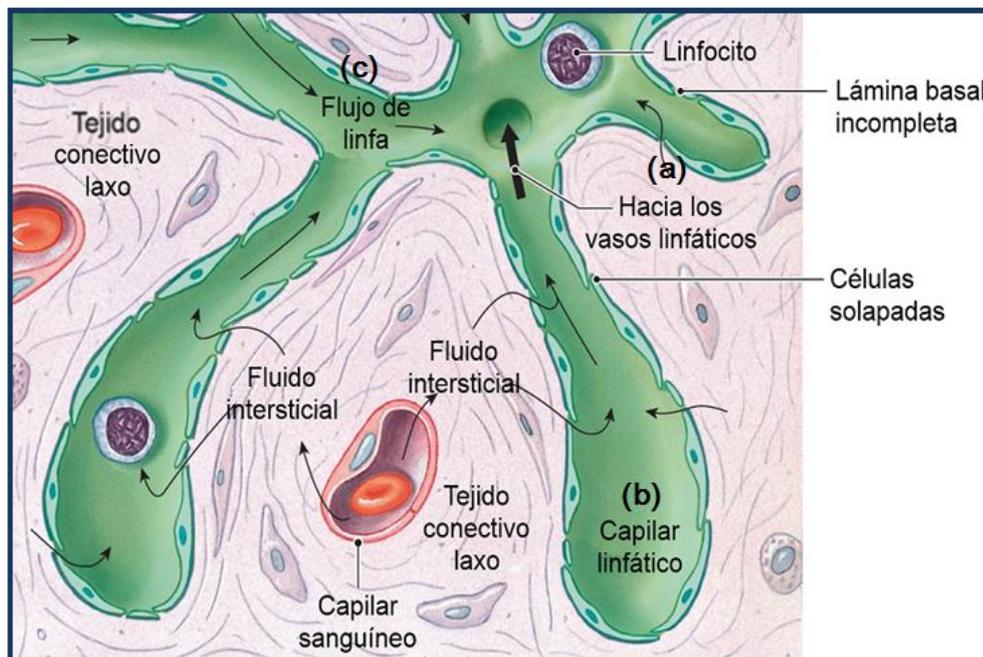


Figura 12. (a) Vaso linfático, (b) capilar linfático y (c) flujo linfático.⁷⁶

Los capilares linfáticos sirven como vía de transporte preferencial de proteínas y lípidos demasiado grandes para atravesar las fenestraciones de los capilares absortivos del intestino delgado. A medida que aumenta el calibre de los vasos linfáticos, su pared se vuelve más gruesa a expensas de un incremento del tejido conectivo y de haces de músculo liso. Los vasos linfáticos poseen **válvulas** que impiden el reflujo de la linfa, asegurando el flujo unidireccional.³⁷ **Figura 13.**

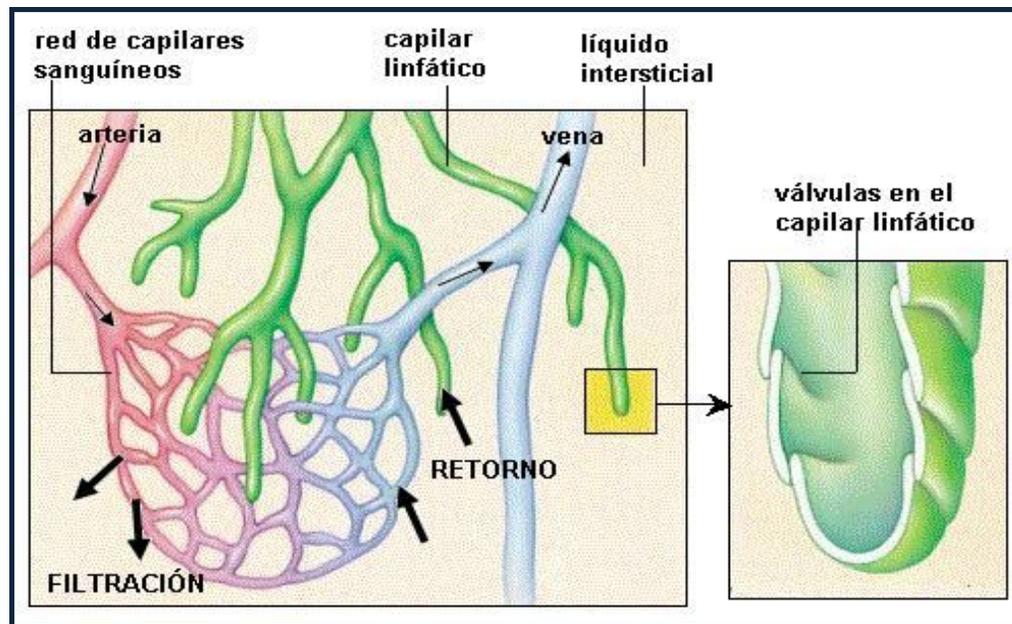


Figura 13. Estructura de un capilar linfático y sus válvulas.⁷⁷

El sistema vascular linfático, carece de una bomba central, por lo que el avance de la linfa es lento y está impulsado principalmente por la compresión de los vasos linfáticos debida a la contracción de los músculos esqueléticos que los rodean.³⁷

4.4 Presión Arterial

La **presión arterial** es la fuerza que ejerce la sangre al circular por las arterias, mientras que **tensión arterial** es la forma en que las arterias reaccionan a esta presión, lo cual logran gracias a su elasticidad de sus paredes. Su medida de la presión arterial esta expresada por unidades de mmHg.³⁷ **Figura 14.**

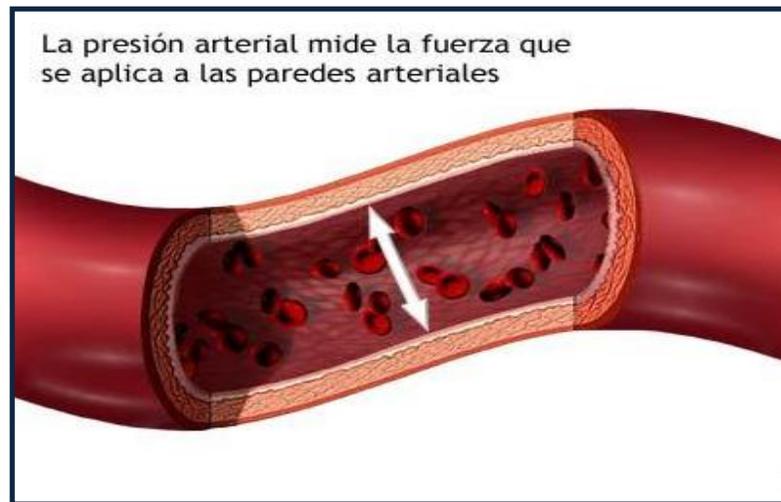


Figura 14. La presión del flujo sanguíneo que ejerce en las paredes de una arteria.⁷⁸

La **presión arterial** está relacionada con el gasto cardiaco (flujo de sangre que sale del corazón) y la resistencia periférica. El gasto cardiaco depende de la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la volemia (volumen de sangre). La presión arterial es el producto del gasto cardiaco (GC) por la resistencia periférica (RVP).^{20,23}

$$PA = GC \times RVP$$

La presión que soporta la pared de las arterias es conocida como presión arterial, es mayor cuanto más cerca este del corazón y va disminuyendo hasta que llega a los vasos pequeños, los capilares.^{20, 23}

La presión arterial está condicionada por los siguientes factores:

Dependen del volumen o del flujo sanguíneo contenido en el sistema circulatorio, de la intensidad de contracción del músculo cardiaco y de la resistencia que las arterias ejercen sobre las paredes cuando el diámetro de la luz capilar es mayor o menor.^{20, 23} **Figura 15.**

Por su parte, las resistencias periféricas están reguladas o dependen de mecanismos vasopresores y vasodilatadores de causa nerviosa, hormonal o local. La disminución del gasto cardiaco reduce la presión sanguínea si la resistencia vascular no se modifica. A medida que la sangre fluye de la aorta a las demás arterias de la circulación general, su presión cae progresivamente conforme aumenta la distancia respecto del ventrículo izquierdo.^{20, 23}

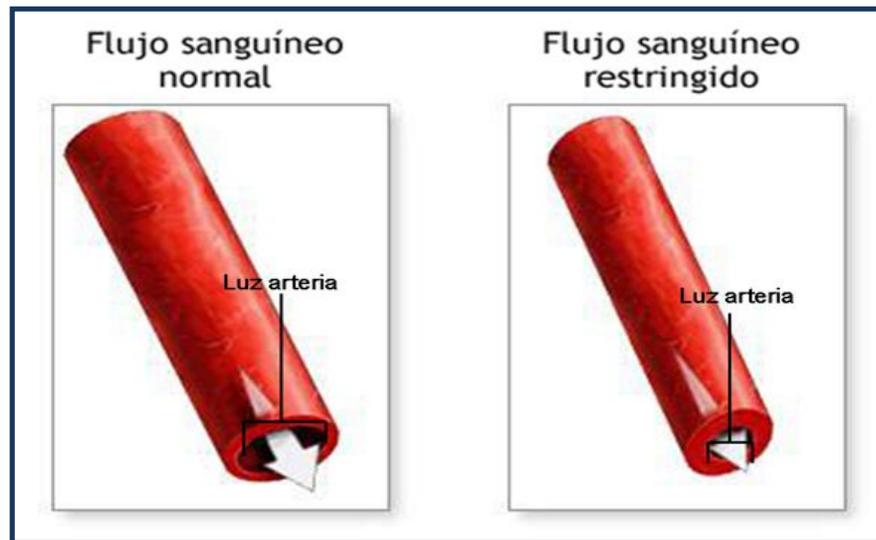


Figura 15. Diferencia de diámetro que tiene la arteria como de flujo sanguíneo.⁷⁹

La presión sanguínea depende del volumen total de este líquido en el sistema cardiovascular, en un adulto normal es de 5 L. En cada ciclo cardiaco existe una contracción que da lugar a la **presión sistólica** y una relajación que da lugar a la **presión diastólica**.^{20,23}

Presión arterial sistólica: corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos.^{20,23} **Figura 16 (a).**

Presión arterial diastólica: corresponde al valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole (cuando el corazón se relaja tras la contracción) entre latidos cardiacos.^{20,23} **Figura 16 (b).**

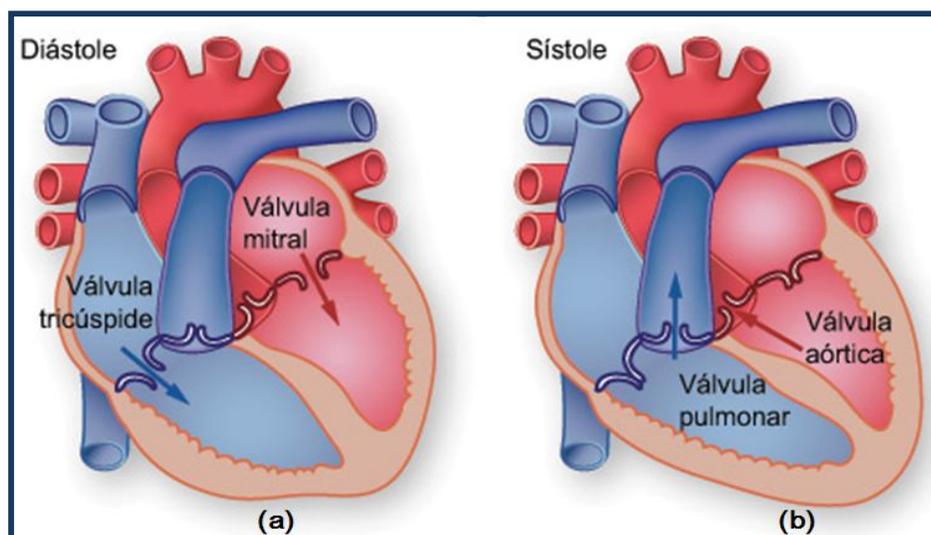


Figura 16. Se observa la presión diastólica y presión sistólica.⁸⁰

Mecanismos reguladores de la presión arterial

Varios sistemas de retroalimentación negativa interconectados regulan la presión sanguínea mediante ajustes de frecuencia cardíaca, el volumen sistólico, la resistencia vascular periférica y el volumen sanguíneo. El sistema nervioso regula la presión de la sangre mediante asas de retroalimentación negativa en dos tipos de reflejos, de barorreceptores y de quimiorreceptores.²¹

Neurorregulación de la presión sanguínea. Barorreceptores y quimiorreceptores.

Los **barorreceptores** de las paredes de ciertas arterias y venas detectan la presión sanguínea. Los dos sistemas de retroalimentación negativa más importantes relacionados con los barorreceptores son los reflejos aórtico y de los senos carotídeos. Todo aumento de la presión sanguínea estira la pared de los senos carotídeos, con lo que estimulan los barorreceptores. Los impulsos nerviosos se propagan desde los receptores por fibras sensoriales del nervio glosofaríngeo al centro cardiovascular del bulbo raquídeo. El reflejo aórtico rige la presión sanguínea global en la circulación general se inicia por efecto de los barorreceptores localizados en la pared de la aorta ascendente y su cayado. Los impulsos llegan al centro cardiovascular por fibras sensoriales del nervio vago.²¹ **Figura 17.**

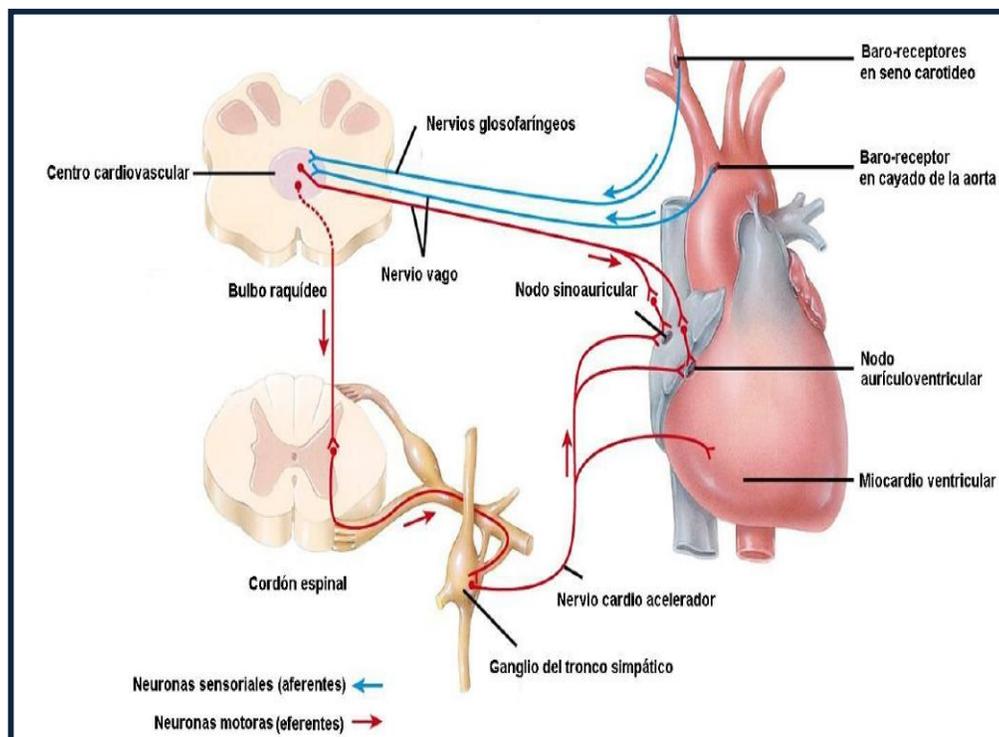


Figura 17. Localización anatómica de los barorreceptores.⁸¹

Por otro lado, si la presión sanguínea desciende, el estiramiento de los barorreceptores disminuye y envía señales con menor frecuencia al centro cardiovascular, en respuesta reduce la estimulación parasimpática del corazón por fibras motoras del nervio vago e incrementa la estimulación simpática de la víscera cardíaca por los nervios cardioaceleradores. También aumenta la secreción suprarrenal de adrenalina y noradrenalina, estas sustancias aceleran la frecuencia cardíaca, la contractilidad y promueven la vasoconstricción. Cuando late más rápido el corazón, con mayor fuerza y aumenta la resistencia vascular en la circulación general, se incrementa la presión sanguínea y ello promueve la restauración de la homeostasis hasta que se normaliza la presión sanguínea. De manera inversa, cuando los barorreceptores detectan aumento de la presión en las arterias carótidas y aortas, el centro cardiovascular incrementa la estimulación parasimpática y reduce la simpática. Sin embargo el descenso resultante, tanto de la frecuencia como la contractilidad, hace que disminuya el gasto cardíaco.²¹

El centro cardiovascular desacelera los impulsos simpáticos enviados por las fibras vasomotoras, los que normalmente generan vasoconstricción. La consecuente vasodilatación aminora la resistencia periférica vascular. El descenso de esta y el gasto cardíaco reducen la presión sanguínea vascular en la circulación general.²¹

Los **quimiorreceptores**, que detectan la composición química de la sangre, se localizan cerca de los barorreceptores de los senos carotídeos y el cayado de la aorta en pequeñas estructuras, denominadas cuerpos carotídeos y aórticos. Estos receptores detectan cambios en los valores sanguíneos de O_2 , CO_2 y H^+ .²¹

Trastornos como la hipoxia, la acidosis o la hipercapnia estimulan a los quimiorreceptores, que envían impulsos al centro cardiovascular. En respuesta, este aumenta la estimulación simpática de las arteriolas y venas, lo cual produce vasoconstricción y ascenso de la presión sanguínea. También transmite señales aferentes al centro respiratorio del tronco encefálico para el ajuste de la frecuencia respiratoria ²¹. **Figura 18.**

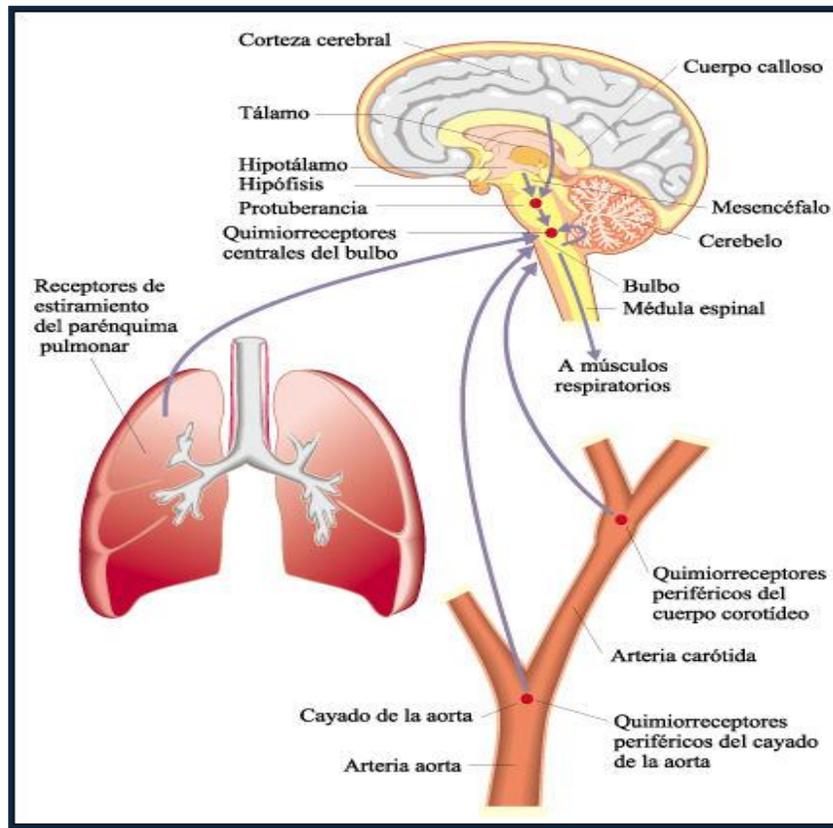


Figura 18. Ubicación de los quimiorreceptores.⁸²

Regulación hormonal de la presión sanguínea.

Las hormonas y los sistemas hormonales participan en la regulación de la presión y el flujo sanguíneo al modificar el gasto cardíaco, la resistencia vascular en la circulación sistémica y la volemia total.²¹

Sistema renina angiotensina aldosterona.

Las células yuxtaglomerulares de los riñones liberan más renina en el torrente sanguíneo cuando disminuye la volemia o flujo sanguíneo renal. A su vez, la renina y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) actúan en sus respectivos sustratos para que se produzca la hormona activa angiotensina II, que aumenta la presión sanguínea de dos maneras.²¹

Figura 19.

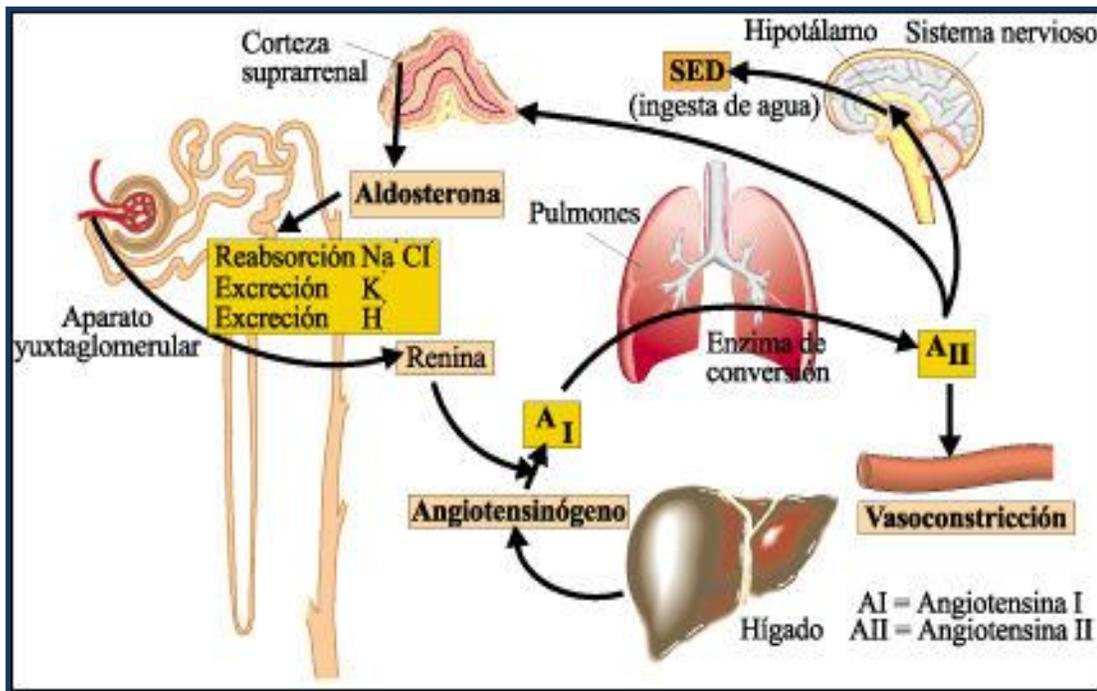


Figura 19. Sistema Renina Angiotensina.⁸³

En primer término dicha hormona es un vaso constrictor potente, que induce mayor resistencia vascular en la circulación general. En segunda, lugar estimula la secreción de aldosterona, que incrementa la reabsorción renal de iones sodio y agua. Este mecanismo aumenta la volemia y por ende la presión arterial²¹.

Adrenalina y Noradrenalina.

La adrenalina y noradrenalina son catecolaminas y ambos tienen diferentes acciones. La noradrenalina tiene afinidad por los receptores alfa adrenérgicos y la adrenalina tiene afinidad por los receptores alfa y beta adrenérgicos, pero preferentemente por los receptores beta. Estas hormonas elevan el gasto cardíaco al aumentar la contractilidad y la frecuencia cardíaca; además originan constricción arteriolar y venosa en la piel, como en las vísceras abdominales. La adrenalina produce dilatación arteriolar en el miocardio y los músculos esqueléticos²¹.

Hormona antidiurética (ADH).

Una de las acciones que causa de esta hormona hipotalámica que libera el lóbulo anterior de la hipófisis es causar vasoconstricción. Por ello también se conoce como vasopresina²⁰.

Péptido natriurético auricular (ANP).

Lo liberan las células auriculares del corazón y disminuye la presión sanguínea al causar vasodilatación y promover la excreción de sal y agua en la orina, lo cual reduce la volemia ²¹.

Regulación local de la presión sanguínea.

Las sustancias vasodilatadoras ocasionan dilatación arteriolar local y relajación de los esfínteres pre-capilares; como resultado ocurre un incremento de flujo sanguíneo hacia los lechos capilares, lo que restaura los niveles normales de oxígeno.²¹

Los compuestos vasoconstrictores tienen efecto opuesto. Se denomina autorregulación a la capacidad de los tejidos para ajustar de manera automática su flujo sanguíneo conforme a las necesidades metabólicas de oxígeno y nutrientes, así como la eliminación de desechos ²¹.

Son dos tipos generales de estímulos que producen cambios autorreguladores del flujo sanguíneo:

Cambios físicos.

El calor propicia la vasodilatación, y el frío provoca la vasoconstricción. Además el músculo liso arteriolar posee lo que se llama respuesta miógena, es decir, se contrae con más fuerza cuando se estira y se relaja si disminuye su estiramiento. En las arteriolas su grado de estiramiento del músculo liso depende del flujo sanguíneo local: si este se reduce, sucede lo mismo con el estiramiento; el músculo liso se relaja y produce vasodilatación, lo que incrementa el flujo sanguíneo ²¹.

Mediadores químicos.

Varios tipos de células, como leucocitos, plaquetas, fibras de músculo liso, macrófagos y endotelios, liberan una amplia variedad de factores vasoactivos, los cuales modifican el diámetro vascular. Las células de los tejidos con actividad metabólica intensa liberan agentes vasodilatadores, como los iones K^+ , H^+ , ácido láctico (lactato) y adenosina (proviene del ADP). Otro importante vasodilatador que liberan las células endoteliales es el óxido nítrico, conocido como factor de relajación derivado del endotelio. Los traumatismos o la inflamación de los tejidos promueven la liberación de histamina y cininas vasodilatadores. Entre los compuestos vasoconstrictores, se encuentran ciertos eicosanoides, como el tromboxano A_2 y la prostaglandina $F_{2\alpha}$, radicales superóxido, serotonina plaquetaria y endotelinas ²¹.

4.5 Hipertensión arterial

Según la **OMS**, existen más de 900 millones de hipertensos en el mundo. En México la prevalencia se estima entre 17-29%. La prevalencia de la hipertensión arterial en México es de 24% en adultos y 30.8% en pacientes \geq a 20 años, se estima que el número de casos es de 15 millones de hipertensos en la población entre 20 y 60 años de edad. Más de la mitad de la población padece de hipertensión y lo ignora, por causas diversas sólo se detectan del 13.4% al 22.7%. Menos de la mitad de los que se conocen hipertensos toman medicamentos y de estos sólo el 20% está controlado. La prevalencia es mayor en el norte del país, seguida por las zonas centro y sur. Y finalmente en el área metropolitana de la Ciudad de México.⁴³

El sobre peso y la obesidad son factores predisponentes para el desarrollo de esta enfermedad y se estima cerca del 70% de la población lo padecen (Encuesta Nacional de Salud ENSA). La hipertensión arterial es considerada como un predictor de morbi mortalidad para enfermedades cardiovasculares, entre las que destacan la enfermedad cerebro vascular, el infarto miocardio, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia renal. La modificación de los factores de riesgo y el estilo de vida, disminuye su incidencia y favorece el control⁴³.

Medición de la presión arterial.

La presión arterial se caracteriza por grandes variaciones en un mismo día o entre días. Por lo tanto, el diagnóstico de hipertensión se debe basar en la toma de varias mediciones efectuadas en ocasiones separadas. Si la presión sanguínea se encuentra sólo ligeramente elevada, de manera ocasional, se recomienda establecer un sistema de vigilancia más frecuente (Semestral).^{15, 20} **Cuadro 1.**

Cuadro 1. Condiciones del paciente durante la toma de presión.

Procedimientos para la medición de la presión arterial
1. En condiciones ideales la persona debe abstenerse de fumar, tomar café o hacer ejercicio, al menos 30 minutos antes de la medición, así mismo deben considerarse las variaciones debidas al dolor y/o ansiedad.
2. Debe estar sentado de manera confortable y con un buen soporte para la espalda, su brazo descubierto, semiflexionado y apoyado en una mesa que permita al brazo mantenerse a la altura del corazón.
3. Es recomendable además, que en toda evaluación inicial se tome también la presión en posición supina, y de pie.
4. Tomar al menos dos mediciones separadas 1-2 minutos, en ambos brazos y hacer una adicional si hubo una diferencia sustancial entre las dos primeras. Si se encuentran valores elevados se recomienda medir también en ambas extremidades inferiores.
5. Utilizar un brazalete estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo). En el caso de obesos (> 35 cm de circunferencia del brazo), utilizar brazalete de 20 cm de ancho. La cámara de aire debe cubrir al menos 80% de la circunferencia del brazo.
6. Usar la fase I y V de los ruidos de Korotkoff para identificar las presiones sistólica y diastólica respectivamente.
7. Medir la presión arterial en ambos brazos durante la primera visita, en caso de diferencia, tomar el valor más alto como referencia.
8. Medir la presión 1 y 5 min después de asumir la posición de pie en sujetos ancianos, diabéticos y en otras condiciones en las cuales la hipotensión ortostática se sospeche.
9. Determinar la frecuencia cardíaca, 30 seg después de la segunda medición en la posición de sentado.

De preferencia debe utilizarse un esfigmomanómetro de mercurio o su equivalente digital o electrónico en buen estado y calibrado. O bien, manómetro aneroide validado con uno de mercurio, de preferencia cada 6 meses, estos aparatos deben de reunir los requerimientos validados por protocolos estandarizados. La medición de presión sanguínea se debe realizar por personal médico. **Figura 20.**



Figura 20. Toma de presión en un paciente.

Aparatos de medición.

- a) El esfigmomanómetro de mercurio se considera como de referencia si esta calibrado. Consta de un manguito, que debe estar intacto, una cámara que debe ocupar el 70% de la longitud del manguito y no debe tener fugas de aire, un tubo que debe ser flexible y también sin fuga, la pera debe de tener las mismas condiciones que el tubo.²⁰
- b) Esfigmomanómetro aneroide son menos exactos y se deben calibrar cuatrimestralmente; en el manguito, la cámara de aire ocupa las 2/3 de la longitud del antebrazo y la medida de la cámara dependerá del tipo de paciente (niño, obeso, adulto)²⁰.
- c) Esfigmomanómetro electrónico para automedición de la presión arterial utilizan el método oscilométrico (amplitud de la pulsación arterial) o el acelerométrico (velocidad de la onda de pulso) y deben estar validados. Con estas premisas, son razonablemente exactos. Tenemos los automáticos y semiautomáticos, que se emplean en farmacias y domicilios. Los de última tecnología permiten incluso evaluar la presión durante el sueño. Al comprar los usuarios estos aparatos deben tener la precaución de que tengan validez técnica y clínica²⁰.
- d) Esfigmomanómetro para la medición ambulatoria de la presión arterial (AMPA). Sólo deben ser utilizados por personal sanitario por su complejidad. Se utiliza para tomas frecuentes de la presión arterial durante 24 ó 48 horas y también deben estar validados.^{15, 20}

La **hipertensión** se define como una presión arterial sistólica de 140 mmHg ó superior. También puede ser una presión arterial diastólica de 90 mmHg ó superior. Es preciso confirmar que el aumento de la presión arterial sea genuina, se debe descartar factores externos que pudieran ocasionar la elevación transitoria de la presión arterial, como ejercicio previo, ingesta de café, té o cualquier otra sustancia estimulante en por lo menos una hora previa a la toma de la presión arterial.^{41, 47}

El tipo de personalidad del paciente también debe ser considerado (hay pacientes muy ansiosos o muy aprehensivos que al llegar al consultorio, el simple hecho de llegar ahí, les condiciona tal estrés que puede favorecer una elevación transitoria moderada de la presión arterial, sin que necesariamente se trate de hipertensión arterial sostenida (hipertensión de bata blanca)⁴⁵.

Clasificación de la hipertensión arterial

Existen diferentes clasificaciones para estratificar el estadio de la presión arterial y su riesgo para desarrollar complicaciones cardiovasculares, las más representativas son la NOM-030-SSA2-1999; la clasificación de la VII Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; y la clasificación de la Sociedad Europea de Hipertensión, entre las más empleadas por su utilidad en la detección temprana.⁴⁴ **Cuadro 2 y 3.** Para la clasificación del paciente se tomará en cuenta la cifra más alta, incluyendo los pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada. Una vez que se ha clasificado al paciente de acuerdo con sus cifras arteriales se identifica la presencia de daño a órgano blanco (**Cuadro 4**) y la presencia de factores de riesgo cardiovascular (diabetes, tabaquismo, obesidad, dislipidemias, carga genética para cardiopatía coronaria prematura, microalbuminuria y la edad mayor de 55 años para el hombre y mayor de 65 años para la mujer).⁴⁴

A continuación se presenta los siguientes valores de presión según la Norma Oficial Mexicana NOM- 030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.⁴⁴ **Cuadro 2.**

La hipertensión sistólica aislada debe ser evaluada de acuerdo a los grados 1, 2, 3 y a la valoración sistólica de los rangos indicados, si la presión diastólica es < de 90 mmHg. Los grados 1, 2 y 3 corresponden a la calificación leve, moderada y grave.⁴⁴

Cuadro 2. Clasificación de la presión arterial. Conforme a los valores de presión diastólica y presión sistólica.

CATEGORIA	SISTOLICA(mmHg)	DIASTOLICA(mmHg)
Presión arterial óptima	<120	< 80
Presión arterial normal	120-129	80 – 84
Presión arterial normal alta	130-139	85-89
Hipertensión arterial		
Hipertensión grado 1	140-159	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	100-109
Hipertensión grado 3	> = 180	> = 110
Hipertensión sistólica aislada	> =140	< 90

Clasificación etiológica.

Primaria o esencial: Se presenta en la mayor parte de los casos, no hay una causa orgánica identificable; en otros mecanismos participan la herencia, alteraciones en el sistema nervioso simpático, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, las resistencias periféricas arteriolares, el sistema renina angiotensina aldosterona, la sensibilidad al sodio y la resistencia a la insulina.^{42, 43, 44}

Secundaria: Se identifica por causa o daño a órganos blancos, como:

- **Renal:** glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales.^{42, 43}
- **Vascular:** Coartación de la aorta, hipoplasia de la aorta, renovascular, trombosis de la vena renal, arteritis.^{45, 46}
- **Endocrina:** Enfermedades de tiroides o paratiroides, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma.^{42, 43, 44}
- **Sistema nervioso central:** Tumores, encefalitis, apnea del sueño.^{45, 46}
- **Físicas:** Quemaduras.^{45, 46}
- **Inducidas por medicamentos:** Esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos.^{42, 43, 44}

- **Inducidas por tóxicos:** Cocaína, Orozuz (Regaliz), plomo.^{42, 43, 44}
- **Inducidas por el embarazo:** Incluye pre-eclampsia y eclampsia.^{42, 43, 44}

Cuadro 3. Clasificación de la presión arterial según el Seventh Report of Joint National Committee.

Grado	Descripción	Probabilidad de muerte a los 10 años
A	Pacientes con cifras altas de presión arterial normal alta (grado 1, 2 y 3 de hipertensión arterial sin daño a órgano blanco. Los pacientes son candidatos a seguimiento por un año, modificación de los estilos de vida y monitoreo de las cifras de presión arterial. Si no se logra el control de la presión arterial ó esta se eleva, se deberá iniciar el tratamiento farmacológico.	< 4 %
Grupo B	Pacientes sin daño a órgano blanco pero con uno o más factores de riesgo cardiovascular. En este grupo se encuentra la mayoría de los pacientes. El médico deberá valorar el inicio de tratamiento farmacológico como tratamiento inicial e insistir en modificar el estilo de vida y el control de los factores de riesgo.	4 – 5 %
Grupo C	Pacientes con daño a órgano blanco. Los pacientes con presión normal alta pero con la presencia de enfermedad renal, diabetes o insuficiencia cardiaca deberán iniciar inmediatamente el tratamiento farmacológico, además de modificación de estilo de vida como manejo integral.	6 – 8 % Mas de 3 factores de riesgo, > 8 %.

Cuadro 4. Clasificación de la presión arterial por daño a órgano blanco (OMS).

Grado	Datos de daño a órgano blanco
1	Sin datos objetivos de daño orgánico.
2	Por lo menos uno de los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertrofia ventricular izquierda (Ecocardiografía y ECG). ▪ Estrechamiento focal y generalizado de las arterias retinianas. ▪ Proteinuria, elevación leve de creatinina (1.2 - 2 mg/dl) o ambas. ▪ Placas ateroscleróticas en carótidas, aórtica, iliaca-femoral.
3	Signos y síntomas que aparecen como resultado de daño a órganos blanco: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Corazón: ángor, infarto miocárdico, insuficiencia cardiaca. ▪ Cerebro: ICT, ictus, encefalopatía hipertensiva. ▪ Fondo de ojo: hemorragias y exudados en retina, y/o papiledema. ▪ Riñón: Creatinina plasmática > 2 mg/dl, insuficiencia renal. ▪ Vasos: aneurisma disecante, enfermedad arterial oclusiva.

4.6 Factores de riesgo para la hipertensión arterial

Los **factores de riesgo cardiovascular** son procesos o actividades que aumentan la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo actúan habitualmente como causas o promotores de la enfermedad. Los factores de riesgo pueden ser fijos o modificables, los fijos son la edad, el sexo y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.^{44, 45}

Los factores de riesgo modificables son el hábito de fumar, las dislipemias, la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad y la inactividad física estas pueden suprimirse o reducirse mediante el cambio del estilo de vida. La hipertensión crónica provoca cambios en las arterias similares a los que produce el envejecimiento. Entre ellos se encuentra la lesión endotelial y la arteriosclerosis, con el engrosamiento y aumento del contenido del tejido conjuntivo en la pared arterial, lo que disminuye la distensibilidad de las arterias.^{45, 46}

Estos efectos sobre la estructura vascular, al combinarse con la elevación de la presión arterial, provocan arteriosclerosis, cardiopatía coronaria, hipertrofia ventricular izquierda y lesión renal. La hipertensión es, un importante factor de riesgo de infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, accidentes isquémicos cerebrales e insuficiencia renal.^{44, 46}

Los factores de riesgo que aumentan el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se pueden clasificar en diferentes categorías en función si son modificables o no.^{44, 46}

Factores personales no modificables

- **Sexo.** El sexo masculino tiene más probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares ya que el sexo femenino presenta el efecto de los estrógenos como antioxidantes, descenso del colesterol de baja densidad (LDL), aumento del colesterol de alta densidad (HDL), estimulación de la actividad de la oxido nítrico sintetasa, vasodilatación y aumento de la producción de plasminógeno.^{14, 19}
- **Edad.** La edad es un factor de riesgo ya que las mujeres de mediana edad tienen muchas menos probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares en comparación a los hombres que desarrollan la enfermedad entre los 20 y 74 años, esta diferencia se acorta también de la menopausia por efecto de los estrógenos.¹⁴
- **Herencia o antecedentes familiares.** Numerosas encuestas epidemiológicas han establecido que existe una predisposición familiar a padecer enfermedades cardiovasculares, este factor tiene una base genética multifactorial (se deben a múltiples genes anormales que interactúan con las influencias del medio).^{14, 19}
- **Raza.** El origen étnico tiene también una intensa asociación con el riesgo de enfermedades cardiovasculares más frecuentes. En muchos países como Nueva Zelanda presentan un riesgo considerablemente superior al de la mayoría de la raza blanca. Los individuos de raza negra tiene el doble de posibilidades de desarrollar hipertensión.^{14, 19}

Factores de riesgo modificables

Directos. Son aquellos que intervienen de una forma directa en los procesos de desarrollo en la enfermedad cardiovascular.¹⁴

- **Niveles de colesterol total y LDL elevados.** Las lipoproteínas son partículas transportadas por la sangre que contienen colesterol y otros lípidos, su función es transportar lípidos entre el intestino, el hígado y otros órganos, las lipoproteínas de baja densidad se asocian a niveles plasmáticos de colesterol total elevado puesto que contienen el 70% del colesterol plasmático, estas también desempeñan un papel fundamental en la aparición de arteriosclerosis.¹⁴

- **Niveles de HDL bajos.** El colesterol de alta densidad está relacionado con la eliminación del colesterol de los tejidos corporales, los niveles bajos de este se relacionan a menudo con cifras altas de triglicéridos plasmáticos también relacionados con enfermedad cardiovascular.¹⁴
- **Tabaquismo.** Este provoca enfermedad cardiovascular por descenso del colesterol de alta densidad, aumento de la coagulación sanguínea y lesión del endotelio lo que produce y promueve la arteriosclerosis. Además la nicotina causa estimulación cardíaca y reducción de la capacidad del transporte de oxígeno por la sangre que esta mediada por el monóxido de carbono.¹⁴
- **Hipertensión.** Definida por una presión arterial superior a 140/90 mmHg. La hipertensión provoca aterogenesis, probablemente al lesionar el endotelio y causar otros efectos nocivos sobre las paredes grandes de las arterias. La hipertensión lesiona los vasos cerebrales y renales, lo que aumenta el riesgo de la insuficiencia renal. El aumento en el trabajo cardíaco por la hipertensión arterial provoca un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo y esta causa lesiones cardiovasculares más graves, la hipertrofia ventricular predispone al miocardio a sufrir arritmias e isquemia y contribuye de forma importante a la insuficiencia cardíaca, el infarto al miocardio y a la muerte súbita.^{14, 21}
- **Diabetes.** Esta causa lesiones progresivas de la microvascularización y de las arterias de mayor calibre, un 75% de los diabéticos fallecen por enfermedad cardiovascular ya que presentan lesiones endoteliales y niveles elevados de colesterol baja, ambos efectos pueden ser el resultado de la hiperglucemia, así mismo, la coagulabilidad sanguínea esta aumentada a causa del inhibidor del activador de plasminógeno y de la mayor agregabilidad plaquetaria.^{14, 21}
- **Tipo de alimentación.** Dietas ricas en carbohidratos y grasas contribuyen al desarrollo de enfermedad cardiovascular.^{14, 21}
- **Cafeína.** La cafeína en forma de café, té o refrescos de cola, puede provocar lesiones agudas de la presión arterial, es importante restringir el consumo.^{14, 21}

Indirectos: Son aquellos que se han relacionado a través de estudios epidemiológicos o clínicos con la incidencia de enfermedades cardiovasculares pero que no intervienen directamente en la génesis de la enfermedad cardiovascular, sino a través de otros factores de riesgo directos.^{14, 21}

- **Obesidad.** Una buena forma física disminuye a la mitad la mortalidad por enfermedad cardiovascular.^{14, 21}
- **Sedentarismo.** Promueve la enfermedad por múltiples mecanismos asociada a niveles de colesterol y al aumento en la presión arterial.^{14, 21}
- **Estrés.** Por el aumento en el ritmo cardiaco que da como resultado arritmias cardiacas, hipertensión arterial e infarto miocardio.^{14, 21}

Circunstancias especiales.

Haber parecido anteriormente un accidente cardiovascular.^{14, 21}

Hipertrofia ventricular izquierda.

Apnea del sueño.

4.7 Diagnostico y tratamiento.

Para el tratamiento de la hipertensión se debe aplicar el tratamiento farmacológico como el tratamiento no farmacológico para obtener buenos resultados lo más aconsejable es disminuir la presión arterial a valores normales (120 mm Hg / 80 mm Hg), y mantenerlo así.^{41, 42, 43}

Se debe de realizar una evaluación diagnóstica.

Los procedimientos diagnósticos deben ser encaminados a:

- 1) Establecer los niveles de presión
- 2) Identificar las posibles causas de hipertensión
- 3) Evaluar el riesgo cardiovascular total al investigar otros factores de riesgo, daño a órganos blanco, enfermedades concomitantes o condiciones clínicas acompañantes.^{43, 44, 45}

En base a los objetivos, los procedimientos y diagnósticos incluyen:

Determinaciones repetidas de la presión arterial: Medir la presión arterial en dos ocasiones con intervalos de 2 minutos, y si la diferencia es mayor a 5 mmHg, hacer otra medición.^{43, 44, 45}

Clasificación de la presión arterial: Para clasificar a un individuo como hipertenso se debe contar como mínimo con tres registros de presión arterial en días diferentes, a menos que el paciente tenga signos que sugieran daño de órgano blanco (DOB) o acuda por una urgencia hipertensiva.^{43, 44, 45}

Anamnesis: Investigar la ingesta de medicamentos hipertensivos como los antigripales, datos de hipertiroidismo, hiperaldosterismo entre otras que sugieran hipertensión arterial secundaria. Interrogar acerca de los síntomas que sugieran complicaciones de la hipertensión arterial.^{43, 44,}

Examen físico: Buscar soplos vascular en el cuello, corazón, abdomen, vasos iliacos y femorales, estertores alveolares, desplazamiento del choque de la punta, arritmias, tercer o cuarto ruidos cardiacos, pulsos periféricos, edema, signos neurológicos anormales.^{43, 44, 45}

Análisis de laboratorio y estudios complementarios para identificar DOB y el estado general del paciente.

La mayoría de los pacientes hipertensos son asintomáticos. Los síntomas más frecuentes reportados son: ansiedad, fatiga, cefalea y epistaxis. Los hallazgos en daño a órganos blanco son disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga y nicturia; pueden orientar a afección cardiaca y/o renal tempranas. La exploración física puede ser normal. Se debe explorar el fondo del ojo, pulsos periféricos y área cardiaca en busca de signos de complicaciones o de alteraciones que sugieran causas de hipertensión secundaria.^{44, 45, 46}

Se recomienda hacer una investigación previa del paciente como:

Historia clínica. Deben recabarse los antecedentes familiares con especial atención a hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad coronaria prematura, enfermedad vascular cerebral y enfermedad renal.^{44, 45, 46}

La historia clínica debe incluir:

1. Duración y niveles previos de hipertensión.
2. Datos sugestivos de causas secundarias de hipertensión, así como ingesta de drogas o sustancias que puedan elevar la presión, tales como licor, cocaína, anfetaminas, esteroides, anticonceptivos orales, anti-inflamatorios no-esteroides, eritropoyetina y ciclosporina.
3. Estilos de vida, tales como la dieta (grasa animal), sal, alcohol, tabaco, actividad física, sobrepeso.
4. Historia pasada o actual de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral o periférica, enfermedad renal, diabetes mellitus, gota, dislipidemia, broncoespasmo y medicamentos utilizados para tratar estas condiciones.
5. Terapia antihipertensiva previa, resultados y efectos adversos.
6. Factores personales o ambientales que pudieran influenciar en la presión arterial, riesgo cardiovascular, curso y evolución de la terapia.

Exploración física.

Adicionalmente a la historia clínica, el examen físico debe encauzarse a investigar evidencias de factores de riesgo adicional (en particular obesidad abdominal, cintura > 90 cm en el hombre o > de 88 cm en la mujer), signos de hipertensión arterial secundaria y daño a órganos blanco.^{44, 45, 46}

Cuadro 5.

Cuadro 5. Signos que presenta un paciente hipertenso.

Exploración física en búsqueda de hipertensión secundaria y daño a órganos blanco
Signos que sugieren hipertensión secundaria y daño orgánico
<ol style="list-style-type: none">1. Rasgos de síndrome de Cushing.2. Estigmas dérmicos de neurofibromatosis (feocromaocitoma).3. Riñones palpables (riñones poliquísticos).4. Soplos abdominales (hipertensión renovascular).5. Soplos torácicos o precordiales (coartación de aorta y valvulopatía aórtica).6. Disminución en la presión femoral (coartación de aorta y valvulopatía aórtica).
Signos de daño orgánico
<ol style="list-style-type: none">1. Cerebro: soplos en arteria del cuello, defectos motores o sensoriales.2. Corazón: localización y características del impulso apexiano, ritmos cardiacos anormales, galope ventricular, estertores pulmonares, edema.3. Arterias periféricas: ausencia, reducción o asimetría de los pulsos, extremidades frías, lesiones dérmicas isquémicas.4. Índice de brazo-tobillo.5. Fundoscopia anormal.

Exámenes de laboratorio.

Los exámenes de laboratorio, están dirigidos a encontrar evidencia de factores de riesgo adicional, hipertensión arterial secundaria y determinar si hay lesión a órganos blanco. El mínimo de exámenes requeridos es materia de debate. En términos generales, los exámenes rutinarios deberán incluir: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, biometría hemática completa, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad, triglicéridos, calcio, fósforo, ácido úrico, examen general de orina con examen del sedimento, un electrocardiograma y una telerradiografía de tórax.^{43, 44, 46}

Por otra parte y en base a evidencias epidemiológicas recientes se sugiere, que de ser posible, se incluya la determinación de proteína C reactiva de alta sensibilidad como parte de la prevención primaria esta deberá ser medida, particularmente en enfermos con síndrome metabólico.^{43, 46} **Cuadro 6. Figura 21.**

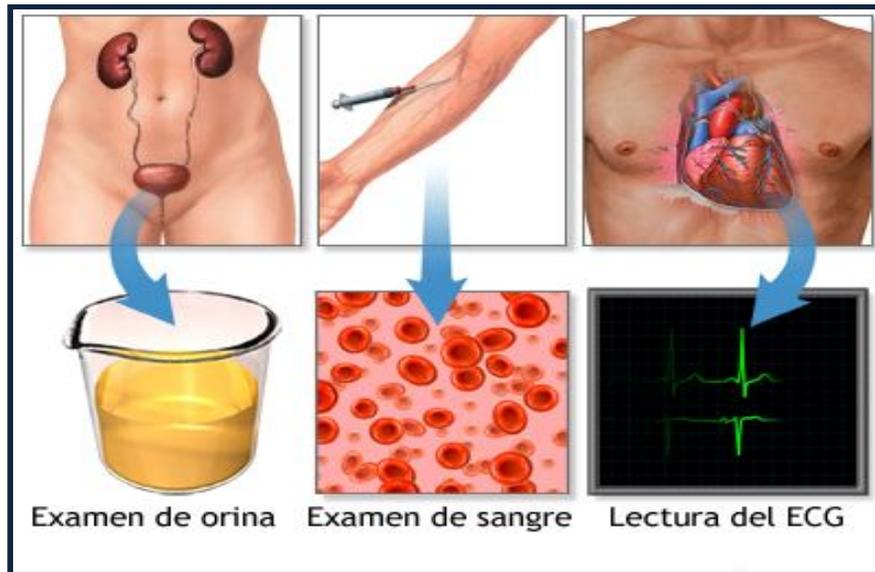


Figura 21. Exámenes de laboratorio para complementar el diagnostico.⁸⁵

Cuadro 6. Exámenes obligatorios para un paciente hipertenso.⁸⁵

Exámenes de laboratorio y gabinete
<p>Rutinarios</p> <ul style="list-style-type: none"> •Glucosa plasmática (preferiblemente en ayuno). •Colesterol total. •Lipoproteínas de alta y baja densidad. •Triglicéridos en ayuno. •Ácido úrico sérico. •Calcio y fosforo. •Nitrógeno ureico. •Creatinina sérica. •Potasio y sodio séricos. •Hemoglobina y hematocrito. •Examen general de orina y micro albuminuria. •Electrocardiograma •Rx. de torax.
<p>Exámenes recomendados</p> <ul style="list-style-type: none"> •Ecocardiograma. •Proteinuria cuantitativa (si la microalbuminuria resultado positiva). •Fundoscopia. •Ultrasonido carotideo y femoral. • Proteína C reactiva.

Tratamiento no farmacológico.

Para disminuir la presión sanguínea, se recomienda cambios en el estilo de vida.^{43, 44, 46}

- **Pérdida de peso corporal.** Es la mejor medida terapéutica contra la hipertensión. La disminución incluso de unos cuantos kilogramos de peso ayuda a reducir la hipertensión en obesos.^{43, 44, 46}
- **Reducción de ingesta de sodio.** Casi la mitad de las personas con hipertensión son sensibles a la sal. En ellas una dieta hiposódica tiende a disminuir su presión sanguínea.^{44, 45, 46}
- **Practicar ejercicio físico.** Mejorar el estado físico con actividades moderadas (como la caminata rápida) varias veces por semana durante 30 a 45 minutos en cada sesión puede reducir la presión sistólica en unos 10 mmHg.^{44, 45, 46}
- **Evitar el tabaquismo.** El tabaquismo tiene efectos devastadores en el corazón y puede agravar las consecuencias dañinas de la hipertensión al promover la vasoconstricción.^{42, 44, 45}
- **Control del estrés.** Diversas técnicas de meditación y retroalimentación ayudan a ciertas personas a reducir la presión sanguínea alta. Se cree que estos métodos producen tal efecto al disminuir la liberación cotidiana de adrenalina y noradrenalina por la médula suprarrenal.^{42, 44, 45}
- **Restricción del alcohol.** Se deben de ingerir menos de 60 ml de una bebida de 100^o G. L. o evitar por completo el consumo de alcohol.^{42, 44, 45}
- **Ingesta adecuada de potasio, calcio y magnesio.** Las concentraciones altas de potasio, calcio y magnesio en los alimentos, se ha relacionado con menor riesgo de hipertensión.^{42, 44, 45}

Tratamiento farmacológico.

Definición de antihipertensivo.

Se designa fármacos antihipertensivos aquellos que producen un descenso en la presión arterial alta. Existen diversos grupos de fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión, cuyo mecanismo de acción es muy variado. Los fármacos disminuyen la presión arterial mediante efectos de la resistencia periférica o el gasto cardiaco, o ambos. Este último puede reducirse por medio de medicamentos que inhiben la contractibilidad miocardia o disminuyen la presión de llenado ventricular.^{8, 14}

Muchos de los antihipertensivos afectan a los receptores adrenérgicos, los ganglios del sistema nervioso autónomo, el sistema de renina angiotensina, los canales de calcio, así como el equilibrio del Na^+ y el agua. Los antihipertensivos pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción. Los fármacos reducen la resistencia periférica al actuar sobre el músculo liso para generar relajación de los vasos de resistencia, o al interferir con la actividad de los sistemas que producen constricción de los vasos de resistencia. (p. ej., en el sistema nervioso simpático).^{8, 14}

Antihipertensivo ideal.¹⁷

Las condiciones que debe reunir un antihipertensivo ideal, son las siguientes:

- Activo por vía oral y parenteral.¹⁷
- Debe provocar un descenso de la presión arterial en forma progresiva hasta alcanzar los valores normales o convenientes.¹⁷
- Ejercer una acción antihipertensiva sostenida durante su administración prolongada.
- Producir retroceso o una mejoría manifiesta del estado cardiaco anormal, evidenciado por signos radiológicos y electrocardiográficos.¹⁷
- Producir el restablecimiento de la función renal si estaba alterada y retroceso de las alteraciones retinianas.¹⁷
- No debe provocar reacciones adversas ni hipotensión ortostática.¹⁷
- No debe producir tolerancia.¹⁷
- Reducción de la morbilidad y la mortalidad asociada con hipertensión.¹⁷
- Tratamiento efectivo de la HTA con monoterapia, con una sola dosis diaria.¹⁷
- Mínimos efectos adversos clínicos o metabólicos.¹⁷
- Mecanismo de acción antihipertensivo que contrarreste de manera específica el proceso fisiopatológico subyacente a la elevación de la presión arterial.¹⁷
- Debe ser económico, ya que se debe emplear en un tratamiento muy prolongado¹⁷.

Recomendaciones.

- Debe iniciarse tratamiento farmacológico inmediato en pacientes con presión arterial persistente con cifras de 160/100 mm Hg, así como en pacientes con presión arterial: 140/90 mm Hg, con elevado riesgo cardiovascular o con daño a órgano blanco.^{42, 44}
- En pacientes hipertensos ≥ 55 años de edad, debe iniciarse el tratamiento farmacológico con un diurético tiazida o un calcio antagonista.^{42, 44, 45}
- En pacientes menores de 55 años de edad, el tratamiento de elección debe ser un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.^{42, 44, 45}
- Si se requiere tratamiento farmacológico con tres fármacos se debe utilizar la combinación de inhibidores de ECA, calcioantagonista y diuréticos tiacídicos.^{42, 44, 45}
- Los pacientes mayores de 80 años deben recibir el mismo tratamiento farmacológico que los pacientes mayores de 55 años, considerando siempre la presencia de comorbilidad y el uso de diversos medicamentos.^{42, 44, 45}
- En pacientes portadores de angina o infarto del miocardio e hipertensión arterial se recomienda el tratamiento con betabloqueadores y calcioantagonistas.^{42, 44, 45}
- En pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal, en ausencia de estenosis de la arteria renal, el tratamiento de elección es con inhibidores de ECA.^{42, 44, 45}
- En pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal, con estenosis de la arteria renal, el tratamiento de elección es con inhibidores de los receptores de angiotensina.^{42, 44, 45}
- En pacientes hipertensos con otras condiciones de alto riesgo (uso de anticoagulantes orales, enfermedad vascular cerebral hemorrágica reciente, riñón único, aneurismas, etc), el control de la presión arterial debe ser estricto (mantener cifras de presión arterial 139/80 mm Hg).¹⁴

4.8 Manejo integral de la hipertensión arterial

La eficacia de la terapia antihipertensiva no sólo se evalúa en función del control de la presión arterial, sino de los factores de riesgo acompañantes en especial los relacionados con coronariopatía, que es la principal causa de muerte en hipertensos.¹⁴ **Figura 22.**

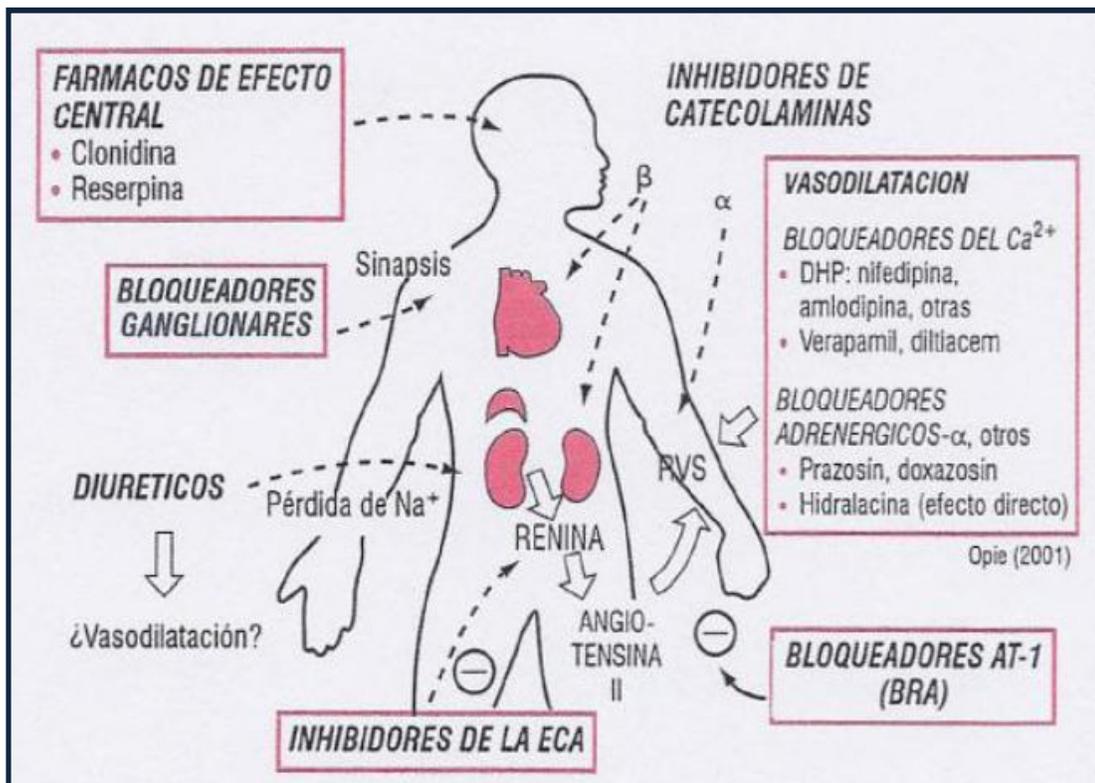


Figura 22. Los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos actúan en sitios distintos. Debido a que la hipertensión suele ser de origen multifactorial, es difícil establecer un medicamento ideal único para todos los pacientes, por lo que se prescriben casi siempre combinaciones. DHP, dihidropiridinas; RVS, resistencia vascular sistémica; AT₁, subtipo 1 de receptor de angiotensina II; BRA, bloqueadores del receptor de angiotensina.¹⁴

4.8.1 Antihipertensivos y su clasificación

Se encuentran los siguientes grupos de antihipertensivos:¹⁴

Diuréticos, Bloqueadores β -adrenérgicos, Bloqueadores del canal de calcio (BCC), Inhibidores la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA II) y Simpaticolíticos.¹⁴

4.8.2 Diuréticos

Son fármacos que aumentan la tasa del flujo urinario incrementan la tasa de excreción de Na^+ (nutriuresis) y su anión acompañante Cl^- .¹⁴ **Figura 23.**

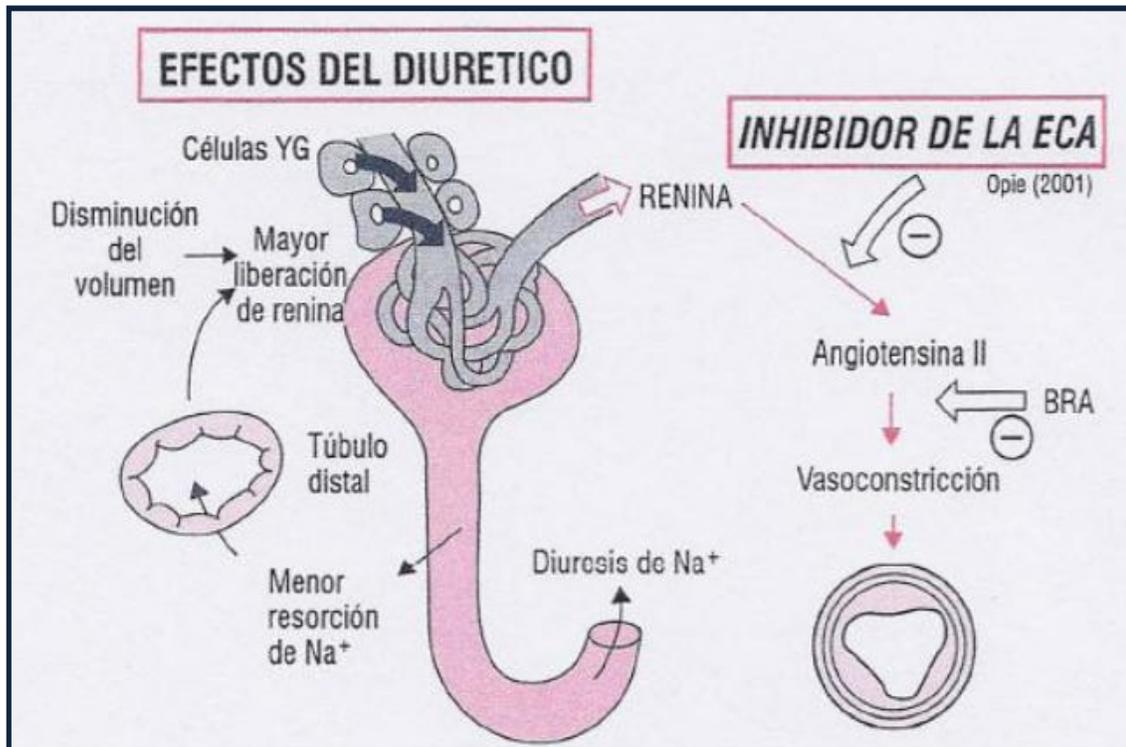


Figura 23. Mecanismo de acción de los diuréticos. Obsérvese la secuencia auto limitada, por la cual la pérdida de sodio y la disminución de la volemia estimulan la liberación de renina y favorecen la vasoconstricción. Este ultimo efecto atenúa con el tratamiento simultaneo mediante el inhibidor de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA).¹⁴

4.8.3 Bloqueadores β -adrenérgicos.

Son fármacos que reducen la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco produciendo una disminución en la presión arterial. Demostrada inicialmente la eficacia de los β -bloqueadores como antiarrítmicos y antianginosos, se comprueba posteriormente su acción antihipertensiva y su capacidad para prevenir el infarto en pacientes con cardiopatía isquémica. Son útiles para prevenir las complicaciones cardiovasculares del paciente hipertenso. Están indicados en la hipertensión que cursa con aumento de renina, elevación del gasto cardiaco, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, estrés, ansiedad, migraña o hipertiroidismo.¹⁴

Mecanismo de acción. La disminución inicial de la frecuencia cardiaca (FC), volumen latido (VL) y gasto cardiaco (GC) no producen una reducción equivalente de la presión arterial por el aumento mediado por barroreflejo de la vaso constricción adrenérgica alfa a nivel periférico, que incrementa la resistencia vascular sistémica (RVS). El efecto de los bloqueadores β sobre los receptores anteriores a la unión en las terminales neuronales inhibe la liberación de noradrenalina (NA), lo cual explica porque la RVS vuelve más adelante a su nivel normal. Es cuando se reduce la presión arterial (PA).¹⁴

En el caso de los bloqueadores β con efecto vasodilatador, que además poseen acción bloqueadora adrenérgica alfa, se observa una disminución temprana de la RVS y una rápida caída de la presión arterial. Los receptores β_1 predominan fundamentalmente en el tejido cardiaco cuya activación produce taquicardia y aumento de la contractilidad y excitabilidad miocárdica y los β_2 que se encuentran sobre todo en pulmón y vasos induciendo dilatación arteriolar sistémica. Producen pues un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas.^{14, 20} **Figura 24.**

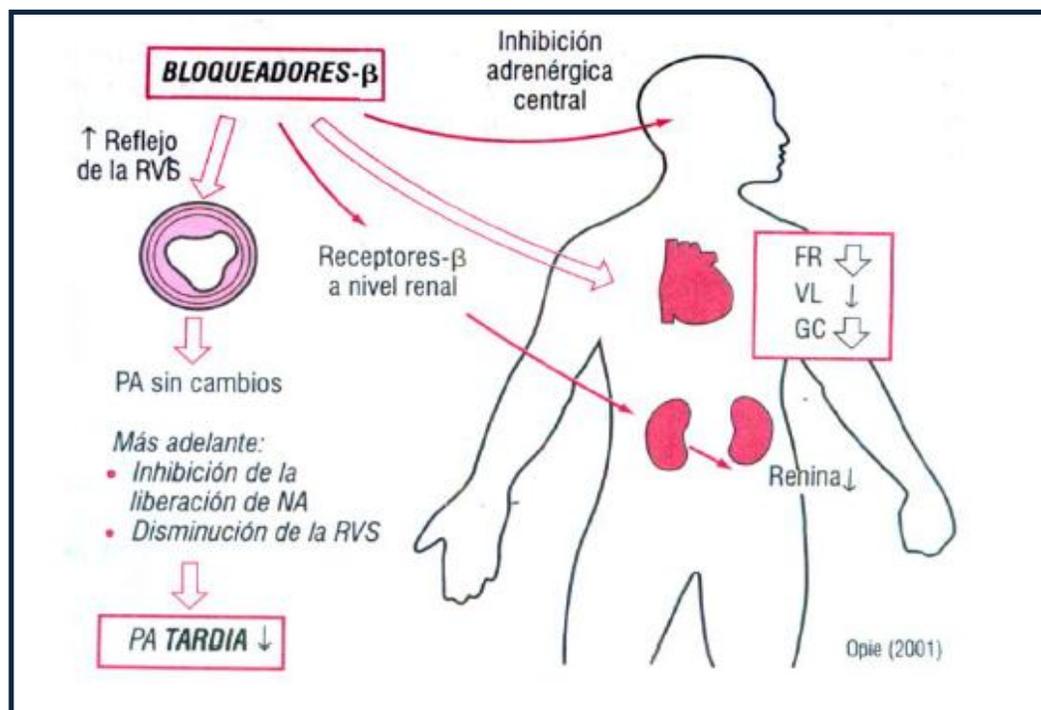


Figura 24. Mecanismo de acción de los bloqueadores β .¹⁴

4.8.4 Bloqueadores del canal de calcio (BCC)

Interrumpen el movimiento de calcio hacia las células del corazón y vasos sanguíneos, producen relajación del músculo liso y en el tejido cardiaco tiene un efecto inotrópico negativo.

20. **Figura 25.**

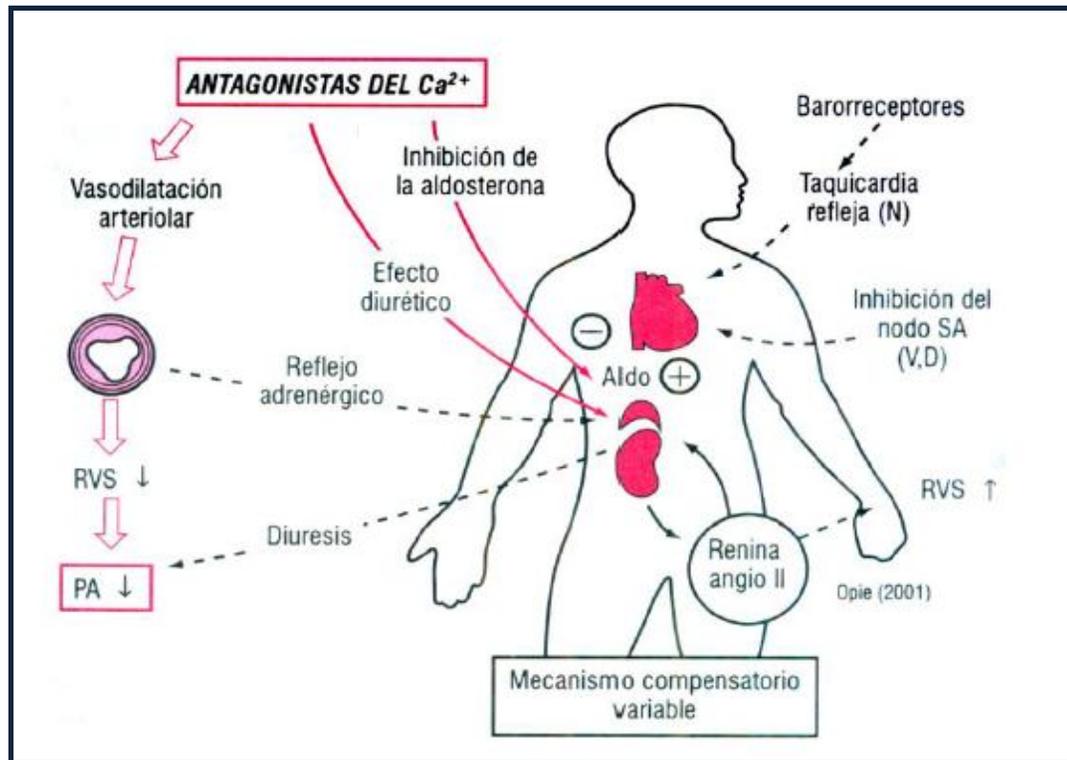


Figura 25. Bloqueadores del canal de calcio. Los antagonistas de calcio (BCC) actúan al inducir vasodilatación arterial periférica y ejercer un menor efecto diurético. También activan mecanismos de contrarregulación, dependiendo de la estimulación de la renina y la formación de angiotensina, así como de la liberación refleja de noradrenalina. La inhibición de aldosterona evita retención de líquidos.²⁰

La presión arterial, activa por vía refleja los barorreceptores y aumenta el tono simpático y la actividad del sistema renina-angiotensina. Dicha estimulación adrenérgica aguda con la nifedipina de acción corta puede desencadenar isquemia del miocardio en caso de coronariopatía. En la actualidad, los únicos BCC utilizados para el tratamiento de la hipertensión son los de acción prolongada. La inhibición de la liberación de aldosterona evita la retención de líquidos. Además poseen un efecto sobre la vasodilatación arteriolar provocando una disminución en la resistencia vascular sistémica (RVS) y por lo tanto una disminución sobre la presión arterial (PA). Fármacos como el Diltiacem y Verapamil provocan la inhibición del nodo SA²⁰.

En estado contráctil de la fibra muscular lisa de los vasos arteriales y venosos dependen de la penetración de Ca^{2+} y de su movilización de los depósitos endógenos²⁰.

Eficacia. Son fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión. Son útiles en la hipertensión leve o moderada que cursa con renina baja y en la que no responde o está contraindicada la administración de diuréticos o bloqueadores. Son de elección en la hipertensión asociada a cardiopatía isquemia, encefalopatía hipertensiva, accidentes cerebrovasculares, migraña, vasculopatías periféricas, taquicardias supraventriculares o miocardiopatía hipertrófica.²⁰

4.8.5 Inhibidores la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).

Inhiben en forma competitiva, específica y reversible la enzima de conversión que transforma la angiotensina I en angiotensina II.²⁰ **Figura 26.**

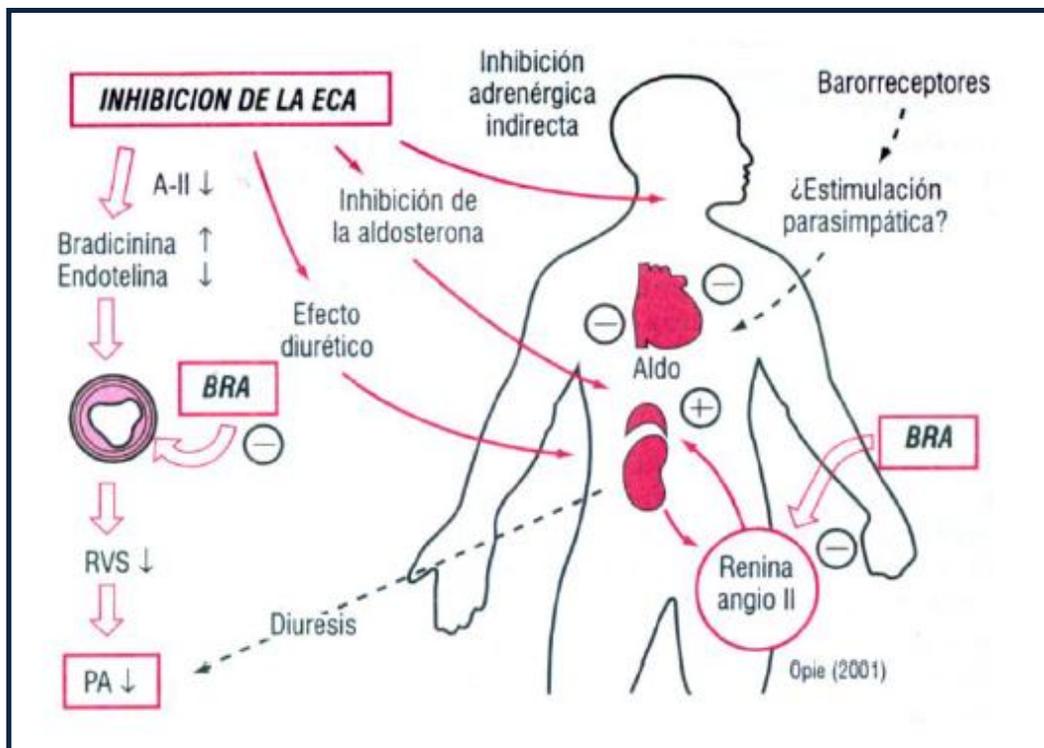


Figura 26. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA). Posibles mecanismos de acción por los cuales los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de receptor angiotensina (BRA) podrían ejercer su efecto antihipertensivo. El principal efecto tiene lugar sobre las arteriolas periféricas, lo que produce vasodilatación y disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS). La inhibición directa de la actividad adrenérgica favorece la vasodilatación arteriolar. La reducción del nivel de angiotensina II también produce un aumento de la formación de bradicinina y disminución de la formación del endotelina, así como inhibición de los efectos centrales de la angiotensina II y supresión indirecta de la actividad adrenérgica. Esto difiere de la vasodilatación inducida por los bloqueadores de calcio.²⁰

4.8.6 Bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA II).

Bloquea en forma selectiva los efectos de angiotensina II. Reducen la presión arterial con pocos efectos adversos. También son llamados como antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).²⁰

Mecanismo de acción.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina actúan en el receptor de la angiotensina II, llamado receptor **AT₁**. El bloqueo de los receptores **AT₁** de manera directa causa vasodilatación, reduce la secreción de la vasopresina y secreción de aldosterona. El efecto combinado es una reducción en la presión sanguínea. Debido a que estimula los receptores **AT₂**. El metabolismo de las quininas a péptidos inactivos parece compensarse por una mayor estimulación de las **AT₂**, que da lugar a óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras.^{14, 20} Los antagonistas de la angiotensina II, a diferencia de los inhibidores de la ECA, producen tos pero no son muy frecuentes. La absorción de este tipo de antihipertensivo se ve disminuida por los alimentos.^{14, 20} **Figura 27.**

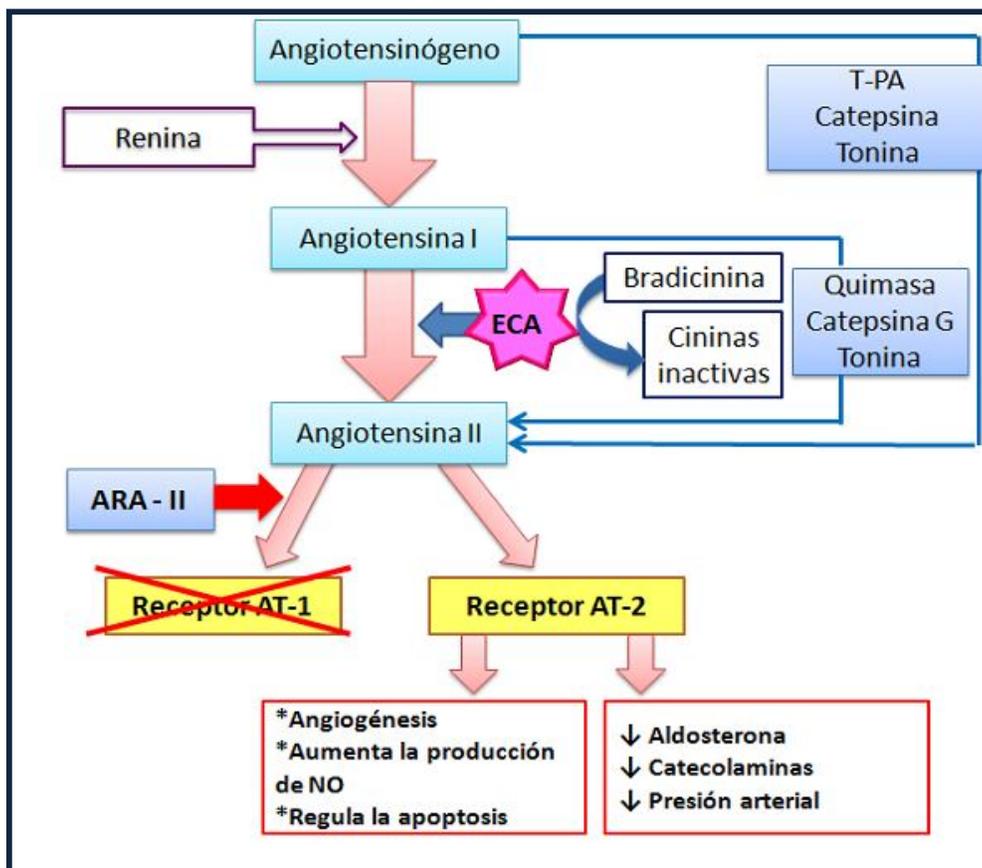


Figura 27. Mecanismo de acción de los bloqueadores de AT₁ de angiotensina II.^{14, 20}

4.8.7 Simpaticolíticos.

Actúan por estimulación directa de los receptores adrenérgicos reduciendo el flujo simpático, produciendo una caída de la resistencia periférica.^{14, 20}

Se clasifican según su selectividad para unirse a los diferentes receptores.^{14, 20}

1. Bloqueadores α adrenérgicos.
2. Bloqueadores β adrenérgicos.
3. Bloqueadores β adrenérgicos vasodilatadores.
4. Agonistas centrales α adrenérgicos.

1. Bloqueadores α adrenérgicos.

Los vasos arteriales son ricos en alfa-receptores tipo 1 y 2, de ahí que los medicamentos que bloquean estos receptores producen un efecto vasodilatador que favorece la disminución de la resistencia vascular periférica y por ende la disminución de la presión arterial. Facilita el vaciamiento del flujo cardiaco.^{14, 20, 44}

2. Bloqueadores β adrenérgicos.

Los receptores β , fueron a su vez subdivididos en **$\beta 1$ (cardioselectivos)**, y **$\beta 2$ (músculo liso)** y también en **$\beta 3$** relacionados con el metabolismo lípido intracelular. El receptor **$\beta 1$** , estos receptores se encuentran localizados principalmente en el corazón.^{14, 20.}

Son postsináptico, su activación por isoproterenol o adrenalina produce las siguientes reacciones:

- a) Aumento de la fuerza de contracción (efecto inotrópico positivo).
- b) Aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo).
- c) Aumento de la velocidad de conducción (efecto dromotrópico positivo), en aurículas y ventrículos.^{14, 20, 44}

Los receptores $\beta 1$ fueron también identificados en el aparato yuxtglomerular y su activación produce un aumento de la secreción renina. El **receptor $\beta 2$** es mas sensible a la adrenalina (AD) que a la noradrenalina (NA). Se estima que la AD es 10 a 50 veces más potente que la NA en la activación de los receptores $\beta 2$.^{14, 20, 44}

Estos receptores son activados selectivamente por agentes como el salbutamol, terbutalina entre otros. El isoproterenol (ISO) es un agonista beta total no selectivo.^{14, 20}

Es también postsináptico y sus principales localizaciones son las siguientes:

Músculos lisos.^{14, 20, 44}

Relajación de músculos lisos en:

- Arteriolas (excepto en arteriolas de piel, mucosas y cerebrales).
- Vénulas.
- Bronquios.
- Estómago e intestino (motilidad y tono).
- Vesícula y conductos biliares.
- Vejiga.
- Utero.

Glándulas bronquiales: menor secreción.^{14, 20, 44}

Músculo esquelético:

- Aumento glucógenolisis y gluconeogénesis.
- Aumento de la captación de K⁺.
- Aumento de contractilidad.

Hígado:

- Aumento de glucógenolisis y gluconeogénesis.^{14, 20, 44}

Células beta islotes de Langhergans:

- Mayor secreción de insulina.

Los receptores β_3 son considerados atípicos por que no son bloqueados, o lo son muy escasamente, por el propranolol y otros bloqueadores β clásicos. Son 3 a 10 veces más sensibles a NA que a la AD. El ISO también los activa, como a los otros receptores beta. Están localizados en tejido adiposo, en los adipocitos. Su activación estimula a lipasas específicas como la triglicéridolipasa, para inducir lipólisis y elevación de la lipemia.^{14, 20, 44}

3. Bloqueadores β adrenérgicos vasodilatadores.

Su mecanismo de acción es doble: es un antagonista selectivo de los receptores beta-1 y además produce vasodilatación por acción del óxido nítrico (NO) causante de la reducción de las resistencias vasculares sistémicas periféricas. Por ejemplo el Nebivolol combina dos actividades farmacológicas: es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores β . Tiene una ligera acción vasodilatadora (debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico).^{14, 20, 44}

Dosis únicas y repetidas de nebolol reducen el ritmo cardiaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en normotensos como en hipertensos.^{14, 20}

4. Agonistas centrales α adrenérgicos.

Estimulan los receptores α_2 centrales en el centro vasomotor del tallo cerebral, esto disminuye la salida de los impulsos del sistema nervioso simpático eferente al corazón, vasculatura periférica y riñones. Por ejemplo: La metildopa actúa en el SNC para disminuir la presión arterial sistémica. Ofrece un sustrato alternativo a la dopa y en el organismo (tejido encefálico) se reemplaza al alfa metilnorepinefrina por la enzima dopadescarboxilasa, que reemplaza al neurotransmisor normal, noradrenalina, en los sitios de almacenamiento. El alfa metilnorepinefrina disminuye la presión arterial por medio de la activación de los alfa 2- adrenergicos (centro vasomotor hipotalámico y tallo encefálico) para atenuar la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras hacia el sistema nervioso simpático periférico. Los individuos con insuficiencia renal son más sensibles a los efectos hipotensores de la metildopa.^{14, 20}

4.9 Sistema renina angiotensina

4.9.1 Prorenina

El riñón es el único sitio conocido en donde la **prorenina** es convertida en renina y la única fuente de renina plasmática. En el hígado es el lugar donde se expresa el **angiotensinógeno**, pero el RNAm del angiotensinógeno se expresa en varios lugares extrahepáticos, en el cerebro, en grandes arterias, riñón, tejido adiposo y el corazón. El sistema renina angiotensina es una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales.^{14, 54}

4.9.2 Renina

Esta vía comienza cuando las células granulares yuxtglomerulares en las arteriolas del riñón, secretan una enzima llamada **renina** a partir de un precursor que es la **prorenina**. Los estímulos principales de secreción de renina son: 1) la disminución de flujo de la arteria aferente del glomérulo renal; 2) la disminución de Na^+ plasmático (sensada por la mácula densa, que es parte del aparato yuxtglomerular renal); 3) estímulos simpáticos (estimulación beta 1 adrenérgica de las células yuxtglomerulares; 4) factores locales como las prostaglandinas, la dopamina, la adenosina y el óxido nítrico (NO).^{14, 54}

La renina secretada por el aparato yuxtglomerular es liberada al intersticio renal, desde donde se mueve por el tejido periarterial y el sistema linfático hacia el hilio renal, donde aborda la circulación venosa, a través de la corriente sanguínea ejercer sus acciones sistémicas.

El espacio periarterial conectivo laxo, que rodea las arteriolas e incluye a los linfáticos, es extenso y trascendental importancia fisiológica, esta vía es utilizada por la renina (y otras sustancias vasoactivas), para entrar a la circulación sistémica y/o actuar localmente, generando angiotensina II.^{14, 54}

4.9.3 Angiotensinógeno

El **angiotensinógeno** es una alfa globulina (glucoproteína) que es secretada del hígado. Pero también es secretada en el riñón, las suprarrenales, corazón, pulmón, cerebro y la aorta. Por acción de la renina el angiotensinógeno es convertido en **angiotensina I**. La angiotensina I es un péptido inactivo de 10 aminoácidos.^{14, 54}

4.9.4 Angiotensina I y Angiotensina II

Cuando la **angiotensina I** esta en sangre y se encuentra con una enzima **convertidora de angiotensina (ECA)**, la angiotensina I es convertida en **angiotensina II** principalmente a nivel pulmonar. Ahora se sabe que hay muchos tejidos como el riñón, corazón y cerebro capaces de generar en forma local angiotensina II a través de vías no dependientes de la ECA (vías no-ECA) como la vía de la quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G (teniendo como sustrato la angiotensina I) y a través de la vía de la catepsina, tonina y activador del plasminógeno (teniendo como sustrato el angiotensinógeno). Ahora se sabe que la **ECA** se presenta sobre el endotelio de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo y circula en el plasma.^{14, 54} **Figura 28.**

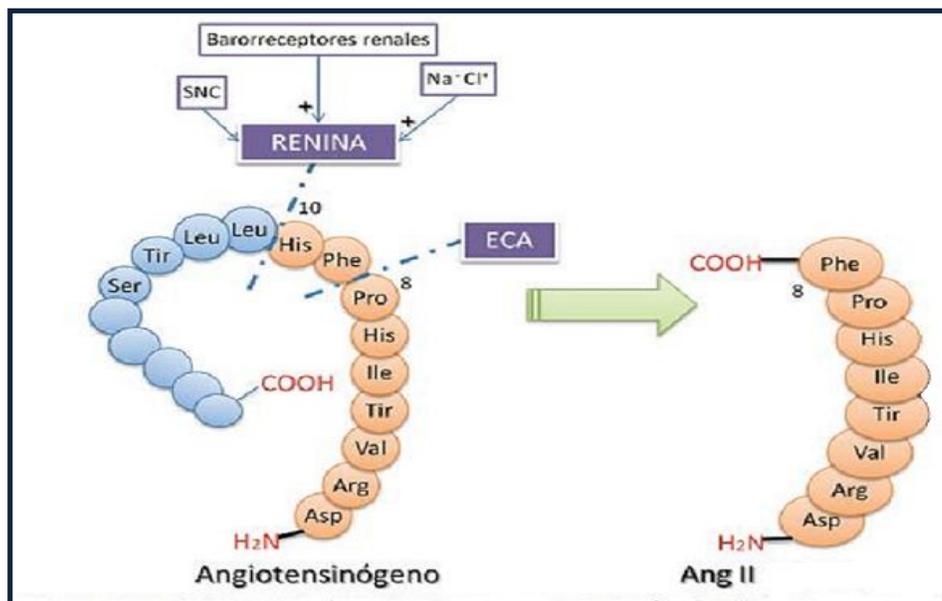


Figura 28. El angiotensinógeno pierde aminoácidos para ser angiotensina II.⁸⁶

La angiotensina II actúa por lo menos en dos clases de receptores: AT-1 y AT-2, se une al receptor AT-2 con afinidad similar a la del receptor AT-1. La mayoría de los efectos de la angiotensina II son mediados a través de los receptores AT-1. Los receptores AT-2 se expresa principalmente durante el periodo fetal y se asocian con la diferenciación y regeneración celular.^{14, 54}

4.9.5 Enzima Convertidora de Angiotensina I (ECA-I)

La **ECA** es estructuralmente una metalopeptidasa de zinc y funcionalmente una ectoenzima unida a una membrana que representa el paso enzimático final en la producción de angiotensina II (AGII), a partir de angiotensina I (AGI).^{14, 54}

Existe 3 isoformas principales de la ECA:

1. ECA somática.
2. ECA testicular o germinal
3. ECA plasmática o soluble

1. ECA somática: es una glucoproteína de 170 Kda que se encuentra en varios tejidos (vasos sanguíneos, riñones, corazón y cerebro principalmente). Es una ectoenzima bilobulada unida a la membrana celular y que tiene una región hemodimérica extracelular, la cual a su vez tiene 2 dominios homólogos con un sitio catalítico activo cada uno (sitio activo N-terminal y sitio activo C-terminal), un dominio de anclaje transmembrana y una cola corta de carboxilo intracelular.^{14, 54}

El sitio C terminal es el responsable del 75% de la actividad de la ECA y el principal responsable de la conversión de la AGI a AGII.^{14, 54} **Figura 29.**

2. ECA testicular o germinal: es una glucoproteína de 90 Kda que se encuentra exclusivamente en las células germinales de los testículos, se diferencia a la ECA somática en que sólo tiene un amino terminal en la región extracelular y por lo tanto tiene un sitio catalíticamente activo.^{14, 54} **Figura 30.**

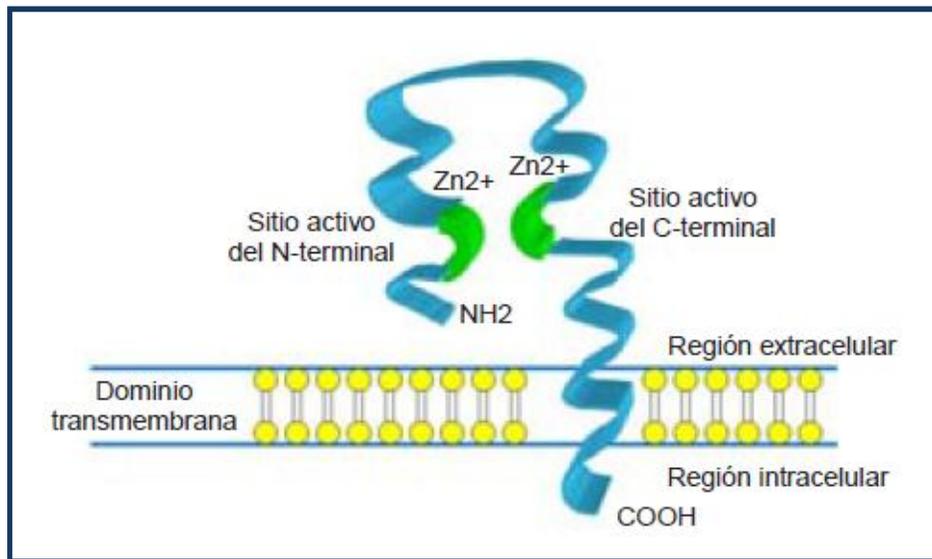


Figura 29. ECA somática.^{14, 54}

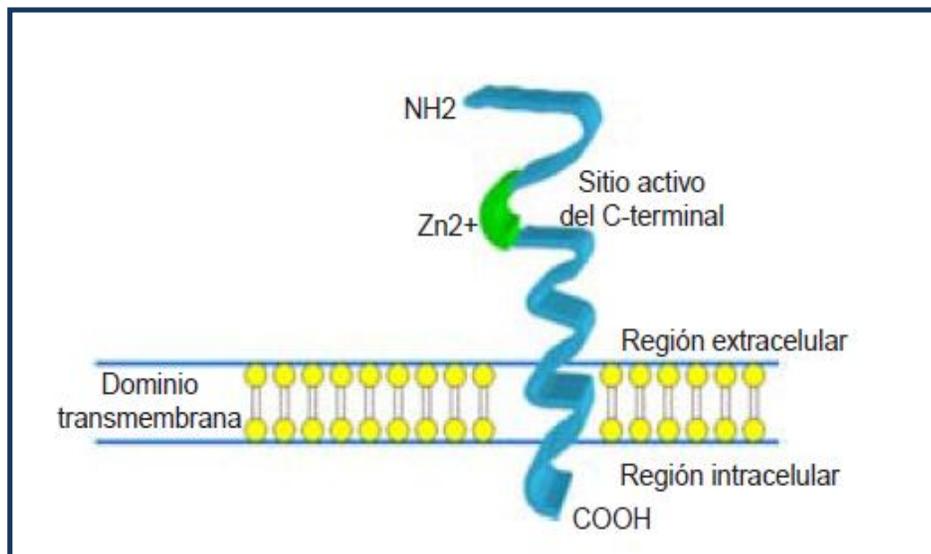


Figura 30. ECA testicular o germinal.^{14, 54}

3. ECA plasmática o soluble: se piensa que ésta derivada de la segmentación proteolítica de la región C-terminal de la ECA somática desde la membrana celular y carece del dominio transmembrana en la porción intracelular; por lo tanto, la ECA soluble corresponde a la región extracelular de la ECA somática y contiene 2 sitios activos.^{14, 54} **Figura 31.**

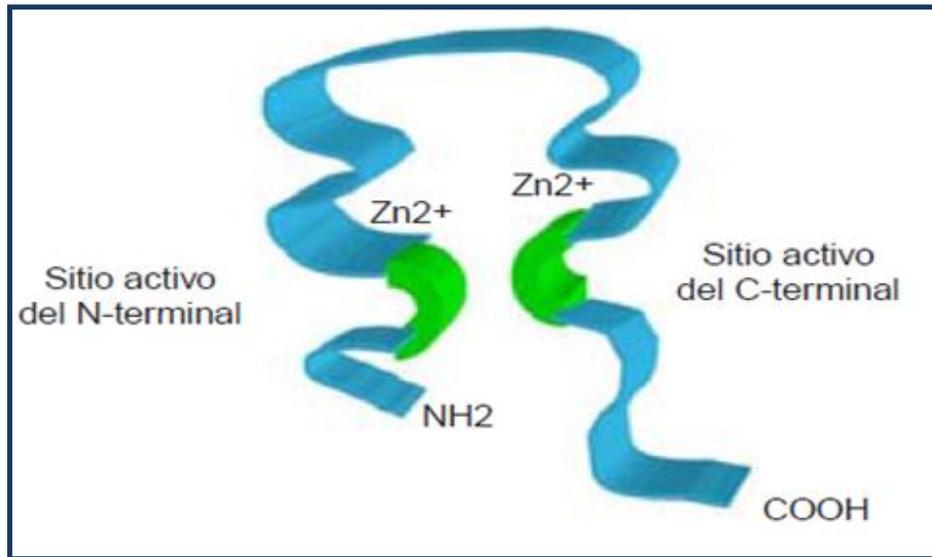


Figura 31. ECA plasmática o soluble.^{14, 54}

La **ECA somática** es la enzima principal para la producción de las angiotensina II. La ECA inactiva la bradicina mediante la liberación del dipéptido Phe-Arg del extremo terminal del péptido. La actividad de la ECA tiene un pH óptimo de 7 a 8 y cae rápidamente con la disminución del pH.^{14, 54}

4.9.7 Enzima Convertidora de Angiotensina II (ECA-II)

Recientemente se encontró un homólogo de ECA, denominado ECA-relacionada a carboxipeptidasa (ECA-2). Esta es una metaloproteasa de zinc expresada predominantemente en el endotelio, corazón, riñón y testículo. La ECA-2 es la responsable de convertir a la AGI y a la AGII en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7 respectivamente. La angiotensina 1-7 ha demostrado ser un potente vasodilatador, además de que potencializa la acción de las bradicininas relacionadas a las prostaglandinas: potencia el efecto del óxido nítrico (ON), del factor hiperpolarizante derivado del endotelio; además tiene un efecto antitrófico y disminuye la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI- 1), lo que confiere las propiedades antiinflamatorias, fibrinolíticas y regulador de la remodelación vascular.^{14, 54}

Cuando la angiotensina II en la sangre alcanza la glándula suprarrenal, se genera la síntesis y la liberación de aldosterona. En la nefrona distal, la aldosterona inicia una serie de reacciones intracelulares que hacen que el túbulo reabsorba Na^+ . La reabsorción de sodio no eleva directamente la presión arterial baja, pero la retención de Na^+ aumenta la osmolaridad, la

cual estimula la sed. El ingreso de líquidos cuando la persona bebe más agua aumenta el volumen del líquido extracelular. Cuando el volumen de sangre aumenta, la presión arterial también aumenta. La angiotensina II influye en la presión arterial a través de múltiples vías. La angiotensina II tiene efectos sobre el balance de líquidos y la presión arterial más allá de estimular la secreción de aldosterona lo que destaca las funciones integradas de los sistemas renal y cardiovascular.^{14, 54}

La angiotensina II aumenta la presión arterial tanto de forma directa como indirecta a través de cuatro vías adicionales:

1. *La angiotensina II aumenta la secreción de vasopresina.* Los receptores de angiotensina II en el hipotálamo inician este reflejo.^{14, 54}
La retención de líquido en el riñón bajo la influencia de la vasopresina ayuda a conservar el volumen sanguíneo, lo que mantiene así la presión arterial.^{14, 54}
2. La angiotensina II estimula la sed. La ingestión de líquidos es una respuesta conductual que expande el volumen sanguíneo y eleva la presión arterial.^{14, 54}
3. La angiotensina II es uno de los vasos constrictores más potentes conocidos en los seres humanos. La vasoconstricción eleva la presión arterial sin cambios en el volumen sanguíneo.^{14,}
4. La activación de los receptores para la angiotensina II en el centro de control cardiovascular aumenta la eferencia simpática, aumenta el volumen minuto, la vasoconstricción y ambos aumentan la presión arterial.^{14, 54}

Los inhibidores de la ECA, estos fármacos bloquean la conversión de la angiotensina I en angiotensina II mediada por la ECA, y ayudan así a relajar los vasos sanguíneos y disminuir la presión arterial.^{14, 54}

Pero los inhibidores de la ECA no carecen de efectos colaterales. La ECA inactiva una citocina llamada bradicina. Cuando la ECA sea inhibida por fármacos, las concentraciones de bradicina aumentan y, en algunos pacientes, esto provoca una tos seca. Una solución ha sido el desarrollo de fármacos llamados sartanes, que bloquean los efectos elevados de la presión de la angiotensina II uniéndose a los receptores AT₁, un subtipo de los receptores de la angiotensina II.^{14, 54}

Receptor de angiotensina tipo 1 (AT-1).

El receptor AT-1 de la angiotensina pertenece a la superfamilia de las siete proteínas G de recubrimiento transmembrana. Tiene una masa molecular de 41 Kda y es codificado por un gen en el cromosoma 3. Se localiza en las suprarrenales, el músculo liso vascular, el riñón y en el

corazón. En el cerebro se localiza en áreas específicas implicadas en la acción de la AGII, la liberación de vasopresina y el control neurogénico de la presión arterial como son las regiones circunventriculares, el hipotálamo, el núcleo supraquiasmáticos y el núcleo del conducto solitario. La estimulación del receptor AT-1 produce la activación de la fosfolipasa C y la movilización de calcio en cuestión de segundos (aumenta el calcio intracelular fomentando la contracción muscular), induce la activación de proteincinasa C y cinasa MAP en cuestión de minutos y además produce la estimulación de la transcripción génica y la actividad de la oxidasa de NADH/NADPH con lo cual se encamina la formación de ion superóxido y peróxido de hidrógeno en cuestión de horas.^{14, 54}

En estudios recientes se ha demostrado que existen varias vías, las cuales los AT-1 y AT-2 modulan la función de la célula endotelial (CE). Una vez estimulado el receptor AT-1 por la AGII, inicia una secuencia de transcripciones que con lleva a una serie de efectos sistémicos, actuando de dos formas:

- 1). Como hormona circulante: produciendo vasoconstricción, estimulación de la síntesis de aldosterona y vasopresina.^{14, 54}
- 2). Un efecto local (autocrino y paracrino): estimulando la proliferación celular de miocitos y de músculo liso vascular, formación de colágeno e induciendo la apoptosis celular al inhibir la regulación transcripcional de la proteína antiapoptósica Bcl-2 (esto ha sido estudiado más en célula endotelial y músculo liso vascular) y probablemente también fomentando la expresión de la proteína proapoptósica Bax.^{14, 54}

La inducción de la apoptosis se ve reforzada por otras vías, por ejemplo: la estimulación del receptor AT-1 aumenta la regulación de la proteína cinasa mitógeno activada (MAPK) ocasionando una inactivación extracelular de las señales reguladoras, disminuyendo de esta forma la transcripción de la Bcl-2. La elevación de la síntesis de radicales libres por la estimulación de la oxidasa de NADH/NADPH también ocasiona una inhibición de la proteína Bcl-2. En forma indirecta la AGI puede producir apoptosis de la célula endotelial al inducir la activación del receptor tipo 1 de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LOX-1) con lo cual se estimula a su vez la síntesis de radicales libres, además de una mayor regulación de la MAPK y de la síntesis del Factor Nuclear KB (NF-KB). El AT-1 altera directamente a la enzima sintetasa de óxido nítrico endotelial (Enos) con lo que disminuye la síntesis de óxido nítrico. La activación de los AT-1 no sólo lo promueve la apoptosis de la célula endotelial, también inhibe la apoptosis por activación de la proteína P13-cinasa, la cual estimula la expresión de una proteína anti-apoptoica. Esto nos indica que la angiotensina tiene un efecto regulador tanto en

la apoptosis como en la regeneración de las células endoteliales y vasos sanguíneos (angiogénesis).^{14, 54}

El AT-1 también aumenta la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) al aumentar la transcripción del RNAm del PAI-1. El PAI-1 es el mayor inhibidor fisiológico del activador del plasminógeno tisular y del activador del plasminógeno tipo urocinasa y por lo tanto juega un papel clave en la trombosis inhibiendo al sistema fibrinolítico. Otra función observada del AT-1 es la inducción y activación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y ésta a su vez cataliza la formación de prostaglandinas y de tromboxano A-2. En situaciones de hipoxia tisular del AT-1 induce además la activación del factor-1 inducido por hipoxia el cual aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fomentando así la angiogénesis y la remodelación vascular. Estos efectos brindan al AT-1 un papel inflamatorio, remodelador y patológico importante al promover la acumulación de células inflamatorias y edema en los eventos agudos como el accidente vascular cerebral (AVC) y cardiopatía isquémica. El bloqueo de los AT-1 con medicamentos antagonistas de los receptores de la angiotensina tipo II (ARA II), es la activación de los PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor o receptor activado por proliferadores peroxisomales). El efecto agonista que logran los ARAII es similar al observado con las proglitazonas; al aumentar la expresión PPAR gamma aumentan los GLUT-4 que son transportadores de glucosa, mejorando el transporte de ésta al interior de la célula y disminuyendo la resistencia a la insulina.^{14, 54}

Receptor de angiotensina tipo 2 (AT-2).

El AT-2 al igual que el AT-1 tiene una masa molecular de 41 Kda. El gen de AT-2 ha sido mapeado en el cromosoma X y se compone de 3 exones y la secuencia codificadora se encuentra en el tercer exón. A diferencia de AT-1, es distribuido en una amplia variedad de tejidos, AT-2 se encuentra expresado primordialmente en tejidos fetales, por lo que tiene una distribución amplia en el feto y ésta disminuye con la edad (patrón transitorio de expresión). Permaneciendo expresado en el adulto en tejidos como la aorta y arterias coronarias y con una densidad mucho menor en la médula suprarrenal, cerebro y tejidos reproductores. Se ha observado que el AT-2 se expresa o aumenta su regulación después de una lesión vascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía dilatada, cicatrización de heridas y lesión de nervios periféricos reflejando de este modo que su mayor expresión es resultado de una reactivación genética de tipo fetal. La activación del AT-2 estimula mecanismos intracelulares involucrados con las fosfatasa de tirosina, serina e inactivación de la cinasa

MAPK. Con su activación también regula la apoptosis (en el músculo liso vascular la promueve y en los cardiomiocitos la disminuye), fomenta la apertura de los canales rectificadores retrasados de K y cierre de los canales de Ca de tipo T en las neuronas, tiene que ver también con diferenciación neuronal y modulación de proteínas de matriz y estructurales en las células endoteliales y neuronales.^{14, 54}

El receptor AT-2 compensa el efecto AT-1 desempeñando una función en el desarrollo, diferenciación celular y la reparación de tejidos. Mientras que la AGII fomenta la fosforilación de varias proteínas mediante el receptor AT-1, la desfosforilación ocurre por el receptor AT-2. Los efectos más visibles de la estimulación del AT-2 son vasodilatación, antiproliferación (al disminuir la migración de células endoteliales) y modulación en la formación de matrices. Al estimularse el AT-2 en el músculo liso vascular (MLV) o en la célula endotelial (CE) bloquea el intercambio de sodio por hidrogeniones (Na-H) en la pared celular, resultando en la elevación de iones H en el interior de la célula (\uparrow el PH), lo cual activa los cininógenos, con el consiguiente aumento de la síntesis de bradicininas; posteriormente las bradicininas se unen al receptor B2R (tanto en la CE como en la célula MLV) estimulando la actividad de la Enos incrementando la concentración de óxido nítrico (ON). De esta forma se fomenta la relajación vascular al estimular a la guanocin monofosfato cíclico (GMPc).^{14, 54} **Figura 32.**

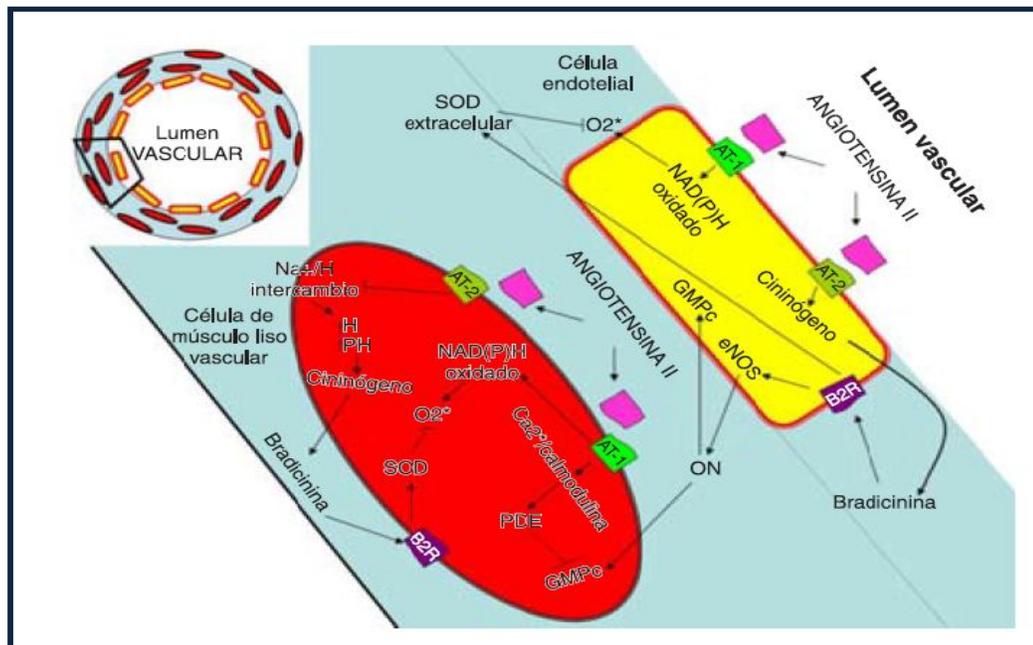


Figura 32. Mecanismos celulares desencadenados con la activación de los diferentes tipos de receptores de la angiotensina en la célula endotelial y la célula de músculo liso vascular.¹⁴

Receptor de angiotensina tipo 1 (AT-1) y tipo 2 (AT-2), receptor de bradicinina tipo 2 (B2R), superóxido dismutasa (SOD), ion superóxido (O₂). Por otro lado, cuando se estimula el B2R también aumenta la expresión extracelular e intracelular de la superóxido dismutasa (SOD) lo cual disminuye y bloquea la formación de moléculas superóxido (radicales libres); también se observa un aumento de la biodisponibilidad de ON, lo cual contribuye a disminuir la expresión del RNAm del AT-1, reduciendo así la disponibilidad de estos receptores en el organismo para su unión con la AII. La disminución de la expresión de los receptores AT-1 también se observa con el uso de los ARA II y esto explica por qué este tipo de medicamentos antihipertensivos no presentan un efecto de rebote importante cuando se suspenden, por lo tanto al suspender el ARA II, la angiotensina II se seguirá uniendo a los receptores AT-2 que se encuentra con mayor expresión.^{14, 54}

4.10 Características de la *Tagetes lucida* Cav.

Información histórica y arqueológica de *Tagetes*.

Fue el grupo náhuatl del centro de México quien heredó y dejó patente en obras de Sahagún y de Hernández los principales antecedentes de la *Tagetes*. Con los nombres de *yiahutli*, *cempoalxochitl*, *macuilxochitl*, *tzitziquilitl*, *tepecempoalxochitl* (Sahagún, 1999), *tlapalcozatli*, *oquichtli*, *tlapaltecacayatl* y *zacaxochitlcoztic* (Hernández, 1959) los náhuatl mesoamericanos identificaron diferentes especies y variedades de *Tagetes*, todas plantas aromáticas.^{57, 58, 60}

En excavaciones arqueológicas recientes en el templo Mayor en la capital de México, la ofrenda número 10, con ubicación en la calle de Guatemala 38, contenía restos de copal y fragmentos de *yahutli*, como ofrendas que los mexicas hacían como parte de ritos de consagración de construcciones de nuevas edificaciones dentro de un espacio considerado sagrado (Montúfar *et al.*, 2003). El *Yiahutli* (*T. lucida*), planta con olor y sabor del anís, se colocaba al fuego sustituyendo al incienso, útil para curar numerosas enfermedades, especialmente la de los ojos y con efecto calmante para los destinados a ser sacrificados (atenuante, medicinal y ceremonial); también se asocia con *T. filifolia*, hierba olorosa, pequeña como la *tepecempoalxochitl*.^{57, 58, 59}

Tagetes lucida Cav

Cuchrucumin, flor de Santa María, hierba añil, naná uarhi, pericón, periquillo y yerbanís (Villarreal, 2003). Algunos usos tradicionales del pericón son: pigmento amarillo para teñir telas; saborizante anisado en bebidas y licores; condimento de elotes y chayotes hervidos; té; cura el

hipo y diarrea; contra la malaria; sahumar en casos de sustos y espanto; ramillete ceremonial y alimento forrajero para ganado y aves de traspatio (SEMARNAT, 2006). Como planta medicinal se emplea en alrededor de 25 padecimientos, utilizando como humo, cataplasma y té (SEMARNAT, 2006); la medicina científica ha validado la efectividad de *Tagetes lucida* en la cura de diarrea y otras enfermedades gastrointestinales (Cáceres *et al.*, 1990) y verificando su actividad antifúngica y antibacteriana (Céspedes *et al.*, 2006; Hernández *et al.*, 2006); en la zona de Atlacomulco, se prepara hervido y el té tibio se aplica con algodón o gasa estéril para limpiar heridas de cesárea y bebiéndolo para evitar infecciones. Se puede encontrar en varios estados de la República Mexicana y es una planta utilizada en la medicina tradicional.^{57, 58, 59}

Distribución en México.

Se conoce de Aguascalientes, Chiapas, Chihuahua, Coahuila, Colima, Distrito Federal, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Zacatecas (Villaseñor y Espinosa, 1998). El té hecho por infusión o decocción de *T. lucida* es recomendado como antidepresivo, así como analgésico y anti-inflamatorio, diurético, estimulante de la menstruación, abortivo, antidiarreico, antiulceroso y antihipertensivo.^{57, 58, 59}

La *Tagetes lucida* es una hierba perenne, aromática, erecta, que crece entre 30 y 95 cm. Se levanta desde una base corta, gruesa y leñosa; cimosamente ramificada. Presenta hojas opuestas, puntiagudas y dentadas, con numerosas glándulas oleosas y flores amarillas en pequeñas cabezuelas terminales.^{58, 59, 60} **Figura 33.**



Figura 33. *Tagetes lucida*. Cav⁸⁷

En cuanto a la composición química de *Tagetes lucida*, el estragol es uno de los principales constituyentes de las esencias, posee un olor agradable, reminiscente a anís y se emplean en la industria de fragancias y sabores. Otros constituyentes importantes son el trans-anetol y el metil eugenol.^{57, 58, 59} **Figura 34.**

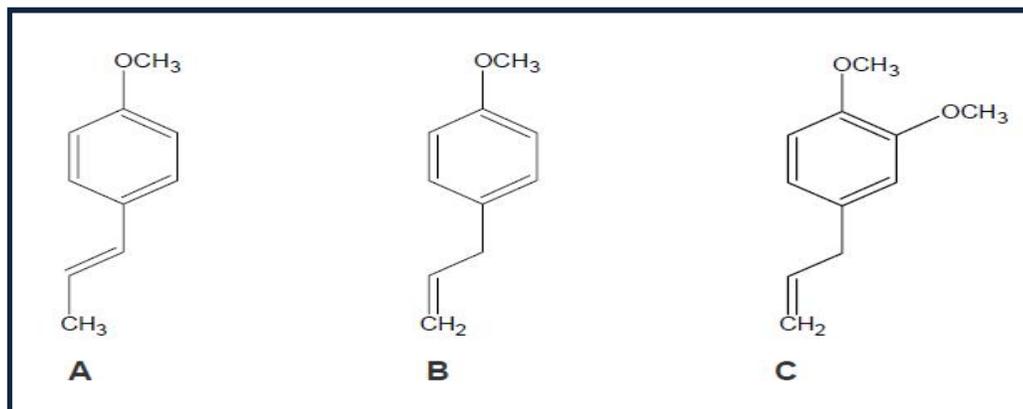


Figura 34. A. Anetol, B. Estragol, C. Metil eugenol.⁸⁸

Los extractos de *Tagetes lucida* en ensayos *in vitro* mostraron actividad antibacterial contra *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* y *Shigella flexneri* y contra bacterias gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*) causantes de las afecciones respiratorias.^{58, 59, 60}

Los extractos metanólicos de *Tagetes lucida* han sido identificados diferentes flavonoides, glucósidos y ácidos fenólicos, tales como pauletin, isorhamnetin, quercetagenini 3-O-arabisonil galactósido y isohamnetin 7-O-glucósido, quercetagenini (3,4-dimetil éter 7-O-β-D glucopiranosido), el ácido 3-(2-O-β-D-glucopiranosido-4-metoxifenil) propanoico y su metiléster. Entre los compuestos aislados de los extractos metanólicos de *Tagetes lucida* que han presentado actividad biológica contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, se encuentran: el 7,8-dihidroxi-6-metoxicumarina, el 7,8-dihidroxycumarina y la esculetina.^{57, 58, 59}

La escoparona, 6,7-dimetoxicumarina y la 6,7-dimetoxi-4-cumarina, presentaron actividad antifúngica contra *Trichophytum mentagrophytes*. Los extractos de acetato de etilo, mostraron actividad antimicrobiana contra *Shigella boydii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, siendo el compuesto bioactivo la 5, 7, 4 – trimetoxiflavona. El extracto etanólico acuoso de las hojas y semillas de *Tagetes lucida* ejerció un efecto hipotensor en perros por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg/kg^{57, 58, 59}

4.11 Características del Omapatrilat.

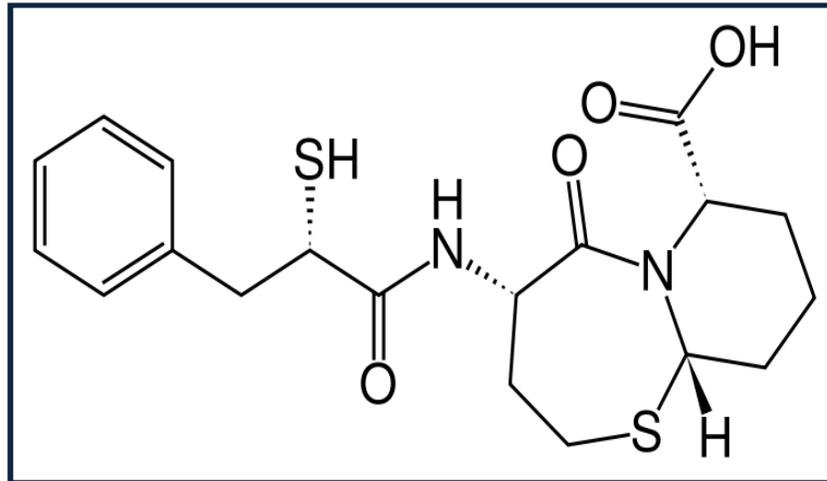


Figura 35. Estructura molecular del Omapatrilat.³⁰

Formula química del Omapatrilat.^{27, 30, 35}

$C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$

Peso molecular.

408.537 g /mol

Acciones farmacológicas del Omapatrilat.

El Omapatrilat (u omapatrilato), es un inhibidor de la vasopeptidasa. También inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), como a la enzima endopeptidasa neutral (NEP). El Omapatrilat tiene una vida media plasmática de 14 a 19 horas en dosis de 18 mg/Kg durante 10 días. Hubo menor cantidad de efectos adversos cardiovasculares con omapatrilat que con lisonopril. La tendencia preocupante es que el angioedema fue más común en el omapatrilat.^{27, 30, 35}

Burrell y col. Investigaron la dosis respuesta y el curso temporal de la inhibición simultánea de la EPN y la ECA por parte del omapatrilat *in vivo* en ratas Sprague-Dawley tanto a nivel plasmático como a nivel renal por autoradiografía cuantitativa. Mientras que todas las dosis de Omapatrilat suprimieron la ECA plasmática solo la dosis de 10 mg/Kg produjo un incremento significativo de la renina plasmática. Con la dosis de 10 mg/Kg se observó una marcada inhibición de la EPN y la ECA en su localización renal. Esa dosis inhibió la ECA plasmática hasta un máximo de 18 horas mientras que la renal se inhibió por 48 horas. La inhibición de la EPN renal volvió a su valor normal a las 24 horas. El Omapatrilat también produce una potente y duradera inhibición de la respuesta presora inducida por angiotensina I en ratas luego de su administración oral o IV.^{27, 30, 35}

La administración oral de omapatrilat mostró potentes y duraderos efectos antihipertensivos en modelos de hipertensión en ratas con renina normal, baja o alta, y potenció significativamente la excreción urinaria de sodio. *Adam y col.* estudiaron el metabolismo de la bradiginina en el corazón infartado e hipertrofiado de la rata. El infarto miocardio (IM) fue provocado por ligadura de la arteria coronaria izquierda, y a los días 1, 4 y 35, los animales fueron clasificados como portadores de IM falso, pequeño, mediano o grande. Se extrajeron membranas de estos corazones y se incubaron con angiotensina I y bradiginina para estudiar su metabolismo previo y posterior a la incubación con un inhibidor de la ECA (Enalapril) o del omapatrilat.^{27, 30, 35}

Tanto el Enalapril como el Omapatrilat tuvieron efectos potenciadores del T $\frac{1}{2}$ de la bradiginina, pero el efecto del Omapatrilat fue mayor. Estos autores también compararon los efectos de la administración crónica de varios inhibidores de la ECA con los del Omapatrilat en el metabolismo de la bradiginina a través el lecho vascular coronario. El metabolismo de la bradiginina se estudió después de un solo tránsito a través el lecho coronario utilizando corazones aislados de Langendorff perfundidos con bradiquininas. Los distintos tratamientos crónicos con inhibidores de la ECA redujeron significativamente la degradación de bradiginina producida por el lecho endotelial coronario, pero el mayor efecto se observó con el omapatrilat.^{27, 30, 35}

Farmacocinética y metabolismo.

La farmacocinética y disposición del Omapatrilat radiomarcado con carbono 14 fue estudiada en perros macho Beagle luego de la administración de una dosis de 200 mg por vía oral o 50 mg por VI en un período de infusión de 15 minutos. Se determinó que la absorción oral fue aproximadamente del 90 % y que la biodisponibilidad era del 13% indicando un considerable primer paso hepático. Luego de la administración oral el 63.8% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 24,3 % en las heces, mientras que los valores luego de la administración endovenosa fueron de 73,8% y 17,3% respectivamente.^{27, 30, 35}

Estudios clínicos.

Inhibición de la ECA y EPN en humanos.

En 9 sujetos con depleción sódica leve se comparó el efecto de una dosis simple de omapatrilat (10 mg) con una dosis de 20 mg de un ECA inhibidor puro como el fosinopril sobre la relación plasmática de angiotensina II/angiotensina I a lo largo de un período de 24 horas. Los valores pico y área bajo la curva para la relación ATII/ATI y para los valores de ATII fueron similares para ambos compuestos y se alcanzó una significativa inhibición de la ECA en todos los casos

a las 24 horas luego de la administración de la dosis. La disminución de la presión arterial en el pico fue similar para ambos compuestos, y ambos difirieron significativamente del placebo.^{27, 30}

El PAN urinario se incrementó con el Omapatrilat pero no con el fosinopril, y se produjo un leve efecto natriurético. El incremento en la actividad de renina plasmática fue inhibido por el fosinopril pero no por el Omapatrilat. El efecto antihipertensivo de una dosis simple de omapatrilat fue de menor duración que la del ECA inhibidor. Por lo tanto para el mismo nivel de inhibición de la ECA, la actividad de un inhibidor dual EPN/ECA como el omapatrilat es diferente biológicamente de un inhibidor puro como el fosinopril. El omapatrilat también fue estudiado en dosis simples orales de 2,5 a 500 mg en hombres sanos.^{27, 30, 35}

Su acción sobre la EPN se valoró midiendo las concentraciones plasmáticas y urinarias de PAN y su segundo mensajero el GMPc, mientras que la actividad de la ECA así como la actividad de la renina plasmática fue usada para valorar los efectos del Omapatrilat sobre el sistema renina angiotensina. La excreción urinaria de PAN se incrementó en una forma dosis dependiente siguiendo a la administración de la droga, a pesar que las concentraciones plasmáticas de PAN no variaron con respecto al valor basal. La excreción urinaria y las concentraciones plasmáticas de GMPc se incrementaron indicando una efectiva inhibición de la EPN. La actividad de la renina plasmática se incrementó y la actividad de la ECA sérica disminuyó, indicando una efectiva inhibición de la ECA; este efecto duró por 24 horas luego de la dosis.^{27, 30, 35}

Efectos sobre la presión arterial.

En un estudio clínico controlado doble ciego de fase I, se administró omapatrilat diariamente por 10 días a 36 voluntarios normotensos a dosis de 10, 25 y 75 mg. La sal de la dieta fue limitada a 6 gr/día desde 4 días previos y durante la administración del Omapatrilat. El omapatrilat ejerció su efecto sobre la presión arterial a través de la inhibición de la EPN plasmática, manifestado en una elevación del PAN urinario y el GMPc plasmático, y una inhibición de la ECA sérica por un período de 24 horas siguiendo a la administración de todas las dosis. La actividad de renina plasmática fue inhibida en una forma dosis dependiente. En un estudio con monitoreo ambulatorio de la presión arterial Asmar y *col*⁽¹³⁾ compararon el omapatrilat con lisinopril en pacientes con hipertensión.^{27, 30, 35}

La dosis de omapatrilat fue titulada en forma forzada de 20 a 80 mg /día y la dosis de lisinopril de 10 a 40 mg. Luego de 6 semanas a dosis máxima, las presiones promedio diastólicas y sistólicas de 24 horas disminuyeron más con omapatrilat que con lisinopril. En un estudio reciente Campese y *col* compararon la eficacia antihipertensiva del Omapatrilat con

respecto al lisinopril en pacientes hipertensos sensibles a la sal. El lisinopril redujo significativamente la presión media ambulatoria en 24 horas y la presión sistólica, pero el omapatrilat fue significativamente más efectivo. El omapatrilat incremento significativamente la excreción urinaria de cGMP comparado con el lisinopril. En otro estudio similar, Ruilope y *col* compararon al omapatrilat con el bloqueante de calcio dihidropiridínico amlodipina, el antihipertensivo más usado en la práctica clínica a nivel mundial.^{27, 30, 35}

En los promedios de todo el día, hubo reducciones más significativas tanto de la presión diastólica como sistólica con omapatrilat que con amlodipina, siendo las diferencias de 5,9 mmHg para la presión sistólica y de 4,4mmHg para la diastólica. En un estudio reciente Campese y *col* compararon la eficacia antihipertensiva del Omapatrilat con respecto al lisinopril en pacientes hipertensos sensibles a la sal. El lisinopril redujo significativamente la presión media ambulatoria en 24 horas y la presión sistólica, pero el omapatrilat fue significativamente más efectivo. Mitchell y *col*.⁽¹⁶⁾ analizaron los efectos de la monoterapia con 40 mg día de Enalapril con respecto a 80 mg de omapatrilat en 167 pacientes con hipertensión sistólica comprobada en los cuales evaluaron la rigidez aórtica proximal a través de hemodinámica pulsátil determinada por tonometría calibrada y doppler pulsado. El omapatrilat produjo mayores reducciones en la presión de pulso tanto periféricas como centrales así como de la impedancia aórtica que el Enalapril.^{27, 30, 35}

Estudios en insuficiencia cardíaca

En un estudio se evaluaron los efectos hemodinámicos agudos luego de administrar omapatrilat a 113 pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV) y una fracción de eyección de 40% o menor ⁽¹⁸⁾. Los pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento con placebo o varias dosis de omapatrilat (1, 2,5, 5, 10, 25, ó 50 mg) y fueron monitoreados por 24 horas. Los parámetros hemodinámicos basales en todos los grupos en tratamiento con una presión de enclavamiento capilar pulmonar media (PECP) de 23,4 mmHg y un índice cardíaco de 2,2 l/min/m². La PECP disminuyó en una forma dosis e pendiente en los sujetos que recibieron omapatrilat, con un rango de disminución de -3,8 mmHg con la menor y -8,1 con la más elevada. El índice cardíaco se incrementó en 0,2 l/min/m² con la dosis más elevada pero no se modificó con la dosis más baja. La presión arterial media también disminuyó en una manera dosis dependiente, con un rango de -2,5 mmHg a una dosis de 2,5 mg hasta -15,2 mmHg a una dosis de 50 mg. En este estudio el omapatrilat fue bien tolerado con más frecuente reporte de eventos adversos en los sujetos que recibieron placebo que los que recibieron el Omapatrilat. En otro estudio multicéntrico doble ciego se randomizaron 369

pacientes con insuficiencia cardíaca para evaluar la eficacia de omapatrilat en su tratamiento.²⁷
30, 35

El compuesto se administró una vez por día por 12 semanas. Los primeros 190 pacientes recibieron dosis de 2,5, 5 ó 10 mg y los últimos 179 recibieron dosis de 2,5, 20 y 40 mg. La frecuencia cardíaca tendió a disminuir con el omapatrilat y la fracción de eyección mejoró en una forma dosis dependiente. La presión arterial disminuyó en una forma dosis dependiente mientras que el índice cardíaco no se modificó. La incidencia combinada de muerte y de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue del 34% con 2,5 mg y de 19% con 40 mg de omapatrilat. En otro estudio similar pero de un solo centro, Mc Clean y col.⁽²⁰⁾ combinaron los resultados del tratamiento con omapatrilat en dosis que iban de 2,5 a 40 mg por día. En los 42 pacientes estudiados la fracción de eyección ventricular se elevó significativamente de 31% a 45% y hubo una significativa reducción en el volumen de fin de sístole y en el stress de la pared ventricular izquierda y un incremento del volumen por latido.^{27, 30, 35}

Los resultados más contundentes de la eficacia de omapatrilat en insuficiencia cardíaca provienen del estudio IMPRESS. En este estudio se compararon 289 pacientes tratados con omapatrilat a una dosis cuyo objetivo era llegar a 40 mg/día, y 284 pacientes a los cuales se administró lisinopril cuya dosis objetivo era llegar a 20 mg/día. Todos los pacientes habían estado previamente con un IECA. El omapatrilat fue más efectivo en producir un mejoramiento en pacientes con clase funcional III/VI (39 mejoraron, 0 empeoraron; versus 29 mejoraron 4 empeoraron). Al finalizar el 7 mes de observación, el grupo tratado con omapatrilat tuvo una ventaja significativa en los objetivos primarios del estudio como mortalidad, admisiones por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y discontinuación de la medicación en estudio por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Se encuentra en ejecución otro estudio llamado OVERTURE (*omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events*) para evaluar la eficacia clínica de omapatrilat en insuficiencia cardíaca que pretende reclutar 4420 pacientes.^{27, 30, 35}

Efectos adversos

En los estudios, el Omapatrilat ha mostrado una mayor incidencia de tos que con los IECA tradicionales, del orden del 7%. Los mareos también son más comunes, de alrededor del 10%, especialmente en los pacientes a los cuales se administraron las dosis más altas de inicio, reflejando probablemente una rápida reducción de la presión arterial. También se produce cierto grado de rubefacción facial debida a su acción vasodilatadora, especialmente luego de la primera dosis pero que no recurre con la administración continuada del fármaco. Pero el efecto

colateral más preocupante es la aparición de angioedema. En distintos ensayos clínicos que abarcaron a 7000 pacientes se han detectado 44 casos de angioedema 4 de ellos severos que requirieron entubación. Este efecto colateral se conoce que está asociado a los inhibidores de la ECA y que puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En las instancias que la hinchazón ocurre en la cara y labios, la condición generalmente se resuelve sin tratamiento, pero en el caso de edema laríngeo puede ser fatal sin tratamiento y es resistente a los antihistamínicos. Este efecto colateral es más frecuente en individuos de raza negra que en otros grupos étnicos. ^{27, 30, 35}

Si bien la causa no es bien conocida se cree que es mediada por bradicininas, y la inhibición tanto de la ACE como de la NEP genera mayores incrementos de estos péptidos. El riesgo parece ser mayor si el Omapatrilat es dado a dosis de comienzo de 10 mg, aunque luego la dosis se titule hacia arriba. Recientemente se completó el estudio OCTAVE (*Omapatrilat cardiovascular treatment versus enalapril*). Este fue un gran estudio (n=25302 pacientes) doble ciego que comparó omapatrilat con enalapril a lo largo de 24 semanas en pacientes hipertensos. La población en estudio comprendió tres subcohortes: pacientes con: (1) hipertensión no tratada, (2) hipertensión leve a moderada previamente tratada y (3) pacientes con hipertensión moderada a severa ($\leq 180/110$) previamente tratada. El omapatrilat se comenzó a una dosis de 10 mg/día y titulada a 20, 40 y 80 mg a intervalos de dos semanas; el enalapril se comenzó a una dosis de 5 mg una vez por día y fue titulada hasta una dosis de 40 mg por día. Este estudio demostró que comparado con la dosis pico de 40 mg/día de enalapril, la dosis de 80 mg de omapatrilat produjo un descenso mayor de la presión arterial, de aproximadamente 3 mmHg (sistólica) y 2 mmHg (diastólica). Los pacientes con omapatrilat requirieron menor terapia antihipertensiva adicional para alcanzar la presión buscada de 140/90 mmHg que los pacientes tratados con enalapril. ^{27, 30, 35}

El angioedema se observó en 274 (2,17%) en los pacientes que recibieron omapatrilat versus 86 (0,68%) en los que recibieron enalapril (risk ratio de 3,17 [IC 95% 2, 524, 12]). Los episodios individuales con omapatrilat fueron más severos y ocurrieron más tempranamente que con enalapril. ^{27, 30, 35}

5.0 METODOLOGÍA

5.1 Métodos y material.

Material de laboratorio:

- ◆ Matraz volumétrico de 1L
- ◆ Vasos de precipitado de 50 mL
- ◆ Caja Petri
- ◆ Viales ámbar
- ◆ Hilo seda 4/0
- ◆ Piseta
- ◆ Micropipeta Wilson Pipetman®
- ◆ Válvula
- ◆ Cámara inflable
- ◆ Algodón o gasas
- ◆ Jeringas de 1mL
- ◆ Termómetro Widder®

Material biológico:

Ratas hipertensas espontáneas (SHR) machos de 9 a 11 meses con un peso promedio de 300-330 g.

Equipos

- ◆ Equipo de evaluación de presión arterial no invasiva (SPAM)
- ◆ Computadora integrada con el software SIERVART 1
- ◆ Computadora integrada con el software ACQ 381 KNOWLEDGE
- ◆ Decodificador
- ◆ Calentador
- ◆ Balanza analítica (Sartorius® BL60S 0.1 mg-60 g)
- ◆ Balanza granataria para animales (OHAUS® 0.1-2610 g)
- ◆ Baño PoliScience® 801 (0-105 °C)

Reactivos y fármacos.

- ◆ Solución Krebs (1 L)
- ◆ Carbógeno (PRAXAIR: 95% O₂ y 5% CO₂)
- ◆ Éter
- ◆ Solución salina fisiológica
- ◆ Alcohol
- ◆ Acido pícrico
- ◆ Omapatrilat
- ◆ Compuesto aislado de Tagetes lucida Cav
- ◆ Angiotensina II

Metodología de investigación

- ◆ Los protocolos se realizaron para los siguientes lotes:
- ◆ Ratas SHR Control
- ◆ Ratas SHR + Omapatrilat
- ◆ Ratas SHR + Compuesto X

El Omapatrilat y el compuesto X se administraron a una dosis de 1 mg/Kg/i.m cada 24 horas durante 4 días consecutivos y al quinto día se extrajo la aorta para determinar las Curvas Concentración Respuesta a Ang II.

Método de evaluación para determinar la presión arterial en rata SHR consciente.

Se utilizaron 6 ratas hipertensas por lote, los resultados obtenidos experimentalmente se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA) el cual permite utilizar un número de individuos menor o igual y hace significativos los resultados. El modelo experimental que se empleó para la evaluación es llamado Sievert. La técnica de evaluación fue la siguiente:

El animal en experimentación se introduce en una caja que en la cual tiene unas placas metálicas, mismas donde la rata coloca cada una de sus extremidades, estas placas metálicas están conectadas a un cable transductor, cada una hasta un plug de salida donde se recibe la señal, misma que se introduce a un decodificador el cual convierte los impulsos provenientes del animal en señales gráficas que detecta la computadora. El modelo está provisto de un sensor de pulso, el cual se sujeta a la cola de la rata y percibe la señal de la misma en la vena de la cola. Este sensor traduce la señal hasta el decodificador, el cual pasa la señal a la PC en forma de gráfica.

Cuenta también con una bomba de aire conectada mediante una manguera a una membrana elástica en forma de anillo por donde se introduce la cola del animal y también se comunica hacia el decodificador. Se inyecta aire por medio de una jeringa que funge como bomba, la cual ejerce una presión directamente sobre la cola de la rata, esta presión de aire ejercida se registra en la computadora como incremento de presión en mmHg y al retraer el émbolo de la misma jeringa disminuye la presión sobre la cola del animal.

El software permite realizar la captura y el registro de los datos por los sensores y transductores. Este software está organizado para operarse mediante el sistema operativo de la PC cada una de las acciones se efectuaron con las teclas de función F1, F2, F3, etc., así como de algunas teclas adicionales. Este software es capaz de registrar distintos parámetros

como el pulso, **presión sistólica**, **presión diastólica** y **frecuencia cardiaca**. Estos parámetros se reconocen como canales activos, con los cuales se realizó el monitoreo.

Calibración del equipo experimental.

La calibración consiste en verificar que cada elemento del modelo este adecuadamente conectado con el decodificador; y que éste a su vez con la PC. Posteriormente se da inicio al programa Sievart 1.

El primer paso es inyectar aire para que incremente la presión del sistema hasta una presión entre 250 y 300 mmHg esta presión se debe mantener constante durante unos segundos. La presión no debe variar en este lapso de tiempo. Así se verificó que funcionó adecuadamente y se corrobora que no exista fuga de aire y por consiguiente una falsa presión ejercida. En el caso que exista una variación de la presión al momento de inyectar aire, se reemplaza la membrana elástica que recubre el anillo (donde se introduce la cola del animal) o se verifica que no exista ninguna fuga de aire en algunas de las mangueras que conducen el aire hacia la membrana, para corroborar se vuelve a inyectar aire para medir el incremento de presión; cuando la presión permanece constante entonces se realiza el monitoreo. El sistema operativo que controla el registro de los datos no requiere calibración.

Modelo “*in vivo*” en rata SHR consciente.

Evaluación del efecto antihipertensivo del compuesto X aislado de la *Tagetes lucida Cav.* Se trabajo con lotes de 6 ratas de la cepa hipertensa espontánea (SHR), de 6 meses de edad. Se pesaron y se marcaron. La primera semana de experimentación se monitoreó la frecuencia cardiaca, la presión sistólica y diastólica básicas cada 15 minutos durante 2 horas por 4 días, utilizando el modelo de evaluación SIEVART. Se procuro realizar las lecturas a la misma hora para controlar las variables.

En la segunda semana de experimentación se administro el compuesto X aislado de *Tagetes lucida Cav.* a una dosis de 1 mg/Kg por vía i.m cada 24 horas. Se monitoreó la frecuencia cardiaca, la presión sistólica y diastólica cada 15 minutos durante 2 horas por 4 días.

Preparación de la solución de Omapatrilat:

Primero se peso en una balanza analítica la cantidad de fármaco necesaria según la dosis conforme al peso de cada rata, posteriormente se adicionó el volumen de solución salina fisiológica necesaria con ayuda de una micropipeta.

El Omapatrilat se administro por vía i.m e inmediatamente se monitoreo la presión arterial y frecuencia cardiaca cada 15 minutos durante 2 horas por 4 días. Al termino de las semanas de experimentación se calcularon los valores promedio de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca, posteriormente se graficaron como **curvas temporales del efecto antihipertensivo**.

El protocolo de evaluación que se empleo para medir la actividad del compuesto X aislado de *Tagetes lucida* Cav, fue el mismo empleado para el Omapatrilat.

La técnica que se empleo para determinar el efecto antihipertensivo de los compuestos *Tagetes lucida* Cav y Omapatrilat fue el mismo para establecer los controles positivos.

Método de evaluación. Modelo “In vitro” en aorta de rata.

Preparación de la solución de Krebs.

La solución de Krebs es una solución de perfusión que se utiliza en el estudio de órganos y tejidos in vitro conocido como baño de órganos, está constituida por las siguientes sales:

Cuadro7. Reactivos empleados para la solución de Krebs.

Reactivo	1 Litro
NaCl	6.9 g
Dextrosa	2.1 g
NaHCO₃	2.1 g
KCl	0.35 g
MgSO₄. 7H₂O	0.39 g
K₂PO₄	0.16 g
CaCl₂. 2H₂O	0.37 g
Ca-Na-EDTA	0.01 g

Se pesan los compuestos correspondientes en una balanza digital o analítica, dependiendo de la cantidad necesaria de los mismos se coloca una cama de agua destilada en el matraz aforado de 1.0 L antes de adicionar las sales disueltas. Uno a uno de los reactivos se disuelven en un vaso precipitado de 50 mL con un agitador magnético y se va adicionando al matraz aforado de 1.0 L, se lleva hasta la marca de aforo con agua destilada. El CaCl₂ se debe agregar hasta el final ya que de lo contrario puede precipitarse.

Preparación del compuesto X.

Para preparar el compuesto X aislado de la *Tagetes lucida* Cav. Se peso lo necesario para administrar 1mg/Kg de peso correspondiente a la de la rata, por vía i.m.

Solubilizando a un volumen final de 0.5 mL con solución salina fisiológica. Esta administración se realizó durante toda una semana.

Preparación del Omapatrilat.

Para preparar el Omapatrilat. Se peso lo necesario para administrar 1mg/Kg de peso correspondiente a la de la rata, por vía i.m. Solubilizando a un volumen final de 0.5 mL con solución salina fisiológica. Esta administración se realizó durante toda una semana.

Obtención de la aorta torácica en rata. Se realizo el marcado y pesado a las ratas en experimentación, después se anestesia la rata por vía intraperitoneal con Pentobarbital sódico (63 mg/mL), con una dosis de 45 mg/Kg. Una vez anestesiada se procede a dejar expuestos los órganos internos correspondientes a la cavidad torácica de la rata mediante un corte transversal, se retira el corazón y los pulmones con el fin de visualizar la aorta con ayuda de pinzas y tijeras.

Se extrae la aorta con mayor cuidado posible y se coloca en una caja Petri con solución de Krebs diferenciando la porción torácica de la abdominal. Se retira el exceso de sangre de cada una de las porciones. Se coloca la caja Petri con las muestras a una parrilla para mantener una temperatura de 37°C más oxigenación con gas carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂), se retira el exceso de grasa y tejido conjuntivo que cubren ambas porciones de la aorta hasta que estas queden lo más limpias posibles sin manipularlas en exceso y por ultimo corta la aorta en anillos de 3mm de ancho.

Montaje de la muestra en las cámaras de tejido aislado. Se enciende el equipo y el baño de agua con recirculación a una temperatura de 37°C, se revisa y cierra todas pinzas de paso para proceder a llenar el matraz enchaquetado con solución de Krebs y se oxigena. Se lava cada una de las cámaras de tejidos aislados con solución de Krebs, una vez lavadas llenarlas con la misma solución hasta la marca de 10 mL y oxigenarlas para colocar los anillos de aorta de hilo seda de 4/0 el cual se amarra en ganchos de acero inoxidable. Se colocó la aorta a estos ganchos y los hilos se amarraron hacia los tensores. Se le aplica una tensión de 3g. Se procede de la misma manera para cada una de las cámaras colocando un segmento de aorta torácica.

Manejo del Software “Acknowledge”. Se realiza el encendido de la computadora y se procede a abrir el programa ACQ Acknowledge, abrir el tipo GTL posteriormente la carpeta de aorta usando los comandos MP100, Show input values, Options, values (2digitos), el monitor muestra un recuadro de los valores de tensión de los hilos en las diferentes cámaras, las cuales se identifican por números y colores de izquierda a derecha. Se ajustan los valores a 3 g manualmente y finalmente se oprime el botón start para dar inicio al experimento una vez ajustadas las cámaras hacer cada 15 minutos lavados por una hora, pasado éste tiempo realizar la Curva Concentración-Respuesta acumulativa con el compuesto prueba.

Preparación de la angiotensina II para agregar a las cámaras de tejido aislado. Para realizar la Curva Concentración-Respuesta a Angiotensina II, se pesa la cantidad necesaria de Angiotensina II para obtener una concentración igual a 10^{-6} [M]. Se disuelve los gramos pesados de esta en 1 mL de solución de Krebs. A partir de la solución anterior, se realiza diluciones necesarias para obtener una serie de concentraciones las cuales son: 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} [M]. Manteniendo las diluciones en baño de hielo.

A cada cámara se debe añadir 0.1 mL de la solución diluida de angiotensina II, empezando por la solución más diluida 10^{-12} [M] y esperar el tiempo necesario hasta que la contracción alcance su valor máximo. Una vez alcanzado el valor máximo de contracción se adicionan 0.1 mL de la siguiente solución 10^{-11} [M], y así sucesivamente se realiza con las soluciones restantes.

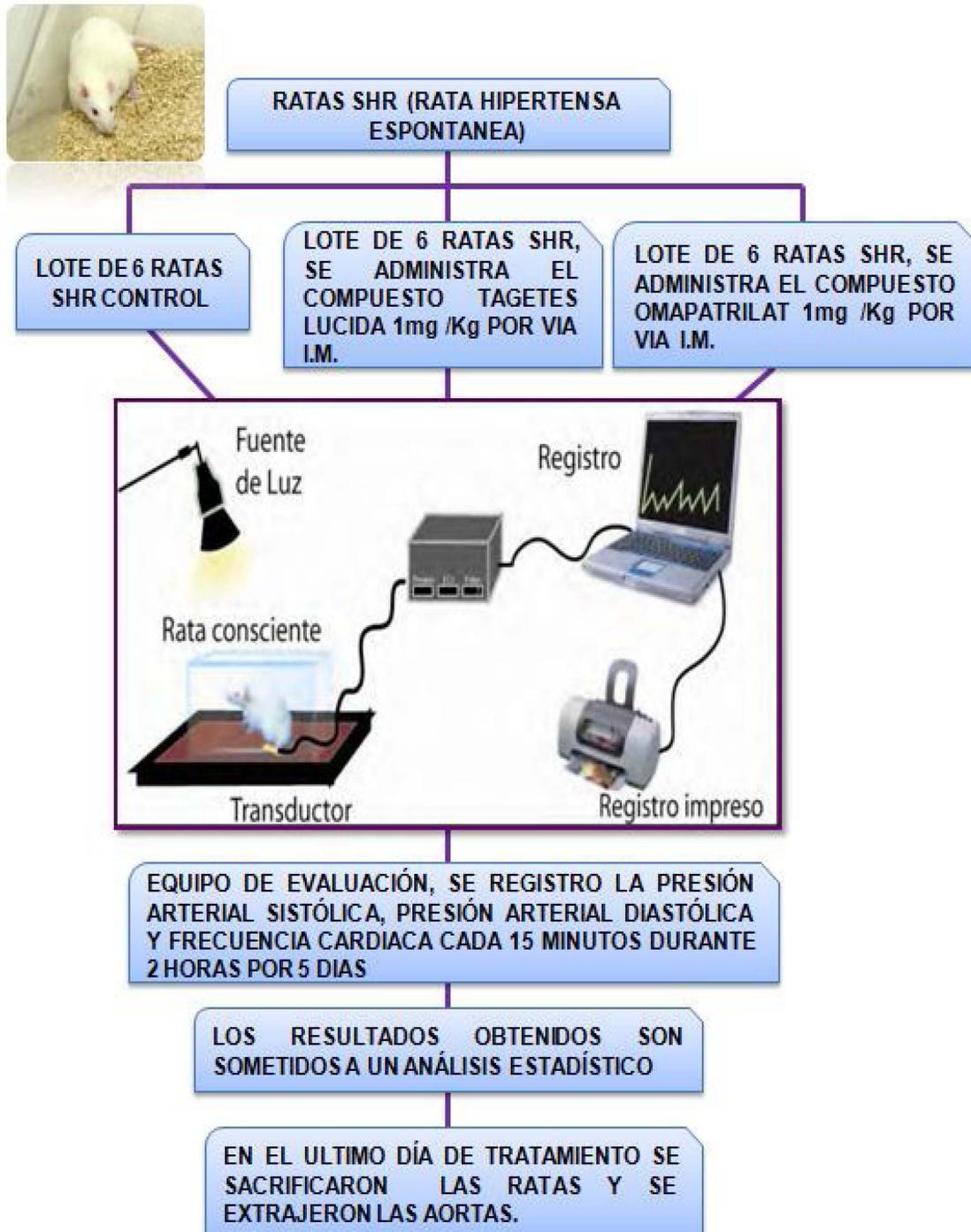
Nota: Siempre se debe de partir de la solución más diluida a la más concentrada.

Realizar las curvas de Concentración-Respuesta a Angiotensina II en aorta de rata SHR previamente tratadas con el compuesto X, Omapatrilat y Captopril.

Para llevar a cabo este protocolo las ratas fueron tratadas previamente con el compuesto X, Omapatrilat y Captopril con una dosis de 1 mg/Kg por vía i.m durante 4 días. En el quinto día se obtuvo la aorta torácica de la rata SHR y se procedió a realizar la Curva Concentración-Respuesta a Angiotensina II.

Desarrollo experimental.

Diagrama de flujo (Modelo *in vivo*).



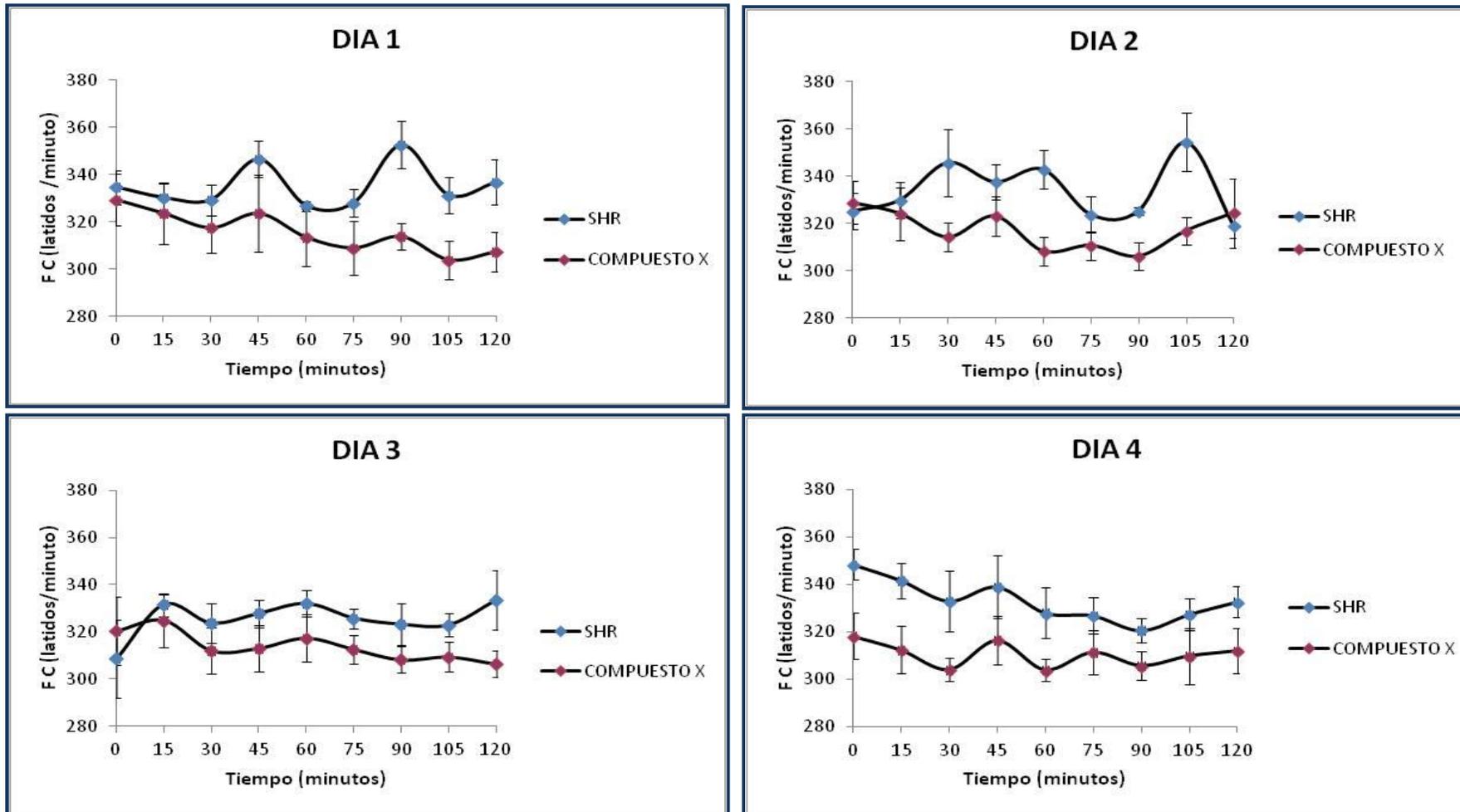
Desarrollo experimental.

Diagrama de flujo (Modelo *in vitro*).

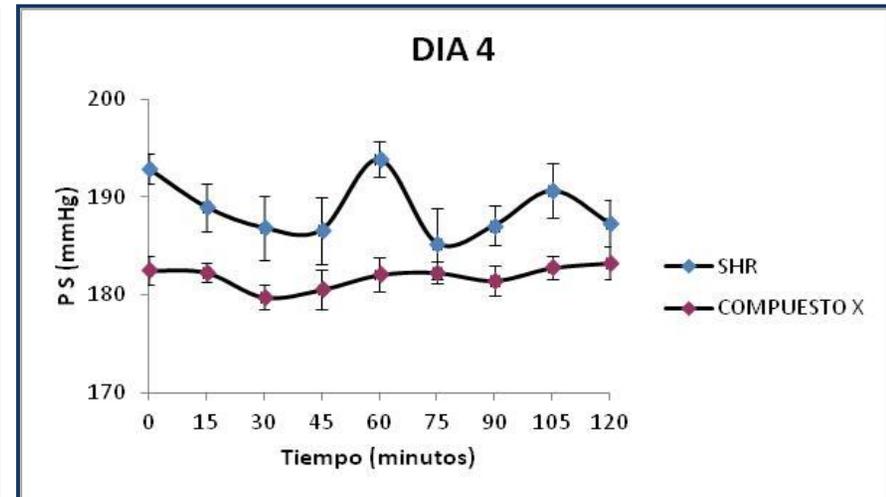
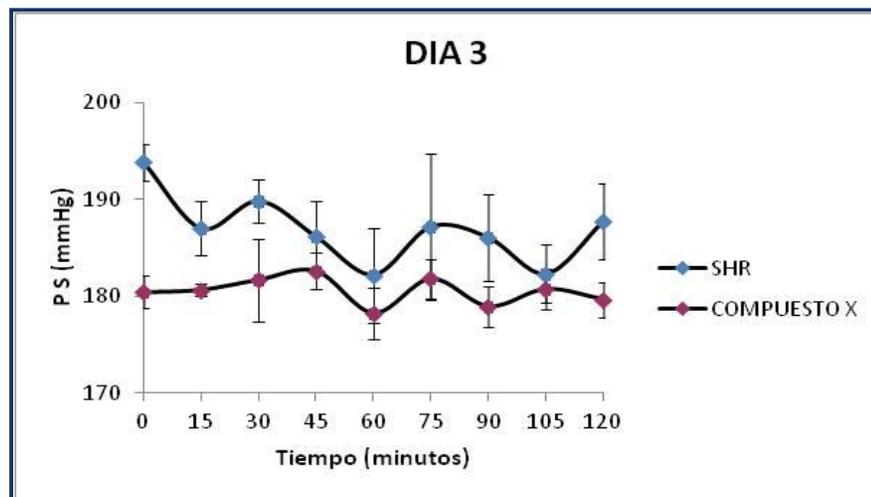
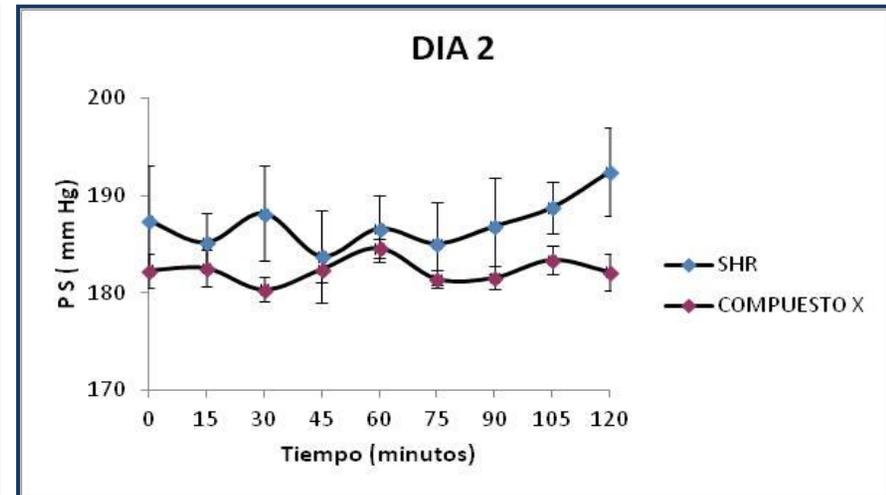
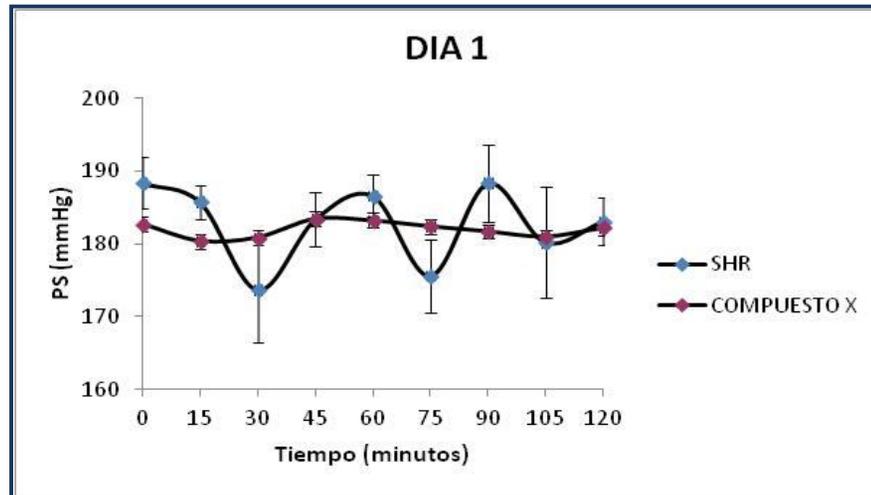


6.0 Resultados.

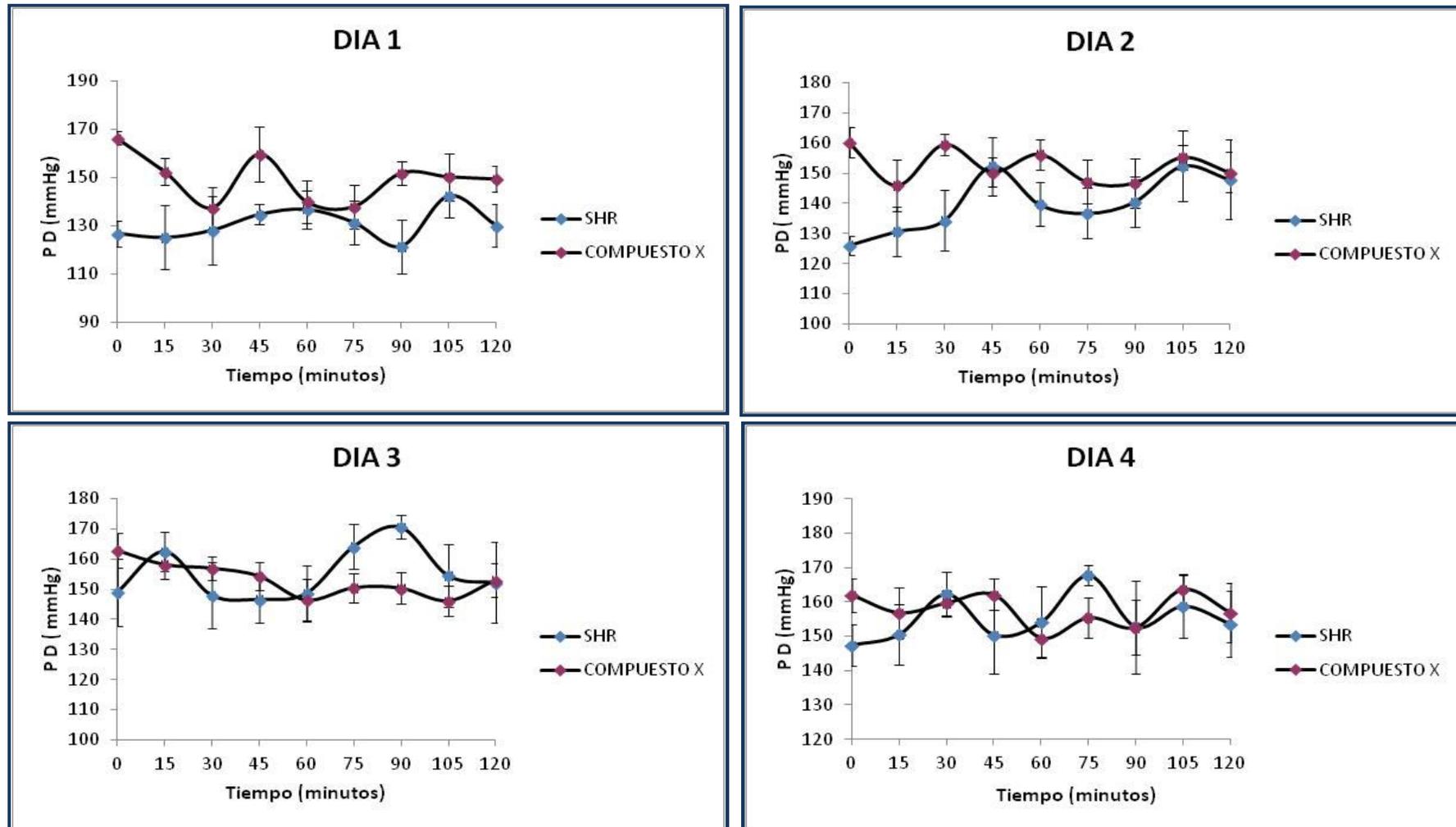
A continuación se presentan los resultados obtenidos tanto para los controles como para el extracto de *Tagetes lucida* y el Omapatrilat en el modelo de rata SHR consciente. Para ello se muestran curvas temporales de la frecuencia cardiaca, presión diastólica, presión sistólica vs tiempo. Estos compuestos se administraron en una dosis de 1 mg/ kg por vía i.m cada 24 horas en rata SHR. Se obtuvieron los valores promedio de las presiones sistólica y diastólica, además de la frecuencia cardiaca durante 2 horas por 4 días. Así como la curva concentración respuesta a angiotensina II para los mismos compuestos.



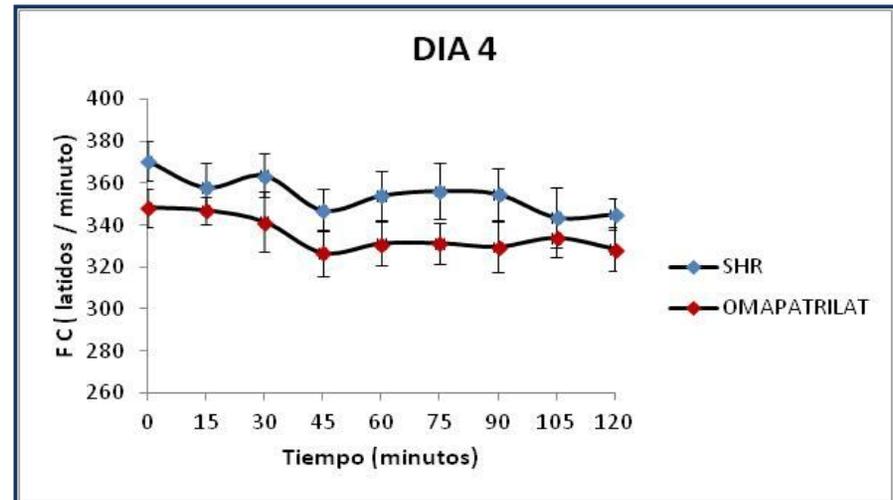
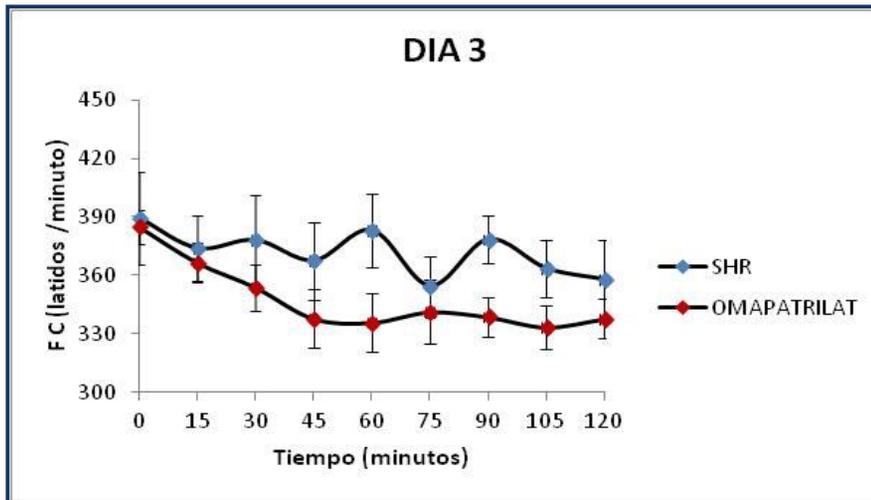
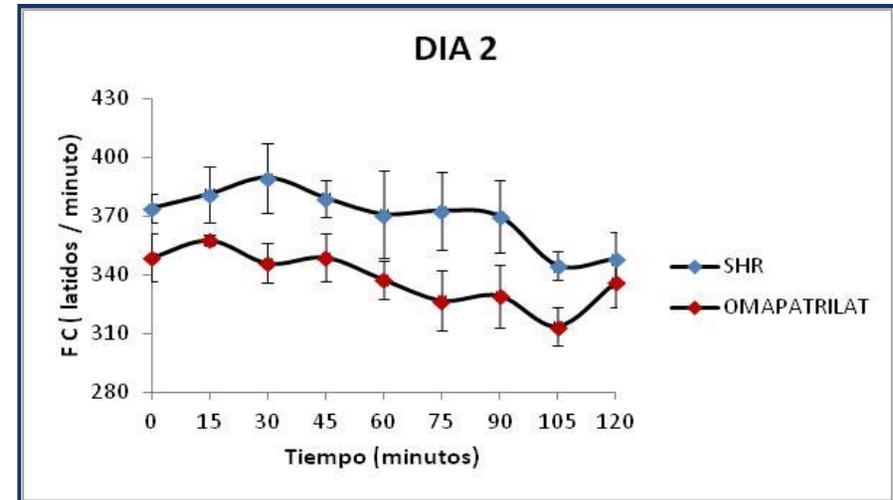
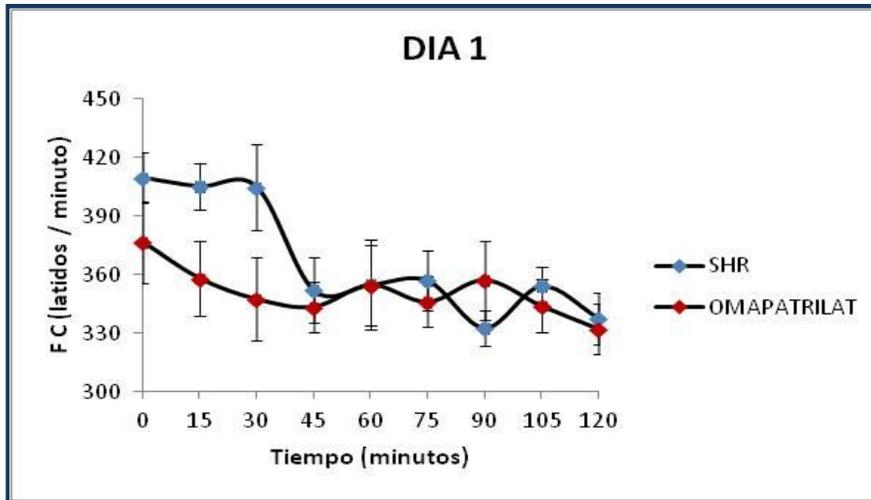
Gráfica 1. Curvas temporales del compuesto X (1 mg/Kg/24 H vía i.m) obtenido de *Tagetes lucida* sobre la frecuencia cardiaca en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día del efecto del compuesto X sobre el ritmo cardiaco, aunque se observa que el efecto del compuesto X tiende a estabilizar la frecuencia cardiaca. No hubo ningún cambio significativo. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estándar; n = 6 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.



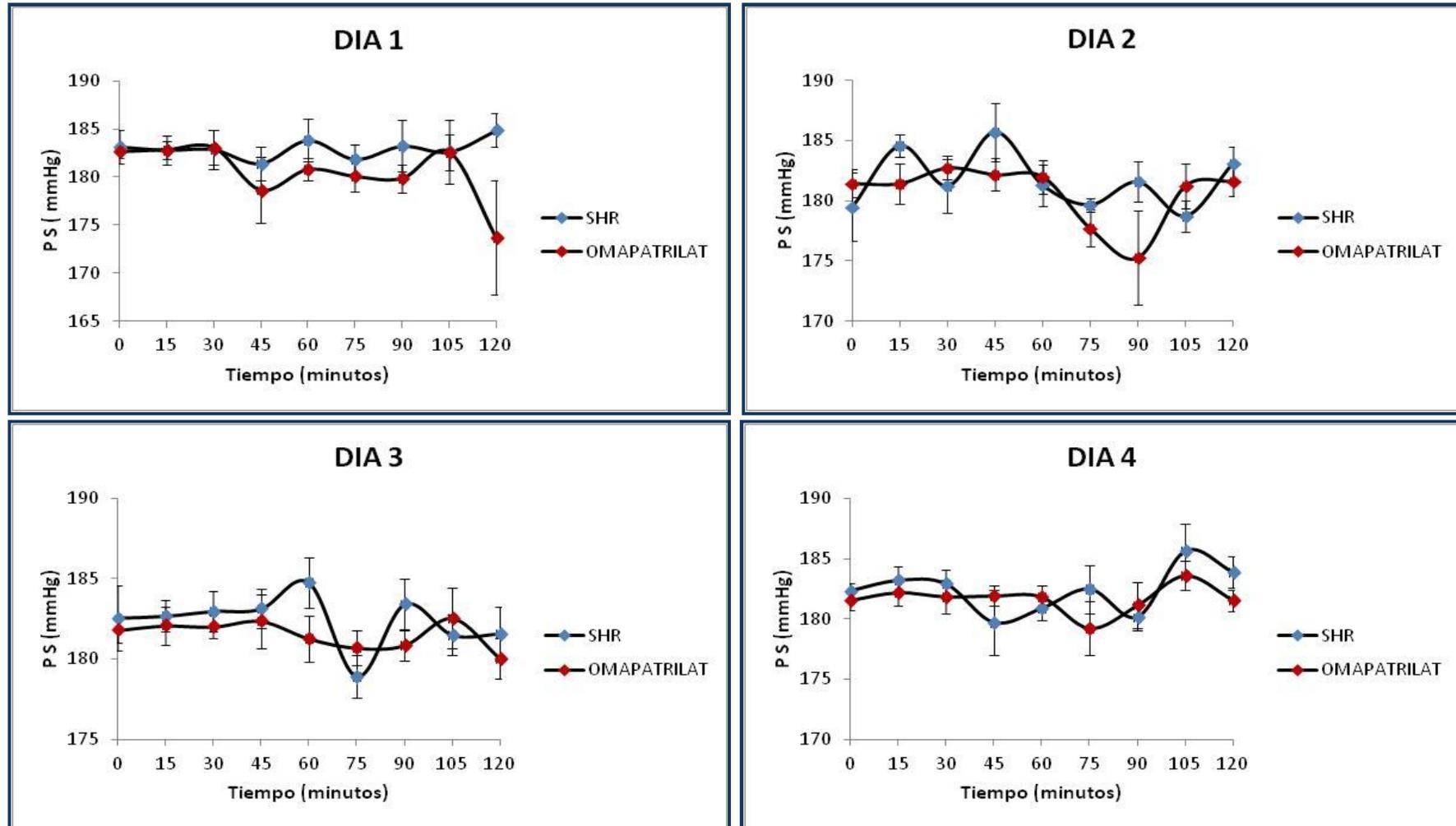
Gráfica 2. Curvas temporales del compuesto X (1 mg/Kg/24 H vía i.m) obtenido de *Tagetes lucida* sobre la presión sistólica en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día del efecto del compuesto X sobre la presión sistólica. Como podemos observar el efecto del compuesto X fue disminuir significativamente la presión sistólica durante los 4 días. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n=6 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.



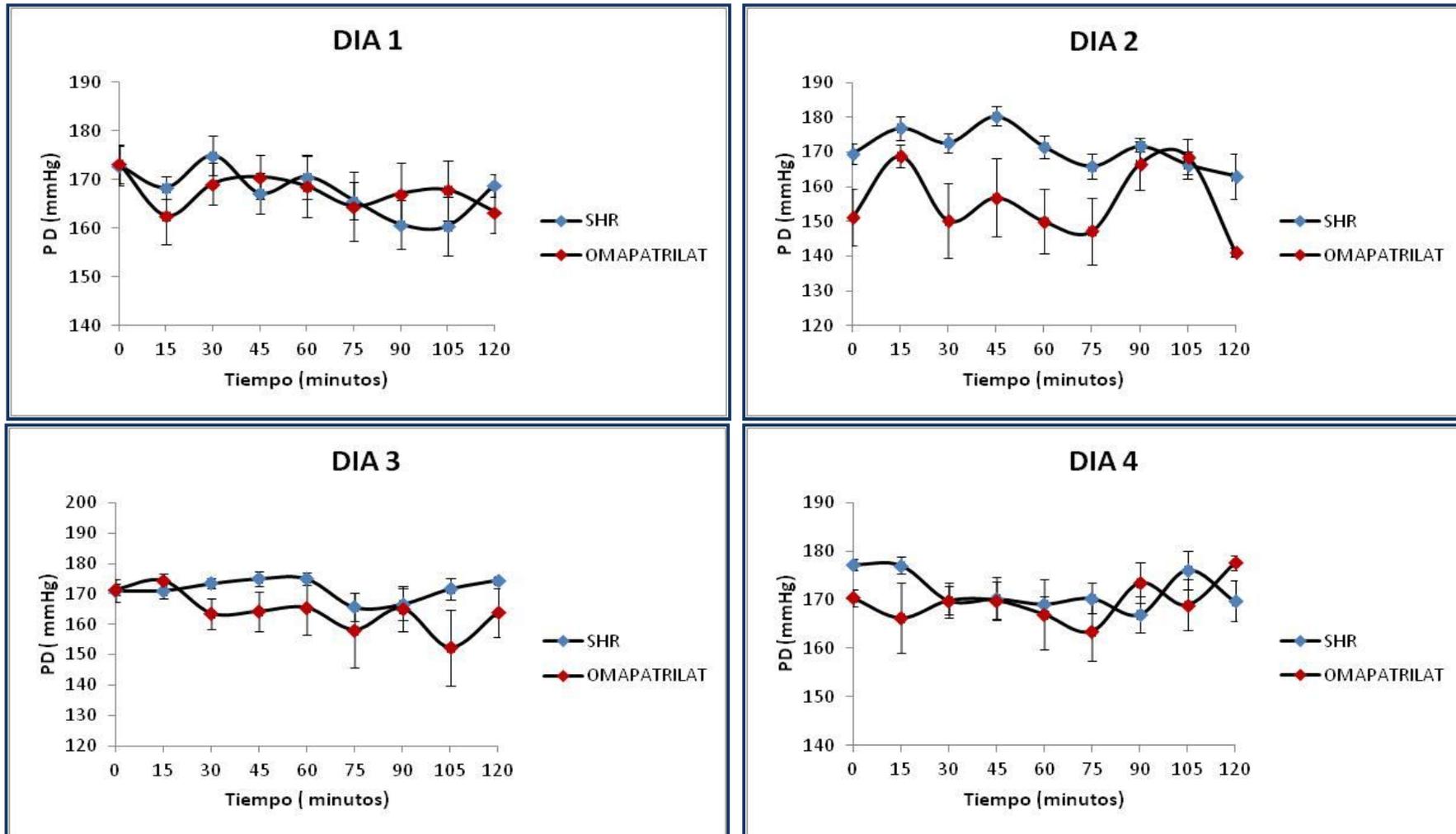
Gráfica 3. Curvas temporales del compuesto X (1 mg/Kg/24 H vía i.m) obtenido de *Tagetes lucida* sobre la presión diastólica en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día el efecto del compuesto X sobre la presión diastólica. Para los días primero y segundo el efecto del compuesto X incremento la presión diastólica mientras que en los días 3 y 4 se mantuvieron en valores control. No hubo ningún cambio significativo. (SHR). Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n=6 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.



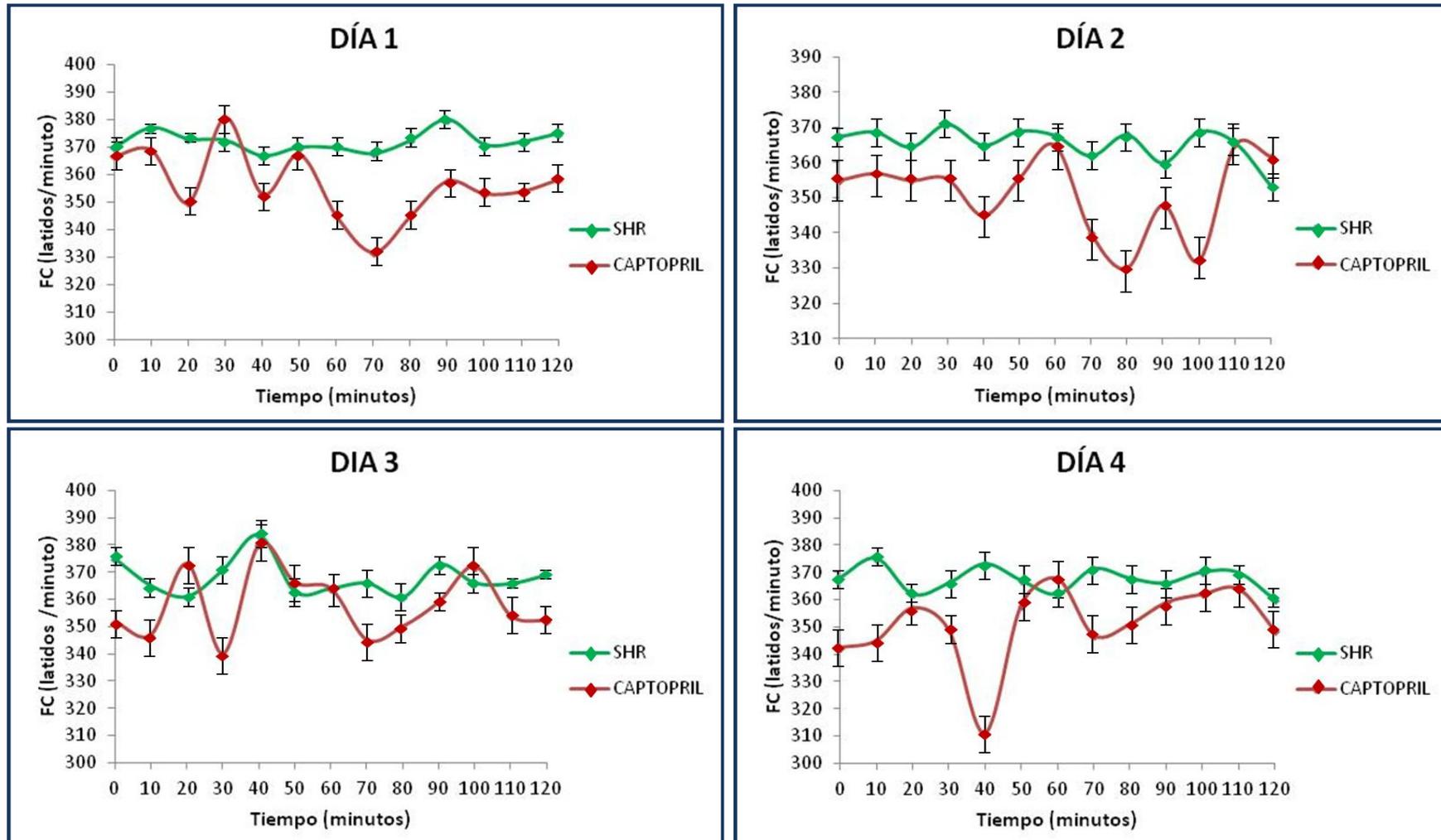
Gráfica 4. Curvas temporales del Omapatrilat (1 mg/Kg/24 H vía i.m) sobre la frecuencia cardiaca en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día del efecto del Omapatrilat sobre el ritmo cardiaco. Para los días segundo, tercero y cuarto el Omapatrilat redujo la frecuencia cardiaca significativamente. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n=6 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.



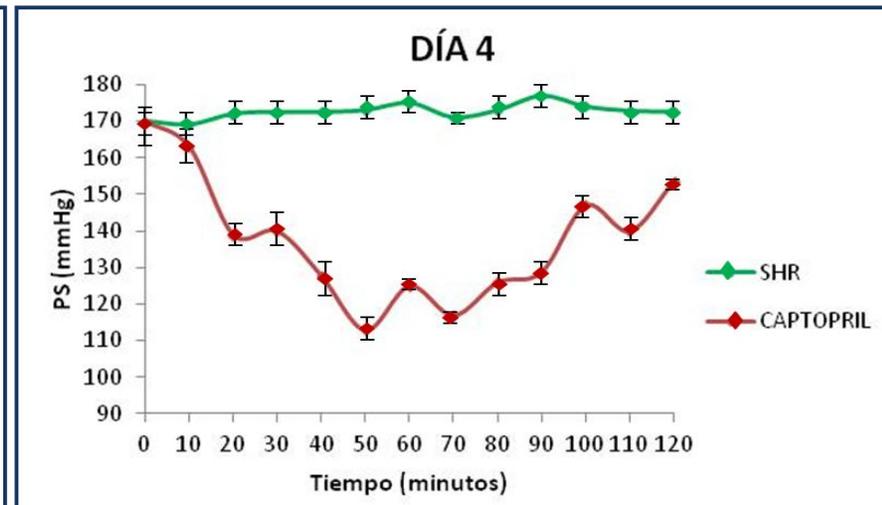
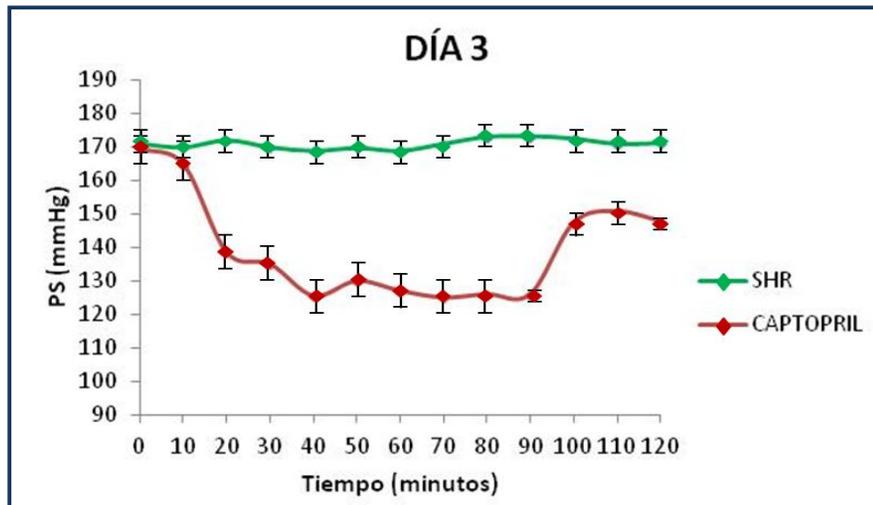
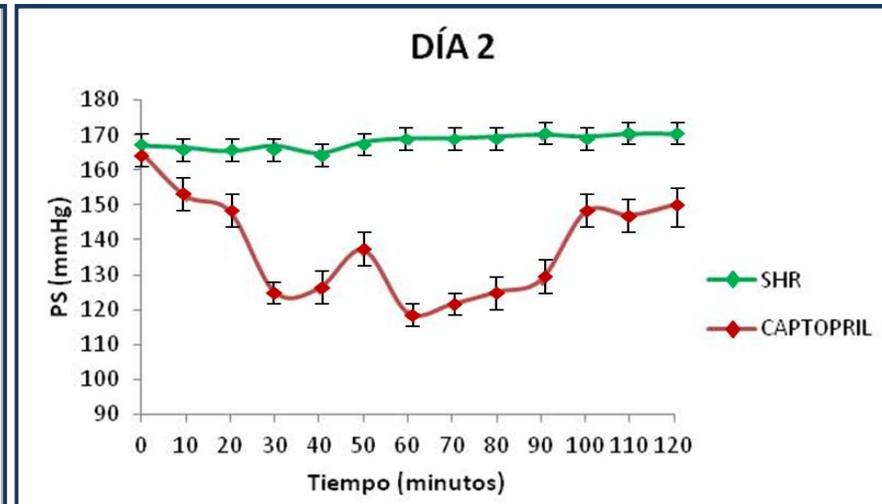
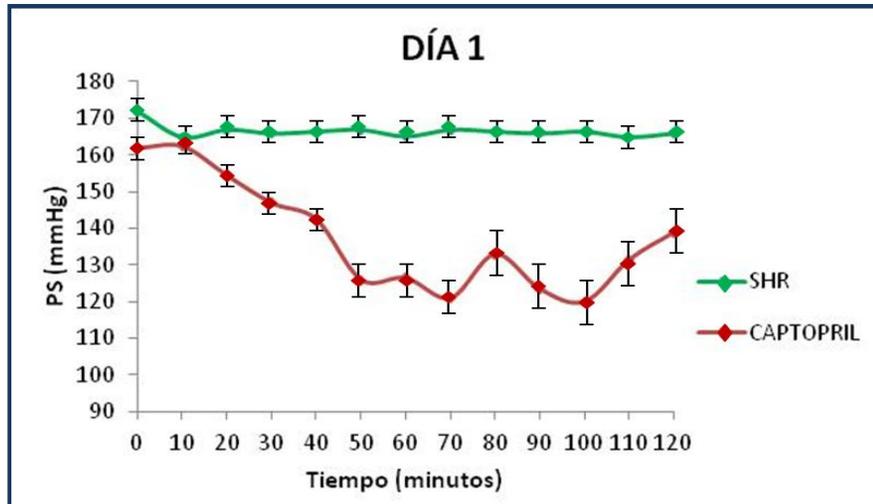
Gráfica 5. Curvas temporales del Omapatrilat (1 mg/Kg/24 H vía i.m) sobre la presión sistólica en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día del efecto del Omapatrilat sobre la presión sistólica. Como podemos observar el efecto del Omapatrilat no tuvo ningún cambio significativo. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n=6 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.



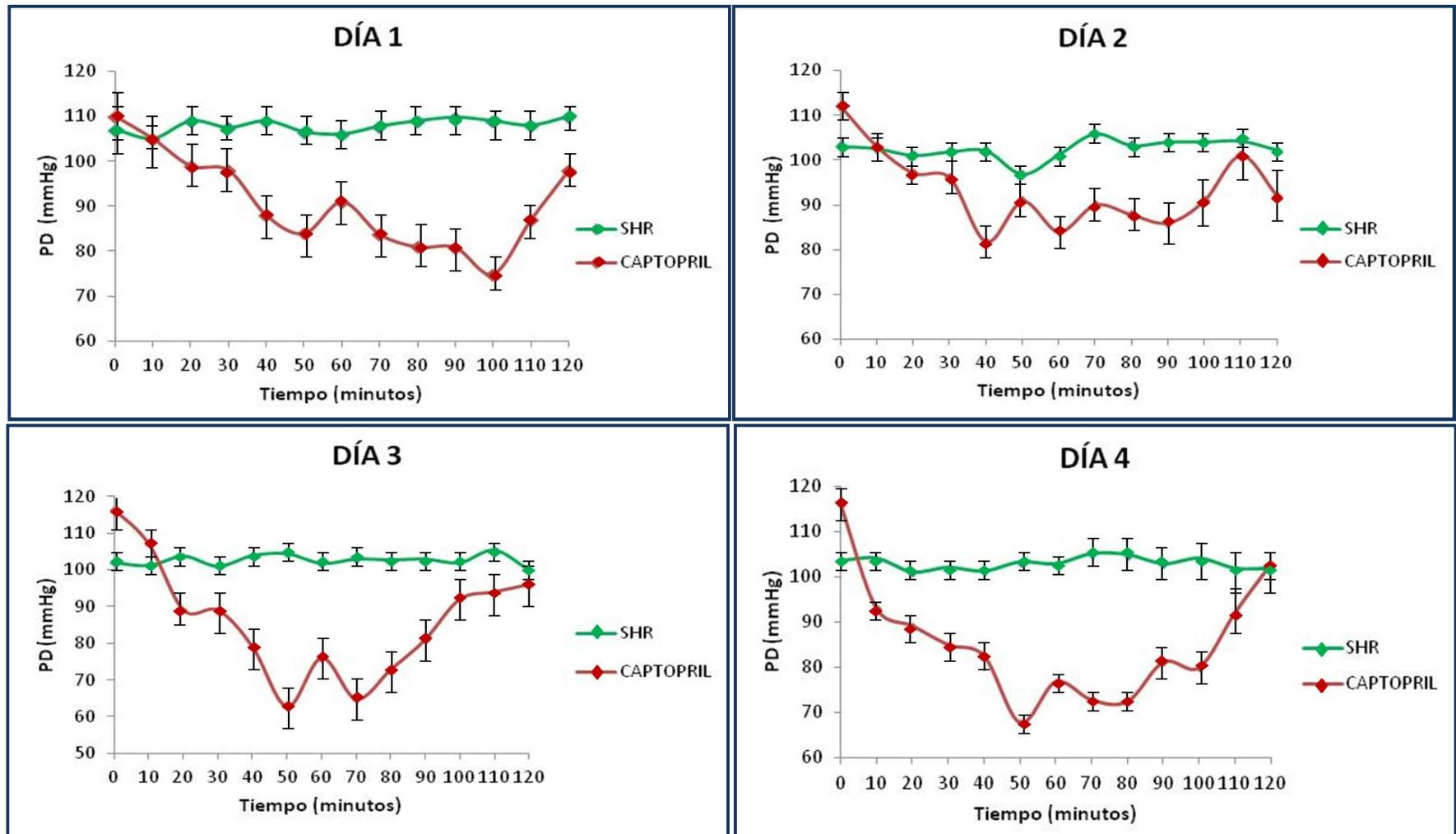
Gráfica 6. Curvas temporales del Omapatrilat (1 mg/Kg/24 H vía i.m) sobre la presión diastólica en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día del efecto del Omapatrilat sobre la presión diastólica. Como podemos observar solo los días segundo y tercero muestra una disminución de la presión diastólica, significativamente. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n=6 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.



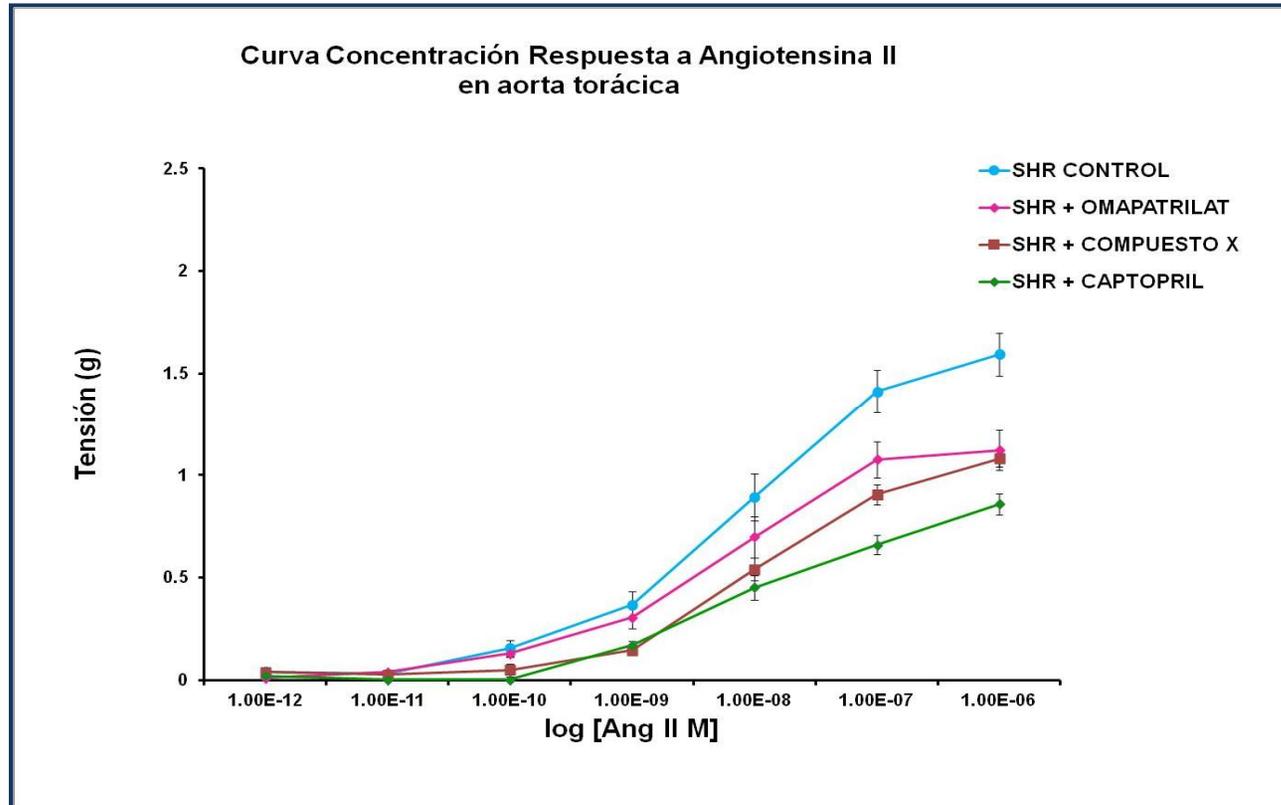
Gráfica 7. Curvas temporales del Captopril (1 mg/Kg/24 H vía i.m) sobre la frecuencia cardíaca en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día del efecto del Captopril sobre la frecuencia cardíaca. Como podemos observar la frecuencia cardíaca no varió significativamente. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n=5 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.



Gráfica 8. Curvas temporales del Captopril (1 mg/Kg/24 H vía i.m) sobre la presión sistólica en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día del efecto del Captopril sobre la presión sistólica. Como podemos observar el efecto del Captopril fue disminuir significativamente la presión sistólica durante los 4 días. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n=5 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.²⁴



Gráfica 9. Curvas temporales del Captopril (1 mg/Kg/24 H vía i.m) sobre la presión diastólica en rata SHR consciente. En esta figura se muestra los resultados por día del efecto del Captopril sobre la presión diastólica. Como podemos observar el efecto del Captopril fue disminuir significativamente la presión diastólica durante los 4 días. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n=5 ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.²⁴



Gráfica 10. En esta figura se muestran las Curvas Concentración-Respuesta a Angiotensina II en aorta torácica en rata SHR. El Captopril, el compuesto X obtenido de *Tagetes lucida* y el Omapatrilat redujeron la contractilidad de la aorta de manera significativa. El Captopril presenta un efecto vasorelajante mayor que el compuesto X de *Tagetes lucida* y a su vez que el Omapatrilat. Los datos se presentan como los valores promedio \pm Error Estandar; n= 6. ANOVA $\alpha=0.05$ F de Fisher.

7.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México, ya que afecta al 30.8% de la población de entre 20 a 69 años de edad. A pesar de la facilidad que se tiene para diagnosticar esta enfermedad, cerca del 60% de los individuos afectados lo ignoran y los que reciben tratamiento, solo un mínimo porcentaje están en control.^{42, 43}

La Organización Panamericana de la Salud estima que durante los próximos 10 años ocurrirán aproximadamente 20.7 millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares en América, de las cuales 2.4 millones pueden ser atribuidas a la hipertensión arterial. En México, durante el periodo comprendido entre 1993 y 2005, se han observado incrementos en la prevalencia de obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico, de acuerdo con las encuestas nacionales.^{44, 45}

La prevalencia en México de la Hipertensión Arterial en la población de 20 años y más de un tercio de esa población (30.8%), cuatro puntos porcentuales más que en 1993 y sin cambios significativos de 2000 a 2005. El cambio porcentual fue ligeramente mayor en mujeres (25.1 a 30.6%) respecto a hombres (28.5 a 31.5%) en todo el periodo.^{45, 46}

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (Ensanut) reportó que en México hay 22.4 millones de adultos de 20 años o más que padecen hipertensión arterial, de los cuales únicamente 11.2 millones han sido diagnosticados por un médico y 5.7 millones tienen el padecimiento controlado de forma adecuada. El 30% de la población cuenta con un servicio de salud (IMSS, ISSSTE y Seguro Popular), de acuerdo a estas cifras alrededor de 9 millones de mexicanos están sin protección a la salud. La Ensanut calcula que **si no disminuye el índice de obesidad, hipertensión y diabetes, México destinará \$350,000 millones de pesos a la atención de sus consecuencias, lo que equivale al presupuesto total de la SSA.**^{63, 64, 65}

Es necesario que se realice de manera cotidiana medidas preventivas como modificar los factores de riesgo y el estilo de vida en el paciente hipertenso para prevenir las lesiones a órganos blanco y sus consecuencias económicas.^{45, 46, 50}

Hay una gran variedad de fármacos destinados a tratar la hipertensión, pero en algunos casos el paciente debe recurrir a terapias combinadas para tener una calidad de vida mejor.^{43,}

^{44, 45}

Por lo anterior es de suma importancia que en México se realicen investigaciones para desarrollar nuevos fármacos antihipertensivos enfocada hacia la población Mexicana. Esta necesidad y obligación de dar solución a la problemática ha sido abordada por un grupo de investigadores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1 en el laboratorio de Farmacología del Miocardio y por el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” del laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales.

Los fármacos antihipertensivos desarrollados en su mayoría son extranjeros y enfocados hacia una población diferente a la mexicana. El Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” del laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales, bajo dirección de la Dra. María Eva González Trujano realizó una extracción y purificación de un compuesto proveniente de la planta *Tagetes lucida* Cav, en otros artículos se ha comprobado el efecto antihipertensivo que tiene esta misma planta.

En el laboratorio de Farmacología del Miocardio a cargo de la Doctora Luisa Martínez Aguilar ha desarrollado un método para evaluar el efecto antihipertensivo del compuesto aislado de *Tagetes lucida*.

Otra alternativa para el tratamiento de la hipertensión arterial es la medicina tradicional, sólo faltan estudios científicos para que corroboren el efecto farmacológico.

En cuanto a la evaluación farmacológica del compuesto aislado de la *Tagetes lucida* no se observa que disminuya la frecuencia cardiaca, sin embargo la presión sistólica si disminuye significativamente y la presión diastólica no disminuye en los últimos días de administración, sus valores se mantienen en comparación al control. En otros estudios se ha demostrado que la *Tagetes lucida* produce un efecto antihipertensivo, esto podría deberse que el extracto está conformado por varios compuestos como los alcaloides cuaternarios, flavonoides, lactonas, terpenos, saponinas, taninos, ácido gálico, glucósidos, cumarinas y pectinas.

La combinación de estos compuestos y la suma de sus propiedades podría potenciar el efecto farmacológico. Una opción sería aumentar la dosis del compuesto X para que se evalúe si hay cambios significativos en la frecuencia cardiaca, presión sistólica y presión diastólica. Actualmente se está llevando a cabo experimentos para esclarecer el mecanismo antihipertensivo del compuesto X aislado de la *Tagetes lucida*.

En cuanto al Omapatrilat la frecuencia cardiaca disminuye significativamente, la presión sistólica no presenta cambios y la presión diastólica disminuye en los días 2 y 3.

El Omapatrilat en otras investigaciones disminuye la presión sistólica y la presión diastólica. En este estudio el efecto antihipertensivo del Omapatrilat no fue significativo, este fármaco se utilizó a la misma dosis que el compuesto a prueba con la finalidad de comparar el efecto antihipertensivo para dilucidar el mecanismo de acción.

El Captopril no disminuye la frecuencia cardiaca, la mantiene constante. En cuanto a la presión sistólica si presento disminución en los cuatro días de administración al igual que la presión diastólica de este mismo. Se puede decir que presenta un efecto moderado.

Mediante la realización de la Curva Concentración-Respuesta a Angiotensina II en aorta torácica de rata SHR, se hizo el estudio con Omapatrilat, el compuesto X aislado de *Tagetes lucida* y el Captopril.

Se observó un efecto vasoconstrictor gradual conforme se incrementa la concentración de Angiotensina II en la aorta torácica de la rata SHR.

Al comparar la curva Control de SHR con la Curva del Compuesto X aislado de *Tagetes lucida* hay una diferencia significativa. Esto implica que el compuesto X aislado de *Tagetes lucida* produce un efecto vasodilatador en comparación con la Curva de SHR control.

En comparación de la Curva Concentración-Respuesta control de SHR con la Curva Concentración-Respuesta del Omapatrilat, también presenta una diferencia significativa. La Curva de Omapatrilat muestra una disminución del efecto vasoconstrictor dado por la angiotensina II en rata SHR.

Mientras que la curva de Concentración Respuesta del Captopril tiene una mayor vasodilatación que la Curva de Concentración Respuesta Control, existe una diferencia significativa.

Al comparar la Curva Concentración Respuesta del Omapatrilat con la Curva Concentración Respuesta del compuesto X aislado de *Tagetes lucida*, ambas curvas no presentan diferencias significativas.

Cuando se compara la Curva Concentración-Respuesta del compuesto X aislado de la *Tagetes lucida* con la Curva Concentración-Respuesta del Captopril no existe una diferencia significativa. En la grafica se observa que el Captopril presenta un mayor efecto vasodilatador que el compuesto X aislado de *Tagetes lucida*.

El Captopril es un antihipertensivo que inhibe la enzima convertidora de angiotensina (IECA), no expresándose angiotensina II. Llevándose a cabo la vasodilatación. Es por esta razón que el Captopril presenta una vasodilatación mayor que todos los compuestos mencionados anteriormente.

8.0 CONCLUSIONES.

- ◆ Se evaluó la actividad biológica antihipertensiva de los compuestos: Omapatrilat, Captopril y el compuesto X aislado de la *Tagetes lucida* en SHR consciente, mediante la determinación de las Curvas Temporales de presión arterial y frecuencia cardiaca versus tiempo.
- ◆ Se comparó la respuesta de la presión sistólica, presión diastólica y la frecuencia cardiaca, en el compuesto X aislado de la *Tagetes lucida*, Omapatrilat y Captopril, para la evaluación del efecto antihipertensivo.
- ◆ Los compuestos evaluados que producen una disminución de la frecuencia cardiaca, teniendo el siguiente orden son: Omapatrilat > *Tagetes lucida* > Captopril.
- ◆ Los compuestos evaluados que producen una disminución de la presión sistólica, teniendo el siguiente orden son: Captopril > *Tagetes lucida* > Omapatrilat.
- ◆ Los compuestos evaluados que producen una disminución de la presión diastólica, teniendo el siguiente orden son: Captopril > *Tagetes lucida* > Omapatrilat.
- ◆ El compuesto X aislado de la *Tagetes lucida* disminuye la frecuencia cardiaca, en cuanto a la presión diastólica y la presión sistólica tiende a disminuir mas sin embargo estabiliza o mantiene constante estas presiones. Se sugiere aumentar la dosis tanto del compuesto X como del Omapatrilat para demostrar si el efecto antihipertensivo se incrementa.
- ◆ Mediante un Modelo “In vitro” de aorta de rata hipertensa espontánea y a partir de las Curvas Concentración-Respuesta a Angiotensina II se evalúa el efecto vasodilatador del compuesto X aislado de la *Tagetes lucida*, Captopril y Omapatrilat.
- ◆ Los compuestos evaluados que presentaron un efecto vasodilatador significativo son: Captopril > *Tagetes lucida* = Omapatrilat.

9.0 REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Medicina Genómica. (2004). Recuperado 18 de Marzo, 2012, de <http://www.inmegen.gob.mx/es/acerca-de/inmegen/>
2. Anton J. M. Roks, Peter Paul van Geel, Yigal M. Pinto, Hendrik Buikema, Robert H. Henning, Dick de Zeeuw and Wiek H. van Gilst. (1999). Angiotensin-(1-7) Is a Modulator of the Human Renin-Angiotensin System. *Hypertension*, 34:296-301.
3. Carlos M. Ferrario, Aaron J. Trask and Jewell A. Jessup. (2005). Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7). *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 289:H2281-H2290.
4. Schiavone MT, Santos RA, Brosnihan KB, Khosla MC, and Ferrario CM. (1988) Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 4095-4098.
5. Guardia, Cecilia; Eduardo Vito. (2006). "El sistema Renina Angiotensina en la Hipertensión Arterial". Argentina. Páginas Consultadas: 1-24.
6. Lépori, Raúl; Andrea Cohen. (2001). "MiniAtlas: Cardiología". Sociedad Impresora Americana. Argentina. Págs: 26-35, 50-56.
7. Lépori, Raúl; Andrea Cohen. (2001). "MiniAtlas: Infarto Miocárdico". Sociedad Impresora Americana. Argentina. Págs: 13-20, 25-27.
8. Hardman, Joel; Limbird Lee. (1996). "Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica". Vol. 1 9ª ed. Mc Graw-Hill. México. Páginas Consultadas: 785-798; 800-807.
9. Vargas, Jesús. (2006). "Tratado de Cardiología". Intersistemas. México, D.F. Págs: 257-270.
10. Galván, Eduardo de Teresa. (2003). "Insuficiencia Cardiaca: datos para el debate". España. Págs: 75-88. 63-71.
11. Guadarrama, G.; Alarcon, F.J.; Lezama, R.; Vazquez, G.; Bonilla, H. (2008). Antidepressant-like effects of *Tagetes lucida* Cav. In the forced swimming test. *Journal of Ethnopharmacology*. 120 (2): 277-281.
12. Duke JA., Bogenschutz-Godwi, MJ, Ottesen AR. (2009). Medicinal plants of America Taylor and Francis Group CRC Press. USA. P.688.
13. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.

14. Orozco Cortez Nancy Verónica. (2010). Efecto del LQM 319 y Captopril en la contracción muscular producida por angiotensina I y angiotensina II en presencia de angiotensina 1-7 en aorta de rata hipertensa espontánea. Tesis para obtener el título de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
15. Arciniega Domínguez Georgina Monserrat. (2010). Determinación de la liberación de Captopril incorporado en un termogel de Quitosan mediante su efecto temporal en rata hipertensa espontánea consciente. Tesis para obtener el título de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
16. Hernández Revuelta Rosa Isela. (2012). Determinación del efecto de 8 compuestos Morfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 308, LQM 309, LQM 310, LQM 312, LQM 313, LQM 314), 6 compuestos Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 319, LQM 320, LQM 321, LQM 322, LQM 324) y 1 compuesto Dipiperidínico (LQM 335) sobre la contracción de la aurícula derecha de rata Wistar. Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
17. Santiago Valencia Gabriela. (2012). Comparación del Efecto del Captopril y Losartán con los compuestos Morfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 308, LQM 309, LQM 310) y Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 319, LQM 320 y LQM 322) en rata hipertensa espontánea. Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
18. Rosas González, Gazelem Roberto. (2008). Evaluación del Efecto Hipotensor de los Compuestos LQM en el Modelo de Presión Arterial Invasiva en Rata Wistar. Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
19. Correa Bernal. Antonio. (2011). Análisis Histológico de Aorta de Rata Wistar, Hipertensa Inducida con Sal e Hipertensa Espontánea y estudio de corazones infartados tratados con compuestos LQM (302, 308, 310, 312, 313, 318, 319, 341, 342 y 345). Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
20. Pérez Contreras Letzy. (2010). Estudio Comparativo del Área Bajo la Curva del Efecto Temporal Antihipertensivo de los Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos con Captopril y Losartan. Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
21. Briones Beltrán Cesar. (2009). Determinación de la Actividad Hipotensora de los Compuestos Morfolínicos (LQM 302, LQM 312), Tiomorfolínicos (LQM 324, LQM 337) Y Piperidínicos (LQM 335, LQM 336, LQM 344 y LQM 345) en rata Wistar Anestesiada. Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
22. Díaz García, Guadalupe. Tlapalamatl García, Noemí. (2008). Evaluación del Efecto Antihipertensivo de los Compuestos Dimorfolínicos (LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 324, 328, 329, 337, 341, 343, 353), Piperidínicos (LQM 336, 344, 345) y de Cobre (LQM 401) en Rata Hipertensa Espontánea. Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.

23. López Jiménez. Nancy Ivonne, Hernández Cruz. Alicia. (2008). Efecto de los Compuestos Morfolínicos (LQM 301, 302, 304, 308, 309, 310) y Tiomorfolínicos (LQM 318, 319, 320 y 322) en Rata Hipertensa Espontanea Consciente. Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
24. Wong Salas. Roberto Francisco (2005). Determinación del Efecto Adverso Hipotensor de los Compuestos LQM 501 y LQM 502 en el Modelo de Rata Consciente. Tesis para obtener la licenciatura de Q.F.B. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
25. Andrew C. Silverthorn, 2008. Fisiología Humana. 4ª ed. Médica Panamericana, Buenos Aires. Argentina. Págs 458-493.
26. Medigraphic. Flores P, Santos L, et al, 2007. Confiabilidad de la presión arterial sistémica determinada por un método no invasivo en ratas normotensas. Rev. Inst. Nal. Resp. Mex. Volumen 20, Número 4, Octubre-Diciembre 2007, Págs 247-254.
27. Negri Armando Luis. 2002. Omapatrilat, inhibidor dual de la enzima de conversión de angiotensina (ECA) y de la endopeptidasa. Rev. Nefrol. Diál. Número 57, Septiembre-Diciembre 2002, Pág. 9-14.
28. Medigraphic. Magos G, Lorenzana M. 2009. Las Fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. Rev. Fac. Med UNAM Vol. 6 Noviembre-Diciembre 2009, Pág. 260-264. Obtenido de Google el día 5 de Noviembre de 2012. www.medigraphic.com/fac-med
29. Moravac J. 2001. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. Rev. Méd. Chile v. 129 n. 2001.1 Santiago ene. doi: 10.4067/S0034-98872001000100015
30. Blais C, Lapointe N. 2002. Effects of Captopril and omapatrilat on early post-myocardial infarction survival and cardiac hemodynamics in rats: interaction with cardiac cytokine expression. Can. J. Pharmacol. 80: 48-58. Doi: 10.1139/Y01-096.
31. Lorenzo Flores P, e.a. (2007). Confiabilidad de la presión arterial sistémica determinada por un método no invasivo en ratas normotensas. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, 247-254.
32. Sinergismo y Antagonismo.
Disponible en:
<http://es.scribd.com/doc/64202266/sinergismo-practica-4pre>
Consulta realizada el 03 de Octubre del 2012.
33. Aparato Circulatorio.
Disponible en: <http://medynet.com/usuarios/jraguilar/circulatorio.pdf>
Consulta realizada el 03 de Octubre del 2012.

34. Tema 4.4. El aparato circulatorio humano. La sangre y la linfa.
Disponible en:
<http://www.euroschool.lu/prof.montilla/ficherotemas/biologia4/l4c4.pdf>
Consulta realizada el 03 de Octubre del 2012.
35. FDA Advisory Committee Briefing Book For OMAPATRILAT Tablets NDA 21-188.
Disponible en:
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3877B2_01_BristolMeyersSquibb.pdf
Consulta realizada el 15 de Octubre del 2012.
36. Gálvez Prieto B. (2007). Caracterización del tejido adiposo perivascular y su papel en la regulación de la función arterial en ratas espontáneamente hipertensas. (Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid). Recuperado de:
<http://eprints.ucm.es/7745/1/T30036.pdf>
Consulta realizada el 15 de Octubre del 2012.
37. Carrera de técnicos para bioterio. Aparato Cardiovascular.
Disponible en:
<http://www.fvet.uba.ar/histologia/siscard.pdf>
Consulta realizada el 15 de Octubre del 2012.
38. Lopera G., Castellanos A., Marchena E. (2001). Nuevos fármacos en insuficiencia cardíaca. Rev. Esp. Cardiol. 54(5): 624-634. Recuperado de:
<http://www.elsevier.es>
Consulta realizada el 20 de junio del 2012.
39. Tamargo J., López J., (2004). Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardiaca. Rev. Esp. Cardiol. 57(5): 447-464. Recuperado de:
<http://www.elsevier.es>
Consulta realizada el 20 de Junio del 2012.
40. Vargas Rodríguez A., Bottia Santos E. (2008). Estudio de la composición química de los aceites esenciales de seis especies vegetales cultivadas en los municipios de Bolívar. (Tesis de licenciatura. Universidad Industrial de Santander). Recuperado de:
<http://cenivam.uis.edu.co/cenivam/infraestructura/cibimol/tesis%20cibimol/Edwin%20Bottia%20y%20Adriana%20Vargas.pdf>
Consulta realizada el 20 de Junio del 2012.
41. Parafioriti E. (2004). Farmacología II. Farmacología de la hipertensión arterial. Recuperado de:
<http://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/farmacologia-de-la-hipertension-arterial.pdf>
Consulta realizada el 24 de Octubre del 2012.

42. Secretaria de Salud. (2012). Resumen Integrado. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, para la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Revista Mexicana de Cardiología. Volumen 23, Suplemento 1, Enero-Marzo 2012, Págs: 4A – 38A. Recuperado de:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2012/hs121a.pdf>
Consulta realizada el 24 de Octubre del 2012.
43. Secretaria de Salud. (2008). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. México.
Recuperado de: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
Consulta realizada el 24 de Octubre del 2012.
44. Castaño Guerra R., et al. (2011). Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. 49 (3): 315-324. Recuperado de:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2011/im113p.pdf>
Consulta realizada el 17 de Septiembre del 2012.
45. Rosas M, Pastelín G, Martínez J, et al. (2004). Hipertensión Arterial en México. Guías y Recomendaciones para su detección, control y tratamiento. Arch. Cardiol. Mex. 74(2): 134-157. Recuperado de:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2004/ac042g.pdf>
Consulta realizada el 17 de Septiembre del 2012.
46. Rosas M, Pastelín G, Vargas G, et al. (2008). Guías Clínicas para la detección, prevención, diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial sistémica en México. Arch. Cardiol. Mex. 78(2): 5-57. Recuperado de:
<http://www.archcardiolmex.org.mx>
Consulta realizada el 11 de Octubre del 2012.
47. Arnal J.F, Castano C, Maupas E, et al. (2001). Omapatrilat, a dual angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase inhibitor, prevents fatty streak deposit in apolipoprotein E-deficient mice. Atherosclerosis. 155(2001): 291-295. Recuperado de:
<http://www.elsevier.com/locate/atherosclerosis>
Consulta realizada el 18 de Junio del 2012.
48. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al. (2003). Guía Práctica para Médicos de Atención. Recuperado de:
<http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/guia2003ap.pdf>
Consulta realizada el 18 de Junio del 2012.
49. Wagner G.P, (2010). Fisiopatología de la hipertensión arterial. An Fac Med. 71(4): 225-229. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v71n4/a03v71n4.pdf>
Consulta realizada el 08 de Junio del 2012.

50. Hernández H, Díaz Enrique, Meaney, et al. (2011). Guía de tratamiento Farmacológico y control de la hipertensión arterial sistémica. Rev Mex Cardiol. 22 (supl. 1): 1 A – 21 A. Recuperado de:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2011/hs111a.pdf>
Consulta realizada el 27 de Junio del 2012.
51. Reyes A, Brandao P, Gebara O. (2001). Manual Group of the Latin American Society of Hypertension (LASH). Recuperado de:
http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/manual_para_el_tto_de_la_hta_2001_venezuela.pdf
Consulta realizada el 22 de Agosto del 2012.
52. Escudero E, Pinilla O, Carranza V. (2009). Análisis ecocardiográfico de la geometría ventricular izquierda en ratas espontáneamente hipertensas. Medicina. Buenos Aires. 69: 335-340. Recuperado de:
http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol69-09/3/v69_n3_p335_340.pdf
Consulta realizada el 22 de Agosto del 2012.
53. Civantos Calzada B. (2001). Presión arterial y reactividad vascular de ratas tratadas crónicamente con suplementos dietéticos de calcio y/o amlodipino. (Tesis de Doctorado. Universidad Complutense de Madrid). Recuperado de:
<http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t25374.pdf>
Consulta realizada el 23 de Agosto del 2012.
54. Santeliz H, Romano L, González A. (2008). El sistema renina angiotensina aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. Volumen 19, número 1, Enero-Marzo, págs. 21-29. Recuperado de:
<http://medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2008/h081d.pdf>
Consulta realizada el 07 de Junio del 2012.
55. Serna F. (2009). Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. Págs: 44 – 66. Recuperado de:
http://hispasante.hispagenda.com/documentacion/guias/medicina/corazon/icc-fserna/C04_Angiotensina.pdf
Consulta realizada el 06 de Junio del 2012.
56. J.O. Ibáñez. Capítulo 15. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. Recuperado de:
http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen2/cap15_ieca.pdf
Consulta realizada el 07 de Julio del 2012.
57. Ortiz A.I. (2009). Bioactividad del extracto etanólico de Tagetes lucida Cav. sobre diversos hongos y bacterias fitopatógenos. Tesis para obtener la licenciatura de Bióloga. México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
58. Soria T. (2011). Evaluación farmacológica de Tagetes lucida Cav. en la Nocicepción inducida en un modelo experimental en ratones. Tesis para obtener el título de Biólogo. México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

59. Cambar P, Tobora E, Andonie I. Estudio preliminar de los efectos farmacológicos de: Tagetes lucida (Pericón). Recuperado de:
<http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1984/pdf/Vol52-3-1984-2.pdf>
Consulta realizada el 07 de Julio del 2012.
60. Serrato M. A, (2010). Comisión Nacional para el Conocimiento y uso de la Biodiversidad. Recopilación y análisis de la información existente de las especies de las que México es centro de origen y diversidad genética. Universidad Autónoma de Chapingo. Recuperado de:
http://www.biodiversidad.gob.mx/genes/centrosOrigen/Tagetes/Informe_Final/Informe%20final%20Tagetes.pdf
Consulta realizada el 07 de Julio del 2012.
61. Arredondo A, Zúñiga A. (2006). Epidemiologic changes and economic burden of hypertension Latin America: evidence from México. Am J Hypertens. 2006 (6): 553-559.
62. Schlaepfer L, Mendoza J. (2010). Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 41. Núm 4, Octubre – Diciembre, Págs: 18-27.
Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916060003>
Consulta realizada el 07 de Julio del 2012.
63. Herrera J.P. (2010). La hipertensión se eleva en México.
Recuperado de:
<http://www.cnnexpansion.com/opinion/2010/06/11/la-hipertension-arterial-en-mexico>
Consulta realizada el 12 de febrero del 2013.
64. Valadez B. (2012). Con hipertensión, 22.4 millones de mexicanos. Milenio. 10 de Diciembre del 2012. Recuperado de:
<http://www.milenio.com/cdb/doc/noticias2011/2677ee2a551581d3c64225eb81b41f58>
Consulta realizada el 12 de febrero del 2013.
65. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2013). Estadísticas a propósito del día mundial de la salud. 07 de Abril del 2013. Págs: 17. Recuperado de:
<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/salud0.pdf>. Consulta realizada el 12 de febrero del 2013.
66. El sistema cardiovascular
Recuperado de:
<http://pshychik.files.wordpress.com/2012/07/el-sistema-cardiovascular-f5601c1.jpg>
Consulta realizada el 14 de Marzo del 2012.
67. Diferencia entre una vena y una arteria
Recuperado de:
<http://4.bp.blogspot.com/-g31ILSnjRSQ/TdZKbotFhdl/AAAAAAAAAE4/YmoLrOpkPAU/s1600/Estructura%2Bde%2Bvena%2Bvs%2Barterias.jpg>
Consulta realizada el 14 de Marzo del 2012.

68. Circuito pulmonar y circuito sistémico

Recuperado de:

http://www.monografias.com/trabajos63/circulacion-hemorragia-digitopresion/circulacion-hemorragia-digitopresion_image003.jpg

Consulta realizada el 14 de Marzo del 2012.

69. Ubicación del corazón

Recuperado de:

<http://www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/Media/CDR0000466537.jpg>

Consulta realizada el 16 de Marzo del 2012.

70. Anatomía del corazón

Recuperado de:

http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy_Esp/images/fig1_crosslg_sp.jpg

Consulta realizada el 14 de Marzo del 2012.

71. Estructura general del corazón y ubicación del sistema de conducción

Recuperado de:

<http://img130.imageshack.us/img130/2940/11016corazonna1.jpg>

Consulta realizada el 16 de Marzo del 2012.

72. Circulación sanguínea

Recuperado de:

http://2.bp.blogspot.com/_ByDGXyLHjfg/TPGRBtcoJtl/AAAAAAAAAEc/2EFU1nflceo/s1600/000210467.png

Consulta realizada el 14 de Marzo del 2012.

73. Corte transversal de una arteria

Recuperado de:

<http://www.umm.edu/graphics/images/es/19194.jpg>

Consulta realizada el 14 de Marzo del 2012.

74. (a) Capilar continuo, (b) capilar fenestrado y (c) capilar sinusoidal

Recuperado de:

http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_13.htm

Consulta realizada el 14 de Marzo del 2012.

75. (a) Arteria, (b) arteriola, (c) capilar, (d) vena y (e) vénula

Recuperado de:

<http://2.bp.blogspot.com/-Z6q175qR3gM/UTMxdqdOeWI/AAAAAAAAAFQ/4vKJ3DFYUsM/s1600/vasos3.JPG>

Consulta realizada el 16 de Marzo del 2012.

76. (a) Vaso linfático, (b) flujo linfático y (c) capilar linfático

Recuperado de:

http://3.bp.blogspot.com/-PAP6a57oLD4/URJ2_v2AoWI/AAAAAAAAA0E/wFLT_zJvQAM/s1600/capilar+linfatico.png

Consulta realizada el 16 de Marzo del 2012.

77. Estructura de un capilar linfático y sus válvulas
Recuperado de: http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_06.htm
Consulta realizada el 16 de Marzo del 2012.
78. La presión del flujo sanguíneo que ejerce en la paredes de una arteria
Recuperado de:
<http://www.hipertensionarterial.net/wp-content/uploads/2012/06/hipertension-arterial-medida-en-persona.jpg> Consulta realizada el 17 de Marzo del 2012.
79. Diferencia de diámetro que tiene la arteria como de flujo sanguíneo.
Recuperado de: <http://anapaoar.files.wordpress.com/2013/02/8983.jpg>
Consulta realizada el 17 de Marzo del 2012.
80. Presión diastólica y presión sistólica.
Recuperado de:
http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy_Esp/images/fig10_heartbeat_sp.jpg
Consulta realizada el 17 de Marzo del 2012.
81. Localización anatómica de los barorreceptores.
Recuperado de:
http://www3.unileon.es/dp/abc/Organografia/html/Organos%20sensoriales_I_archivos/slide0062_image253.png Consulta realizada el 17 de Marzo del 2012.
82. Ubicación de los quimiorreceptores
Recuperado de:
<http://iescarin.educa.aragon.es/estatica/depart/biogeo/varios/BiologiaCurtis/Seccion%207/41-19.jpg> Consulta realizada el 17 de Marzo del 2012.
83. Sistema renina angiotensina
Recuperado de:
<http://adolfoneda.com/wp-content/uploads/2009/05/43-12.jpg> Consulta realizada el 17 de Marzo del 2012.
84. Posición en que debe estar el paciente durante la toma de presión.
Recuperado de:
http://3.bp.blogspot.com/-YluG7UTmJqE/TouFDMzWRMI/AAAAAAAAACU/RDf_VIFdnw/s400/18165.jpg
Consulta realizada el 17 de Marzo del 2012.
85. Exámenes de laboratorio para complementar el diagnóstico
Recuperado de:
<http://www.umm.edu/graphics/images/es/19232.jpg>
Consulta realizada el 17 de Marzo del 2012.

86. El angiotensinógeno pierde aminoácidos para ser angiotensina II.

Recuperado de:

<http://www.scielo.org.co/img/revistas/rccp/v25n3/v25n3a18f1.jpg>

Consulta realizada el 20 de Marzo del 2012.

87. *Tagetes lucida*. Cav

Recuperado de:

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fb/Tagetes_lucida1GEHU.jpg

Consulta realizada el 20 de Marzo del 2012.

88. Estructura molecular del: A. Anetol, B. Estragol, C. Metil eugenol

Recuperado de:

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fb/Tagetes_lucida1GEHU.jpg

Consulta realizada el 20 de Marzo del 2012.

89. Estructura molecular del Omapatrilat

Recuperado de:

<http://dmd.aspetjournals.org/content/29/1/60.full.pdf+html>

Consulta realizada el 20 de Marzo del 2012.

10.0 ANEXOS I

Los resultados obtenidos en este proyecto experimental se les aplicó un análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para determinar si existe diferencia significativa entre los valores de presión arterial y frecuencia cardíaca basal en comparación con los valores obtenidos después de la administración con el compuesto aislado de *Tagetes lucida*, Omapatrilat y Captopril.

En dicho análisis se puede observar si el resultado obtenido es significativo para cada estudio, por lo tanto se propone las siguientes hipótesis:

Ho: Los valores obtenidos de la presión arterial y frecuencia cardíaca después de administrar el compuesto a ratas SHR son iguales a los valores basales de las mismas.

Hi: Los valores obtenidos de la presión arterial y frecuencia cardíaca después de administrar el compuesto a ratas SHR son diferentes a los valores basales de las mismas.

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

Si $F_{exp} > F_{tab}$ Se rechaza H_0 .

Si $F_{exp} < F_{tab}$ Se acepta H_0 .

Día 1. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, presión sistólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	17.0408	1	17.0408	0.21	0.6481
Intra grupos	8623.21	106	81.3511		
Total (Corr.)	8640.25	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión sistólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **0.209473**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión sistólica entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 2. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, presión sistólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	627.853	1	627.853	10.93	0.0013
Intra grupos	6090.93	106	57.4616		
Total (Corr.)	6718.79	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión sistólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **10.9265**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión sistólica entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 3. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, presión sistólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	1093.79	1	1093.79	17.00	0.0001
Intra grupos	6819.38	106	64.3338		
Total (Corr.)	7913.17	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **17.0019**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, existe **una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión sistólica entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 4. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, presión sistólica.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	1304.17	1	1304.17	45.84	0.0000
Intra grupos	3015.78	106	28.4507		
Total (Corr.)	4319.94	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión sistólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **45.8395**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión sistólica entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 1. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, presión diastólica.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	9484.69	1	9484.69	20.57	0.0000
Intra grupos	48886.6	106	461.195		
Total (Corr.)	58371.3	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión diastólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **20.5655**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión diastólica entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 2. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, presión diastólica.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	4088.52	1	4088.52	11.00	0.0012
Intra grupos	39384.9	106	371.555		
Total (Corr.)	43473.4	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión diastólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **11.0038**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión diastólica entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 3. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, presión diastólica.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	102.668	1	102.668	0.30	0.5856
Intra grupos	36380.4	106	343.212		
Total (Corr.)	36483.1	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión diastólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **0.299137**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión diastólica entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 4. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, presión diastólica.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	146.767	1	146.767	0.43	0.5121
Intra grupos	35954.8	106	339.196		
Total (Corr.)	36101.6	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión diastólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **0.43269**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión diastólica entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 1. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, frecuencia cardiaca.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	7.27596E-12	1	7.27596E-12	0.00	1.0000
Intra grupos	36376.0	106	343.17		
Total (Corr.)	36376.0	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de frecuencia cardiaca en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **2.12022E-14**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de frecuencia cardiaca entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 2. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, frecuencia cardiaca.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	4.36557E-11	1	4.36557E-11	0.00	1.0000
Intra grupos	54823.1	106	517.199		
Total (Corr.)	54823.1	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de frecuencia cardiaca en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **8.4408E-14**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de frecuencia cardiaca entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 3. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, frecuencia cardiaca.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	-7.27596E-11	1	-7.27596E-11	0.00	1.0000
Intra grupos	48462.3	106	457.191		
Total (Corr.)	48462.3	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de frecuencia cardiaca en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **-1.59145E-13**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de frecuencia cardiaca entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 4. Análisis de Varianza del compuesto aislado de *Tagetes lucida*, frecuencia cardiaca.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	7.27596E-12	1	7.27596E-12	0.00	1.0000
Intra grupos	50449.9	106	475.943		
Total (Corr.)	50449.9	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de frecuencia cardiaca en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **1.52875E-14**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de frecuencia cardiaca entre un nivel de tratamiento tagetes y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 1. Análisis de Varianza del Omapatrilat, presión sistólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	167.502	1	167.502	5.04	0.0269
Intra grupos	3525.95	106	33.2636		
Total (Corr.)	3693.45	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión sistólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **5.0356**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión sistólica entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 2. Análisis de Varianza del Omapatrilat, presión sistólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	21.6336	1	21.6336	1.15	0.2878
Intra grupos	1492.23	79	18.889		
Total (Corr.)	1513.86	80			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión sistólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **1.1453**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión sistólica entre un nivel de tratamiento Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 3. Análisis de Varianza del Omapatrilat, presión sistólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	20.7156	1	20.7156	1.87	0.1744
Intra grupos	1174.24	106	11.0778		
Total (Corr.)	1194.96	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión sistólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **1.87002**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión sistólica entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 4. Análisis de Varianza del Omapatrilat, presión sistólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	13.3001	1	13.3001	0.98	0.3232
Intra grupos	1431.39	106	13.5037		
Total (Corr.)	1444.69	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión sistólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **0.984924**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión sistólica entre un nivel de tratamiento Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 1. Análisis de Varianza del Omapatrilat, presión diastólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	2.67593	1	2.67593	0.02	0.8906
Intra grupos	14921.4	106	140.768		
Total (Corr.)	14924.1	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión diastólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **0.0190095**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión diastólica entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 2. Análisis de Varianza del Omapatrilat, presión diastólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	4179.01	1	4179.01	30.21	0.0000
Intra grupos	10928.0	79	138.329		
Total (Corr.)	15107.0	80			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión diastólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **30.2107**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión diastólica entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 3. Análisis de Varianza del Omapatrilat, presión diastólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	1403.28	1	1403.28	6.51	0.0121
Intra grupos	22843.8	106	215.507		
Total (Corr.)	24247.1	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión diastólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **6.51153**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión diastólica entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 4. Análisis de Varianza del Omapatrilat, presión diastólica.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	130.9	1	130.9	1.28	0.2601
Intra grupos	10825.1	106	102.123		
Total (Corr.)	10956.0	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de presión diastólica en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **1.28178**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de presión diastólica entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 1. Análisis de Varianza del Omapatrilat, frecuencia cardiaca.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	7378.0	1	7378.0	3.89	0.0513
Intra grupos	201201.	106	1898.12		
Total (Corr.)	208579.	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de frecuencia cardiaca en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a 3.88701, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de frecuencia cardiaca entre un nivel de tratamiento Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 2. Análisis de Varianza del Omapatrilat, frecuencia cardiaca.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	18019.0	1	18019.0	16.30	0.0001
Intra grupos	87358.0	79	1105.8		
Total (Corr.)	105377.	80			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de frecuencia cardiaca en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **16.295**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de frecuencia cardiaca entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 3. Análisis de Varianza del Omapatrilat, frecuencia cardiaca.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	15611.3	1	15611.3	10.57	0.0015
Intra grupos	156549.	106	1476.87		
Total (Corr.)	172160.	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de frecuencia cardiaca en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **10.5705**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de frecuencia cardiaca entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Día 4. Análisis de Varianza del Omapatrilat, frecuencia cardiaca.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	10236.7	1	10236.7	15.22	0.0002
Intra grupos	71307.7	106	672.714		
Total (Corr.)	81544.5	107			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de frecuencia cardiaca en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **15.2171**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de frecuencia cardiaca entre un nivel de tratamiento con Omapatrilat y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Análisis de Varianza de la Tensión (g) para la Curva Concentración-Repuesta acumulativa a Angiotensina II en rata hipertensa espontanea.

Tratamiento (SHR control y SHR *Tagetes Lucida*).

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	1.25172	1	1.25172	4.21	0.0433
Intra grupos	24.3542	82	0.297003		
Total (Corr.)	25.606	83			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de Tensión en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **4.2145**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de Tensión entre un nivel de tratamiento y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Tratamiento (SHR control y SHR Omapatrilat).

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.530265	1	0.530265	1.72	0.1940
Intra grupos	25.3533	82	0.309186		
Total (Corr.)	25.8836	83			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de Tensión en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **1.71503**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de Tensión entre un nivel de Tratamiento y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Tratamiento (SHR control y SHR Captopril).

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	2.32521	1	2.32521	8.83	0.0039
Intra grupos	21.5864	82	0.263249		
Total (Corr.)	23.9116	83			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de Tensión en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **8.83272**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de Tensión entre un nivel de Tratamiento y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Tratamiento (SHR Omapatrilat y SHR *Tagetes Lucida*).

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	0.152576	1	0.152576	0.79	0.3777
Intra grupos	15.9071	82	0.193989		
Total (Corr.)	16.0596	83			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de Tensión en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **0.786521**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de Tensión entre un nivel de tratamiento y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Tratamiento (SHR Omapatrilat y SHR Captopril).

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	0.634683	1	0.634683	3.96	0.0499
Intra grupos	13.1393	82	0.160235		
Total (Corr.)	13.7739	83			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de tensión en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **3.96095**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, **existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de tensión entre un nivel de Tratamiento y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Tratamiento (SHR *Tagetes Lucida* y SHR Captopril).

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	0.164885	1	0.164885	1.11	0.2944
Intra grupos	12.1402	82	0.148051		
Total (Corr.)	12.3051	83			

La tabla de ANOVA descompone la varianza de tensión en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a **1.1137**, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0.05, **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre la media de tensión entre un nivel de tratamiento y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.