



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**“Determinación del efecto de los compuestos derivados de la 3,4-
dihidropirimidinonas en anillos aórticos de rata SHR”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO:
LICENCIADA EN FARMACIA

P R E S E N T A N:
QUILLO DUARTE MARÍA DEL CARMEN
SÁNCHEZ VALENCIA ODETH SUHEY

ASESOR: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR
COASESOR: DR. BENJAMÍN VELASCO BEJARANO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis**

"Determinación del efecto de los compuestos derivados de la 3,4-dihidropirimidinonas en anillos aórticos de rata SHR"

Que presenta la pasante: **María del Carmen Quillo Duarte**

Con número de cuenta: **416046290** para obtener el Título de: **Licenciada Farmacia**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Junio de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Benjamin Velasco Bejarano	
VOCAL	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
SECRETARIO	M.C. Judith García Arellanes	
1er. SUPLENTE	Dra. Jazmin Flores Monroy	
2do. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis**

Determinación del efecto de los compuestos derivados de la 3,4-dihidropirimidinonas en anillos aórticos de rata SHR

Que presenta la pasante: **Odeth Suhey Sánchez Valencia**

Con número de cuenta: **416081242** para obtener el Título de: **Licenciada en Farmacia**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Junio de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Benjamin Velasco Bejarano	
VOCAL	M.F.C. Beatriz de Jesus Maya Monroy	
SECRETARIO	M.C. Judith Garcia Arellanes	
1er. SUPLENTE	Dra. Jazmín Flores Monroy	
2do. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernandez Perez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

Agradecimientos:

A Dios, por cada día darme la oportunidad de vivir, porque siempre me protege y me cuida, por ponerme en mi camino a tan maravillosas personas, por permitirme conocer lugares, y adquirir conocimientos, por permitirme seguir en este hermoso mundo llamado tierra.

-A mi Mamá Norma Ruth Valencia Mondragón, porque siempre ha estado conmigo, en las buenas, en las malas, siempre me ha apoyado, y ha dedicado su vida a cuidarme, y a hacerme una persona de bien, con ella siempre he contado, siempre me levanta el ánimo cada vez que se encuentra bajo, siempre me da consejos muy sabios y por ella es que he logrado todo lo que soy y llegaré a ser.

-Quiero agradecer a mi tío Cuauhtémoc Valencia Mondragón, debido a que me apoyó económicamente en lo que pudo desde la preparatoria hasta estas fechas de la Universidad, por ello pude seguir adelante en mis estudios.

-Agradezco a mi tía Lilia Mondragón Valenzuela, ya que me apoyó 2 años con el internet, y gracias a ello pude seguir estudiando sin necesidad de ir al internet y así poder completar mis tareas.

-A la Doctora Luisa Martínez Aguilar por confiar en mí, y permitirme trabajar en este hermoso proyecto, por compartirme sus conocimientos y experiencias, por darme consejos para mejorar como estudiante y como persona, y por apoyarme siempre que lo necesité.

-Al Doctor Benjamín Velasco Bejarano, por proporcionarnos sus compuestos, sin ellos no se hubiese podido realizar este gran proyecto, muchas gracias.

-A Ariadna Estefanía Pichardo Aguilar, ya que siempre estuvo allí para apoyarme, en cualquier duda que se me suscitaba, en la experimentación siempre estuvo y me dio consejos para mejorar en mis buenas prácticas de laboratorio.

-A la Doctora Jazmín Flores Monroy por darme muchos consejos de la escuela y de la vida, por subirme al ánimo cada vez que me llegaba a sentir un poco triste, y por confiar en mí.

-A la profesora Diana Hernández, que al igual que la Doctora Jazz, estuvo ahí para darme consejos, y subirme el ánimo, porque con su amor a su trabajo, me contagio esa alegría y esas ganas de disfrutar de la experimentación y de la vida misma.

-A la profesora María Eugenia Posada Galarza porque ella me orientó siempre que tenía dudas sobre la carrera y sobre qué camino tomar, porque ha compartido conmigo muchas experiencias laborales, de la escuela, y de la vida, y por tomarse el tiempo para platicar conmigo sobre cualquier cosa, hasta de fútbol.

-Al profesor Juan Manuel Aceves, por haberme permitido trabajar un tiempo en su laboratorio para aprender un poco sobre modelado molecular, y por siempre darme ánimos en el fútbol

-Al profesor Sampere por haber sido mi tutor, y siempre estar al pendiente de mi desempeño académico.

-A la profesora Judith por ser de las primeras profesoras en confiar en mí, y darme ánimos para seguir adelante, siempre apoyándome.

-Al profesor Villalobos por sus asesorías en tecnología farmacéutica, por confiar en mí y siempre apoyarme en el fútbol, e irme a ver a algunos partidos.

-A mis dos profes de deportes, ambos José Luis, ya que ellos, también me daban muchos consejos, tanto de la escuela, del deporte y de la vida. Por siempre contar con ustedes, y escucharme cada vez que lo necesité. Por confiar en mí y levantarme el ánimo siempre. Por estar atentos, en si estaba bien, por preocuparse por mí, y echarme ánimos en el fútbol. También agradezco al profesor Alfredo Pérez, puesto que como mi coach de fútbol siempre confió en mí, y aprendí mucho de él futbolísticamente.

-En general a mis profesores de la Universidad por haberme proporcionado sus conocimientos y experiencias como: Hulme, Mayela, Rodolfo, Guadalupe Nava, Juan José, Garduño, Rebollar, etc.

-A mi amiga María Del Carme Quillo Duarte, porque me enseñaste la importancia de ser más sociable y amigable, me compartiste tu amor hacia la experimentación, porque siempre me animabas en el fútbol, y me apoyabas, y porque trabajaste conmigo en este maravilloso proyecto. Eres mi mejor amiga, y eso nada lo cambiará.

-A mis amigos Eli, Eduardo, Julio, Viví, Giovanni, Lidia, Jeimi, etc... cada uno contribuyó para que como persona mejorara, y cada momento compartido con ustedes hicieron que mi experiencia en la Universidad fuera única

- A mi amada FESC, porque me proporcionó mis estudios, experiencias inolvidables, mis conocimientos, grandes profesores, grandes amigos, me permitió estudiar y jugar mi gran pasión...el fútbol, me permitió conocer muchísimas personas demasitados importantes para mí, y gracias a mi amada facultad, crecí como persona.

A T E N T A M E N T E

Odeth Suhey Sánchez Valencia

Dedicatoria

A mi Dios todo poderoso, y a mi Virgencita de Guadalupe.

Tu amor me ha hecho crecer, tu apoyo me ha dado las fuerzas para continuar cada día, tu compañía me ha ayudado a sentirme segura, tu garra para sacarme adelante, me ha impulsado a mejorar, tu perseverancia y tu lucha continua, han sido la clave para continuar, porque siempre has estado allí, y por el amor tan grande que le tengo, esta tesis va dedicada principalmente a mi Mamá Norma Ruth Valencia Mondragón, una gran Mamá, sin ella no estaría donde estoy.

Le dedico mi tesis a mi abuelita Elia Mondragón Valenzuela, que, aunque ya no está conmigo, siempre me inspiró a salir adelante, porque yo sé que siempre está allí desde un lugar en el cielo apoyándome, dándome las fuerzas que necesito para continuar.

También le dedico esta tesis a mi tía Xóchitl, a mi tío Carlos y a mi Abuelito Bernave, que también sé que desde el cielo me están cuidando y echando porras para no perecer, todos ustedes me han dado fuerzas para seguir. Por ustedes estoy aquí.

A mi hermano Cristopher, porque te quiero mucho, y eres demasiado importante para mí.

Y por último le dedico la tesis a la Doctora Luisa Martínez Aguilar, pues sin ella no hubiera existido esta tesis, ni se hubieran logrado los objetivos planteados.

Nada grande se ha realizado en el mundo, sin pasión “Friedish Hegel”

A T E N T A M E N T E

Odeth Suhey Sánchez Valencia

Agradecimientos

A Dios por dejarme vivir, por darme la oportunidad de ser alguien, por ponerme en mi camino ángeles que me han ayudado durante toda mi vida.

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar por darme la oportunidad de realizar este proyecto de investigación en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, por enseñarme, su paciencia, confianza, que me brindo durante el todo el tiempo compartido.

A la Dra. Jazmín, a los Maestros Diana, Diego que me brindaron su amistad y compañerismo durante la estancia en el laboratorio.

A la Profesora Ariadna Estefanía Pichardo Aguilar por su asesoría técnica en los experimentos realizados en el laboratorio de Farmacología del Miocardio, por brindarme tú amistad, apoyo y enseñanzas durante la estancia en el laboratorio.

A Odeth por ser una gran amiga en todo momento, por dejarme compartir esta gran experiencia, en trabajar con contigo y todos los momentos compartidos. Eres y serás mi mejor amiga.

A todos los profesores que marcaron mi formación académica que me brindarme su apoyo y amistad en especial a Consuelo, que ella me enseñó a tenerme confianza en mí misma, Luna y Paulo que me enseñaron que la química es hermosa.

A todas las personas que creyeron en mí, que fui en su momento un ejemplo a seguir gracias.

A T E N T A M E N T E
QUILLO DUARTE MARÍA DEL CARMEN

Dedicatoria

“EN TODO MOMENTO Y TODA OCASIÓN DAR GRACIAS A DIOS”

A mis padres Irene Duarte, Ramón Quillo a los que amo y son lo más hermoso que tengo en la vida, gracias mamá por tus consejos, tu apoyo en cada una de mis locuras que me dejaste hacer, en cada esfuerzo que hiciste, en cada día para que yo fuera alguien y saliera adelante te doy gracias por todo mi chatita por darme el mejor ejemplo cada día, eres el tesoro más preciado que tengo .

A mis hermanos Ma. Guadalupe Quillo , José Pablo Quillo , Juan Gabriel Quillo que me guiaron y fueron mi ejemplo a seguir , por su apoyo , consejos, regaños ya que ustedes trazaron mi camino que debo seguir y en especial a Miguel Ángel Quillo porque sin su ayuda yo no hubiera salido a delante y no fuera lo que hoy soy .

A mis amigos de la Universidad en especial Elizabeth, Ma. Fernanda ,Ximena, Ali, Liz y a todos los que nos reunimos en zona farma por brindarme su amistad increíble , apoyo y locuras sin igual en todo este tiempo que compartimos en la faculta que su paso por la Fes NUNCA SE OLVIDARA . A los de Bachilleres Marco, Adriana, Perla, Jazmín, por su amistad y apoyo a pesar de los años.

Escucha a tu corazón .El conoce todas las cosas porque vienen de la Alma del Mundo y un día retomara a ellas. “El Alquimista”, de Paulo Coelho

A T E N T A M E N T E
QUILLO DUARTE MARÍA DEL CARMEN

INDICE

ABREVIATURAS	XII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xiv
INDICE DE TABLAS	xv
1.0. INTRODUCCIÓN	1
2.0 MARCO TEÓRICO	3
2.1 Epidemiología de la hipertensión arterial	3
2.2 Sistemas implicados en la regulación de la presión arterial	5
2.2.1 Sistema cardiovascular	5
2.2.1.1 Funciones de los vasos sanguíneos	6
2.2.1.2 Corazón	6
2.2.1.3 Flujo de sangre	7
2.2.1.4 Vasos sanguíneos	8
2.2.1.5 Arterias.....	9
2.2.1.6 Capilares.....	9
2.2.1.7 Venas.....	9
2.2.1.8 Aorta.....	10
2.2.1.9 Fisiología de la aorta	11
2.2.2 Sistema nervioso autónomo	11
2.2.2.1 Regulación neural.....	13
2.2.2.4 Papel de las catecolaminas en la hipertensión arterial.....	16
2.2.2.5 Acciones de las catecolaminas	16
2.2.2.6 Mecanismo de acción de las catecolaminas	17
2.2.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona	18
2.2.3.1 Papel del sistema renina-angiotensina en la génesis de la hipertensión arterial.....	22
2.2.3.2 Respuesta lenta de la Ang II	22
2.2.3.3 Respuesta rápida de la Ang II	23
2.2.3.4 Generación de especies reactivas de oxígeno por la Ang II.....	24
2.3 Hipertensión arterial	25
2.3.1 Síntomas.....	25
2.3.2 Factores que causan HTA	26
2.4 Farmacología de la hipertensión arterial.....	29

2.4.1 Diuréticos	29
2.4.2 Bloqueadores del canal de calcio.....	32
2.4.3 Inhibidores de la ECA	33
2.4.4 Antagonistas de los receptores de la Ang II	35
2.4.5 Bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos	36
2.4.6 Bloqueadores α -adrenérgicos.....	37
2.5 Desarrollo de nuevos fármacos para la hipertensión arterial.....	39
2.5.1 Terapia combinada para el tratamiento de la hipertensión arterial.....	40
2.5.1.1 Justificación del empleo de la terapia combinada	41
2.5.1.2 Combinación de calcio antagonistas con inhibidores del sistema renina-angiotensina.....	41
2.5.1.3 Combinación de diuréticos con inhibidores del SRA.....	41
2.5.2 Triple terapia	42
2.5.3 Terapia farmacológica antihipertensiva en el siglo XXI.....	42
2.5.4 Fármacos antihipertensivos con mecanismos de acción combinados.	44
2.5.5 Futuro de las terapias.....	45
2.6 Características químicas de los compuestos a evaluar	46
3.0 OBJETIVO GENERAL	49
3.1 Objetivos Particulares	50
4.0 HIPÓTESIS.....	50
5.0 MATERIAL Y METODOLOGÍA	51
5.1 Animales.....	51
5.1.2 Reactivos	51
5.1.3 Compuestos, fármacos de referencia, y otros reactivos.....	51
5.1.4 Material de laboratorio y consumibles	51
5.1.5 Equipos	51
6.0 MÉTODOS.....	52
6.1.1. Toma de presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD), y frecuencia cardiaca (FC) mediante el método de tail-cuff <i>in vivo</i>	52
6.1.2. Obtención de anillos de aorta torácica de rata SHR y montaje en la cámara de tejidos aislados.....	52
6.1.3. Preparación de la curva concentración respuesta a fenilefrina.....	52
6.1.4. Preparación de la curva concentración respuesta a fenilefrina en presencia de compuesto (1A, 2A, 4A, 5A, 7A, 8A, 15A), Valsartán, Lisinopril, Propranolol y angiotensina II.....	53

6.1.5. Preparación de la curva concentración respuesta a Ang II en presencia del compuesto 1A.	55
7.0 DISEÑO EXPERIMENTAL	56
8.0 RESULTADOS	57
9.0 ANALISIS DE RESULTADOS.....	67
10. CONCLUSIONES	74
11. REFERENCIAS	75
ANEXOS	82

ABREVIATURAS

A: Adrenalina

AA: Ácido Araquidónico

AC: Adenilato Ciclasa

AMPc: Adenosín Monofosfato cíclico

Ang I: Angiotensina I

Ang II: Angiotensina II

ANOVA: Análisis de Varianza

ARA II: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II

AT₁: Receptor Tipo I de la Angiotensina II

AT₂: Receptor Tipo II de la Angiotensina II

BBC: Bloqueadores del Canal del Calcio

BDA: Bloqueadores del Receptor de la Ang II

BNP: Péptido Natriurético Cerebral

BR: Barorreceptor

Ca²⁺: Ion Calcio

CB: Cannabinoides

CCR: Curva Concentración Respuesta

cHDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

cLDL: Lipoproteínas de Baja Densidad

CV: Cardiovasculares

DA: Dopamina

DAG: Diacil Glicerol

DHP: Dihidropirimidinas

DHPM: Dihidropirimidinonas

DM: Diabetes Mellitus

DMSO: Dimetilsulfóxido

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

ECE: Enzima Convertidora de Endotelina

EDTA: Ácido Etelendiamino Tetraacético

EE: Error Estándar

EPN: Endopeptidasa Neutra

ERO: Especies Reactivas de Oxígeno

ET₁: Receptor de Endotelina 1

ETA: Endotelina

FC: Frecuencia Cardíaca

FGe: Filtrado Glomerular Estimado

FR: Factores de Riesgo

FRCV: Factor de Riesgo Cardiovascular

Gs: Proteína G estimulante

HCTZ: Hidroclorotiazida

HTA: Hipertensión Arterial

IC: Insuficiencia Cardíaca

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IP₃: Inositol Trifosfato

IRC: Insuficiencia Renal Crónica

ITC: Inhibidores del Trabajo Cardíaco

K⁺: Ion Potasio

NA: Noradrenalina

Na⁺: Ion Sodio

NaCl: Cloruro de Sodio

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

OH[·]: Radical Oxhidrilo

OMS: Organización Mundial de Salud

ON: Óxido Nítrico

ONOO: Peroxinitrito
ONOOOH: Ácido Peroxinitroso
PA: Presión Arterial
PAD: Presión Arterial Diastólica
PAS: Presión Arterial Sistólica
Pf: Punto de fusión
PGI₂: Prostaciclina Sintetasa
PI3-K: Fosfoinositol-3-quinasa
PKA: Proteína Cinasa A
PKC: Proteína Cinasa C
PN: Péptido Natriurético
QR: Quimiorreceptores
RAC GTP: Proteína G Monomérica
RFCE: Factor de Crecimiento Epidérmico
SNA: Sistema Nervioso Autónomo
SNC: Sistema Nervioso Central
SNP: Sistema Nervioso Parasimpático
SNS: Sistema Nervioso Simpático
SRAA: Sistema Renina Angiotensina
Aldosterona
SRC: Proteína cinasa de Tirosina
ST-OX: Estrés Oxidativo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cifras nacionales de la hipertensión arterial.....	4
Figura 2. Epidemiología de la hipertensión arterial.....	5
Figura 3. El corazón con las 4 cámaras y la arteria aorta.....	7
Figura 4. Fases del ciclo cardiaco.....	8
Figura 5. Vasos sanguíneos.....	9
Figura 6. Aorta y sus divisiones.	11
Figura 7. Control de la presión arterial en el sistema nervioso autónomo. FGe: Filtrado glomerular estimado; SNC: sistema nervioso central.	13
Figura 8. Integración de los mecanismos de regulación nerviosa de la presión arterial....	14
Figura 9. Componentes que participan en la regulación de la presión periférica.....	15
Figura 10. Estructura química de las catecolaminas.	16
Figura 11. Regulación de la presión arterial: sistema renina-angiotensina-aldosterona .	21
Figura 12. La combinación de ON y superóxido produce peroxinitro (ONOO).....	23
Figura 13. Mecanismo de respuesta rápida de la Ang II.....	24
Figura 14. Mecanismo de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO)..	25
Figura 15. Factores de riesgo de la hipertensión arterial.....	28
Figura 16. Rama ascendente del asa Henle.	30
Figura 17. Sitio de acción de los principales diuréticos	31
Figura 18. Tipos de diuréticos, mecanismo de acción y sitio donde actúan.....	32
Figura 19. Mecanismo de acción de los bloqueadores del canal de calcio.....	33
Figura 20. Mecanismo de acción de los IECA.....	34
Figura 21. Mantenimiento del tono vascular mediante el SRAA.....	35
Figura 22. Receptores adrenérgicos β	36
Figura 23. Efectos producidos tras la estimulación beta-adrenérgica en el músculo cardíaco.....	37
Figura 24. Ejemplo de mecanismo de acción de bloqueadores alfa, mecanismo de acción de Quinazolininas.....	38
Figura 25. Resumen de los mecanismos de acción de las seis familias de fármacos para la hipertensión arterial	39
Figura 26. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco.....	40
Figura 27. Mecanismos de activación de la NADPH oxidasa y su relación con el metabolismo del NO.....	44

Figura 28. Síntesis de DHPMs de Bigineli.....	46
Figura 29. Reacción general “método térmico clásico”	84

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías de la hipertensión arterial.	28
Tabla 2. Características de los compuesto utilizados.	47
Tabla 3. Solubilidad y concentración utilizada de los compuestos.	53
Tabla 4. Solubilidad y concentración utilizada de los blancos.....	54
Tabla 5. Valores promedio (X) y error estándar (E.E) de la PAS, PAD y FC.....	57
Tabla 6. Características fisicoquímicas de los blancos	82

1.0. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020), “las enfermedades crónicas no transmisibles son responsables, directa o indirectamente de la morbilidad, mortalidad y pérdida de calidad de vida”. Una de las principales muertes en México es la hipertensión arterial, su registro es uno de 4 adultos la padece en México. Esta enfermedad representa un importante problema de salud pública y su prevalencia se incrementa importantemente con la edad. Su frecuente asociación a otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, hipercolesterolemia, obesidad y tabaquismo promueve a que se multiplique el riesgo. Por lo que se debe considerar este padecimiento con mayor responsabilidad y compromiso en su control (Secretaría de Salud, 2019).

La hipertensión arterial es una enfermedad frecuente que afecta a un tercio de la población adulta. Se produce por el aumento de la fuerza de presión que ejerce la sangre sobre las arterias de forma sostenida. Es una enfermedad que no da síntomas durante mucho tiempo y, si no se trata, puede desencadenar complicaciones severas como infarto de corazón, accidente cerebrovascular, daño renal y ocular, entre otras complicaciones. (Ministerio de Salud, (s.f.). A nivel anatómico están implicados varios órganos como el corazón, el riñón, el hígado, el pulmón, las glándulas suprarrenales y los vasos sanguíneos; cuya acción conjunta y sincrónica es coordinada por el sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso autónomo es el principal regulador neural de la circulación y de la tensión arterial a corto plazo y latido a latido y ejerce su función mediante diversos reflejos que regulan el tono vasomotor, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. (Estañol Bruno, et, al, 2009).

Por otro lado, el sistema renina-angiotensina ha sido uno de los sistemas más estudiados en relación con la fisiopatología de múltiples órganos blanco en el organismo, que ocasionan el incremento de la presión arterial, ya sea por aumento de la resistencia vascular o por incremento en el volumen de líquido extracelular. (Barber Fox; Barber Gutiérrez, 2003). Este sistema no sólo participa en la regulación de la presión arterial a través de la acción de la angiotensina II, sino que otros múltiples factores de este sistema interactúan entre sí para el mantenimiento de la presión arterial en condiciones fisiológicas.

El arsenal terapéutico de los fármacos antihipertensivos es en la actualidad muy amplio y comprende diferentes familias de fármacos con diversos mecanismos de acción. Las seis

familias de fármacos que la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión consideran como de primera línea son los diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II, antagonistas del receptor a angiotensina II. (Bragular E; M.T Antonio, 2001).

La terapia antihipertensiva durante los últimos 30 años, ha repercutido favorablemente en el mejor control de la hipertensión. Diversas clases de medicamentos han sido incorporados al tratamiento terapéutico y hoy existe la capacidad de normalizar la presión arterial en la mayoría de sujetos hipertensos, previniendo serias complicaciones en órgano blanco. (Vidalón Fernández Armando, 2006). Sin embargo, hoy en día no existen blancos terapéuticos específicos selectivos para tratar esta enfermedad. En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en el laboratorio de Química Orgánica bajo la dirección del Dr. Benjamín Bejarano, se han dado a la tarea de sintetizar compuestos, derivados de la 3,4 dihidropirimidinonas con la finalidad de ser evaluados farmacológicamente bajo la dirección de la Dra. Luisa Martínez y determinar su posible efecto antihipertensivo. Los cuales podrían en un futuro ser nuevos blancos terapéuticos en el tratamiento de la hipertensión arterial y considerarse como una alternativa más para el control de esta enfermedad. En este estudio se evaluarán los compuestos en un modelo *in vitro* utilizando anillos aórticos de rata hipertensa espontánea con la finalidad de conocer si estos compuestos presentan efecto sobre la disminución de la reactividad vascular lo que nos indicaría la posibilidad del efecto sobre la disminución de la presión arterial.

2.0 MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología de la hipertensión arterial

De acuerdo a reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hipertensión es el factor de riesgo número uno de muerte, además de ser el riesgo cardiovascular más prevalente en el mundo, afectando al 26% de la población adulta, lo que representa 1000 millones de personas en todo el mundo. Como es bien conocido, la prevalencia aumenta con la edad, por lo que se estima que con el envejecimiento de la población en el 2025 la HTA afectará a 1500 millones de personas. (García de la Borbolla Rafael, 2019).

Cada año ocurre 1.6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares en la región de las Américas, de las cuales alrededor de medio millón son personas menores de 70 años, lo cual se considera una muerte prematura y evitable. La hipertensión afecta entre el 20 y 40% de la población adulta de la región y significa que en las Américas alrededor de 250 millones de personas padecen de presión alta. (Secretaría de Salud, 2019).

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino, 2016 (ENSANUT MC, 2016) se encontró que la prevalencia de la hipertensión arterial fue de 25.5%, de los cuales 40% desconocía que padecía esta enfermedad y solo el 58.7% de los adultos con diagnóstico previo se encontraron en control <140/90 mmHg. En los hombres la prevalencia de hipertensión arterial es de 24.9% y en mujeres 26.1%, 48.6% de los hombres ya conocían el diagnóstico y en mujeres el 70.5% ya habría recibido previamente el diagnóstico médico de hipertensión. El grupo de edad más afectado es de 70 a 79 años. (Secretaría de Salud, 2019).

De acuerdo con Juan Pablo García Acosta, académico de la Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala de la UNAM. Cerca de 31 millones de mexicanos sufre hipertensión arterial; de ellos, aproximadamente 40 por ciento ignora que padece esta enfermedad, y del 60% que conoce el diagnóstico, solo la mitad se controla, (La Jornada, 2020).

Una de las principales muertes en México es la hipertensión arterial, el cual se tiene el registro que uno de 4 adultos la padece en México, como se puede apreciar en la figura número 1. Esta enfermedad representa un importante problema de salud pública y su prevalencia se incrementa dramáticamente con la edad. Su frecuente asociación a otros factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipercolesterolemia, obesidad y

tabaquismo, hace que el riesgo se multiplique y que el enfoque en su abordaje deba ser mayor. (Secretaría de Salud, 2019).



Figura 1. Cifras nacionales de la hipertensión arterial. (Mindsalud, 2017).

A nivel mundial, en el año 2010 la Hipertensión arterial (HTA) fue diagnosticada en aproximadamente 40% de los adultos y durante 2012 en 31.5% de los mexicanos de 20 años o más. Se estima que anualmente son diagnosticados 450 000 casos nuevos en México y que esta cifra podría duplicarse si se considera que hasta 47.3% de las personas con hipertensión desconocen que padecen esta enfermedad. (Campos Nonato I, Hernández Barrera L, Pedroza Tobías A, Medina C, Barquera S, 2018).

En las pasadas dos décadas, la HTA se ha mantenido entre las primeras nueve causas de muerte en México, y en los pasados seis años, la tasa de mortalidad por esta causa ha incrementado 29.9%. Esto ubicó a la HTA, en el año 2015, como la enfermedad crónica responsable del 18.1% del total de muertes y como el principal factor de riesgo de muertes prevenibles. (Campos Nonato I, Hernández Barrera L, Pedroza Tobías A, Medina C, Barquera S, 2018). En la figura 2 se puede apreciar de manera general la epidemiología de la hipertensión arterial.

Hay 22.4 millones de mexicanos con hipertensión... solo 5.7 millones están controlados



Figura 2. Epidemiología de la hipertensión arterial. (Alegría Jorge, 2014).

2.2 Sistemas implicados en la regulación de la presión arterial.

La hipertensión arterial es una patología crónica que no presenta síntomas y que consiste en un incremento de la presión arterial acarreado complicaciones graves como infartos o hemorragias cerebrales si no se detecta a tiempo. A nivel anatómico lo integran varios órganos de la economía, tales como el corazón, el riñón, el hígado, el pulmón, las glándulas suprarrenales y los vasos sanguíneos; cuya acción conjunta y sincrónica es coordinada por el sistema nervioso autónomo, que junto con sus dos componentes el sistema nervioso simpático y parasimpático son reconocidos reguladores de la presión arterial; dicha regulación depende del equilibrio entre las acciones presoras del simpático e hipotensoras del parasimpático.

Por otro lado, el sistema renina-angiotensina-aldosterona no sólo participa en la regulación de la presión arterial a través de la acción de la angiotensina II, sino que otros múltiples factores de este sistema interactúan entre sí para el mantenimiento de la presión arterial en condiciones fisiológicas.

2.2.1 Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular está formado por el corazón, los vasos sanguíneos y la sangre; sus principales funciones son:

- ✓ Distribución del oxígeno y nutrientes (glucosa, aminoácidos) a todos los tejidos corporales.

- ✓ Transporte de Dióxido de Carbono y de los productos metabólicos de desecho, por ejemplo, Urea; desde los tejidos a los pulmones, y a los órganos excretores.
- ✓ Distribución de agua, electrolitos, y hormonas por todo el organismo.
- ✓ Contribución a la infraestructura del sistema inmunitario.
- ✓ Termoregulación.

(Philip I; 2001).

La sangre es impulsada a lo largo del sistema cardiovascular por el corazón, una bomba muscular dividida en dos lados: derecho e izquierdo. Cada lado contiene dos cavidades, una aurícula y un ventrículo. Las aurículas, de paredes delgadas, sirven para llenar o cebar los ventrículos, de paredes gruesas; éstos, al contraerse con fuerza crean una punta de presión que expulsa la sangre hacia el organismo. La sangre entra y sale de cada cavidad cardíaca a través de válvulas unidireccionales, que se abren y cierran recíprocamente para lograr que el flujo sea unidireccional. (Philip I; 2001).

2.2.1.1 Funciones de los vasos sanguíneos

Además de servir como conductos para la sangre, el sistema de ramificación de las arterias elásticas y musculares reduce progresivamente las pulsaciones de la presión y el flujo sanguíneos impuestas por las contracciones ventriculares intermitentes. Las arterias de menor calibre y las arteriolas, al dilatarse o contraerse, son fundamentales para regular la cantidad de sangre que fluye a los tejidos. Esta función está regulada por el sistema nervioso simpático y por factores generados localmente en los tejidos. Estos vasos se denominan arterias de resistencia, puesto que su constricción se opone al flujo sanguíneo. Los capilares y las pequeñas vénulas son los vasos de intercambio. A través de sus paredes se intercambian gases, líquidos y moléculas entre la sangre y los tejidos. Los leucocitos pueden pasar a través de las paredes de las vénulas para combatir las infecciones en los tejidos.

2.2.1.2 Corazón

El corazón se encuentra entre los pulmones en el centro del pecho, detrás y levemente a la izquierda del esternón. Una membrana de dos capas, denominada pericardio envuelve el corazón como una bolsa. La capa externa del pericardio rodea el nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón y está unida a la espina dorsal, al diafragma y a otras partes del cuerpo por medio de ligamentos. La capa interna del pericardio está unida al músculo cardíaco. (Texas Heart Institute, s.f.).

El corazón humano tiene 4 cámaras, cada una separada por una válvula. Las cuatro cámaras incluyen la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la aurícula izquierda, y el ventrículo izquierdo, como se aprecia en la figura 3

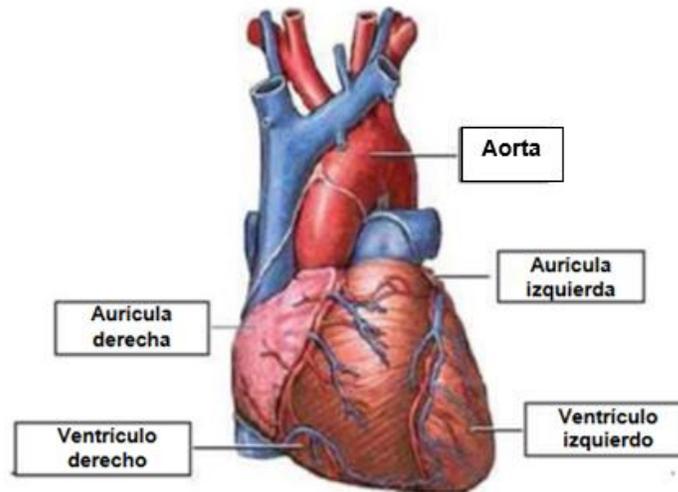


Figura 3. El corazón con las 4 cámaras y la arteria aorta. (Manual de Capacitación NPHW, 2015).

Las válvulas evitan que la sangre se dirija hacia atrás, permitiendo así que el flujo de sangre sea en una sola dirección. Las cuatro cámaras incluyen la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo. Defectos en las cámaras o válvulas del corazón interrumpen el flujo de sangre, lo que pueden ser factores que contribuyen al desarrollo y severidad de las enfermedades cardiovasculares. (Manual de Capacitación NPHW, 2015).

2.2.1.3 Flujo de sangre

El corazón está formado por grandes músculos que causan la contracción y relajación del corazón, y cuando estos músculos se contraen, la sangre pasa a través de las válvulas que separan las cámaras y en la cámara siguiente. Las dos cámaras derechas (la aurícula derecha y el ventrículo derecho) se encargan de bombear sangre hacia los pulmones. Cuando la sangre pasa por los pulmones, recoge oxígeno (al inhalar) y libera dióxido de carbono (al exhalar). La sangre recién oxigenada regresa al lado izquierdo del corazón (aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo) de donde se bombea hacia la aorta. La aorta se divide en otros vasos sanguíneos del cuerpo y distribuye la sangre oxigenada. Cuando las células utilizan el oxígeno, lo sustituyen con dióxido de carbono. La sangre se recoge a través de los vasos sanguíneos y vuelve al lado derecho del corazón. Desde aquí el ciclo se repite, con el lado derecho del corazón bombeando la sangre desoxigenada hacia

los pulmones, donde se vuelve oxigenada. (Manual de Capacitación NPHW, 2015). En la figura número 4 se resume las fases del ciclo cardiaco.

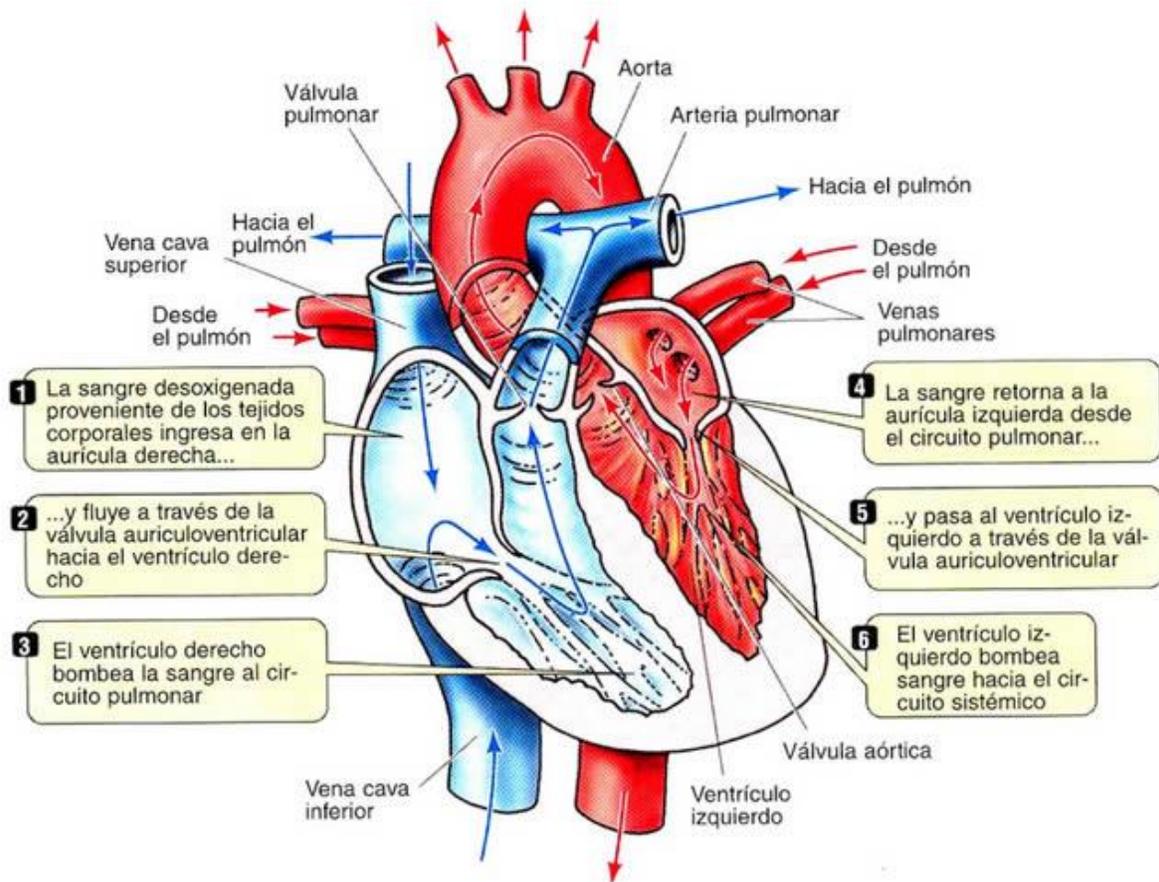


Figura 4. Fases del ciclo cardiaco. (Blog de biología, 2020).

2.2.1.4 Vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos son estructuras tubulares huecas que se encargan de transportar la sangre y, por tanto, mantienen en funcionamiento y regulan la circulación sanguínea. (Osuna Laura, 2012).

Existen 3 tipos principales de vasos sanguíneos:

-Arterias: Transportan la sangre desde el corazón y se ramifican en vasos cada vez más pequeños.

-Capilares: Red de Vasos de pared delgada en la que se intercambian gases, nutrientes, desechos metabólicos, hormonas y sustancias de señalamiento

-Venas: Vasos que drenan los lechos capilares y forman vasos cada vez más grandes que devuelven la sangre al corazón

(Sánchez Andrade Alejandra, s.f.).

En la figura 5 se puede apreciar los vasos sanguíneos de manera ilustrativa

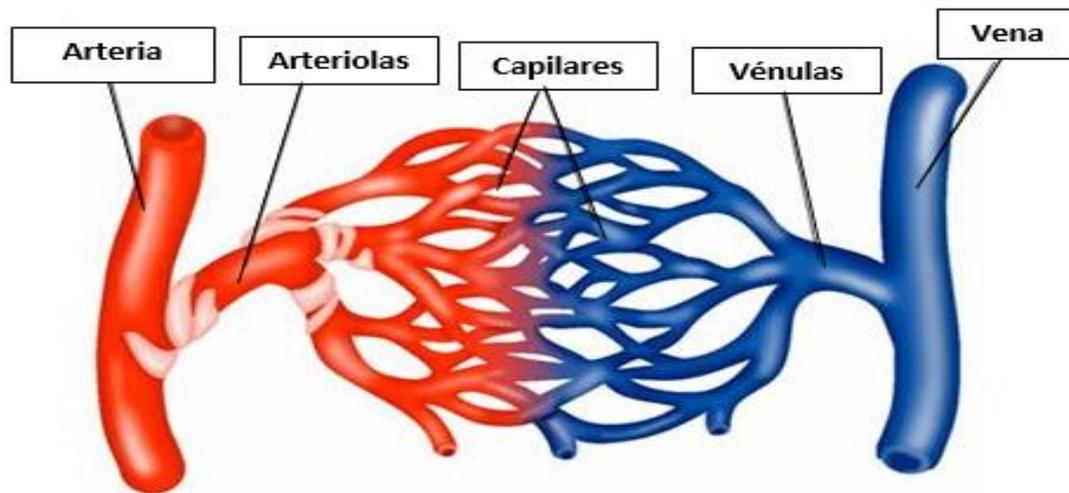


Figura 5. Vasos sanguíneos. (Asociación de informáticos, 2015).

2.2.1.5 Arterias

Las arterias sirven para transportar la sangre, desde el corazón hasta la periferia corporal, o los pulmones. Se distinguen arterias de tipo elástico, (p. ej., la aorta, las arterias próximas al corazón) y de tipo muscular (la mayoría de las arterias, por ejemplo, branquial y femoral). Las arterias que van disminuyendo de tamaño, conduce la sangre hacia las arteriolas y, finalmente, a los capilares sanguíneos, donde se produce el intercambio de nutrientes y gases, entre la sangre y los tejidos. (Paulsen and Waschke, 2018).

2.2.1.6 Capilares

Como las arterias se hacen cada vez más y más pequeñas, se convierten en capilares; vasos sanguíneos muy delgados. Estos vasos son lo suficientemente delgados como para permitir que los productos transportados dentro de la sangre se intercambian dentro los tejidos circundantes. Esto incluye nutrientes derivados de los alimentos, oxígeno, dióxido de carbono y productos de desecho. Dado que los productos de desecho y el dióxido de carbono se acumulan en los vasos capilares, muchos capilares se unen y forman vasos más grandes para el transporte de la sangre de regreso al corazón; estos vasos más grandes son las venas. (Manual de Capacitación NPHW, 2015).

2.2.1.7 Venas

Las venas transportan la sangre desde la periferia corporal, al corazón. Son fácilmente dilatables y tienen una función de reserva.

Las venas de la circulación sistémica transportan sangre pobre en oxígeno; las de la circulación pulmonar, sangre rica en oxígeno. La mayoría de las venas, son venas satélites, es decir, discurren paralelas a sus correspondientes arterias. En comparación con las arterias, su curso es variable, y la presión sanguínea es notable inferior. Las venas pertenecen, junto con los capilares y las vénulas al sistema de baja presión del sistema circulatorio. Dado que las venas han de transportar la mayoría de las veces, la sangre en contra de la fuerza de la gravedad, las venas más grandes de los miembros, y de la parte inferior del cuello, poseen válvulas venosas que favorecen el retorno venoso. Además de las válvulas, los músculos y el pulso arterial solo con la presencia de válvulas venosas, influyen sobre el flujo venoso. En la mayor parte del cuerpo, el sistema venoso superficial, se encuentra en el tejido graso subcutáneo, que está conectado con un sistema venoso profundo que suele ser paralelo al sistema arterial (los 2 sistemas venosos, están conectados por válvulas venosas, de tal modo que la sangre solo puede fluir del sistema superficial al profundo). Las venas de los miembros muestran grandes variaciones individuales. (Paulsen and Waschke, 2018).

2.2.1.8 Aorta

Es la arteria más importante del organismo. Su función es llevar sangre oxigenada desde el corazón a todos nuestros órganos y por tanto de su correcto funcionamiento depende la vida. Recorre el cuerpo desde el corazón hasta las piernas, y dependiendo de la región anatómica por la que transcurra recibe un nombre: aorta ascendente, arco aórtico, aorta torácica y abdominal. Está formada por tres capas (íntima, media y adventicia). (Hospital Universitario Quirón salud, 2020).

La aorta ascendente se puede dividir en tres partes:

- La raíz, donde se originan las arterias coronarias.
- La unión sinotubular, zona que separa la raíz de la aorta ascendente
- La aorta ascendente propiamente dicha.

Si se hace un corte transversal a la aorta, se observa que se compone de tres capas:

- Íntima: es la capa más interna. Está en contacto con la sangre y está formada por las células endoteliales y el conjuntivo subintimal.
- Media: es una disposición de láminas concéntricas de naturaleza elástica que transcurren paralelamente, y donde se halla tejido conjuntivo y células musculares lisas y fibroblastos.
- Adventicia: es la capa arterial más externa; muy rica en colágeno y en vasos sanguíneos.

En la figura 6 se puede observar las partes de la aorta y sus divisiones.

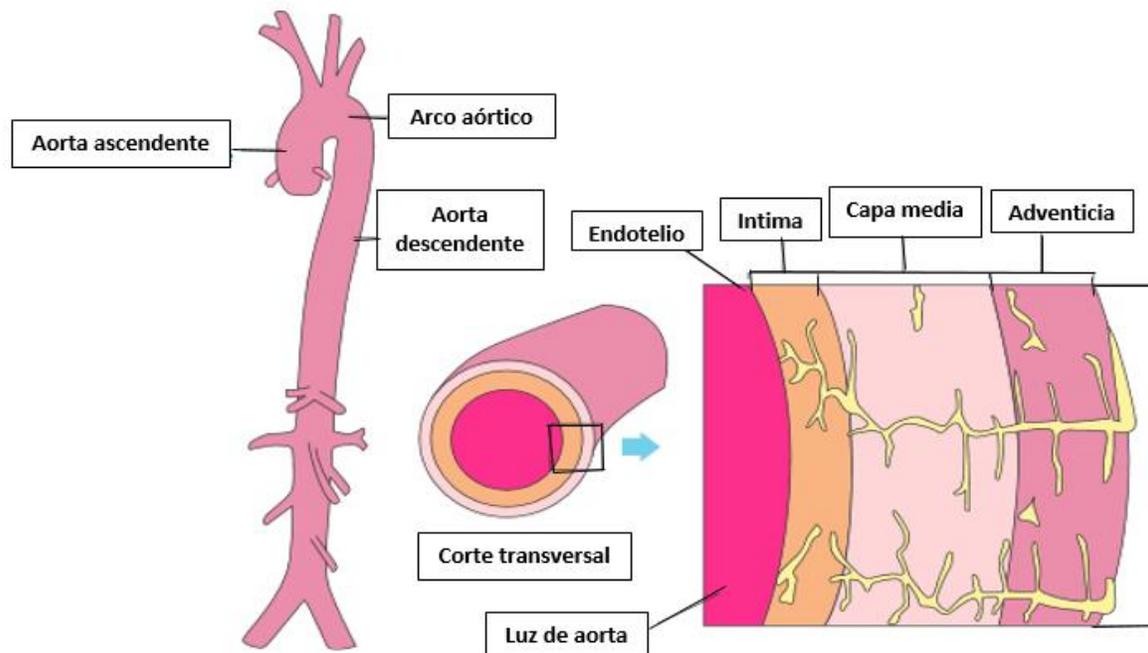


Figura 6. Aorta y sus divisiones (Coblella Carnicer Javier, s.f.).

2.2.1.9 Fisiología de la aorta

Su función es transportar y distribuir sangre rica en oxígeno a todas las arterias en cada ciclo cardíaco, pero manteniendo una circulación fluida. Por ello, la arteria aorta es un conducto elástico que tiene la capacidad de convertir en flujo continuo la sangre intermitente que sale del corazón. Cuando, durante el ciclo cardíaco, se produce la sístole, la aorta se retrae para enviar a todo el organismo la sangre almacenada durante la sístole. La onda de presión sistólica es absorbida en parte por la expansión elástica. Tiene un papel muy importante en el mantenimiento de la presión arterial durante la diástole. (Espinosa Carmen, 2019).

2.2.2 Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo es el principal regulador neural de la circulación y de la tensión arterial a corto plazo y latido a latido y ejerce su función mediante diversos reflejos que regulan el tono vasomotor, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. El sistema nervioso autónomo es una subdivisión de la porción eferente del sistema nervioso periférico. Su función es la de llevar impulsos de las neuronas eferentes a los efectores autónomos o viscerales, músculo cardíaco, músculo liso y tejido epitelial glandular. (Lépori Luis Raúl, 2002).

El sistema nervioso autónomo controla de manera inconsciente la presión arterial sistémica. Está formado por el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. El sistema nervioso autónomo conecta el encéfalo con el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones. La hipertensión es inducida por una actividad nerviosa simpática acelerada. El aumento de la actividad nerviosa simpática en el sistema nervioso central se transmite por los nervios simpáticos eferentes al corazón, las arteriolas y el riñón, con lo que se eleva la presión arterial. Los nervios simpáticos eferentes que llegan al riñón transportan señales simpáticas del sistema nervioso central a los riñones y causan aumento de la liberación de renina, retención de sodio y reducción del flujo sanguíneo renal. En el sentido inverso, los nervios aferentes llevan señales procedentes del corazón, el riñón y el órgano presor al sistema nervioso central, con lo que inducen la emisión de estímulos simpáticos hacia los riñones y otros órganos que intervienen en el control cardiovascular. Así pues, el impulso simpático crea un bucle de retroalimentación que afecta negativamente a los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones y desempeñar un papel crucial en el sistema nervioso autónomo. . (Kanai Takashi, Krum Henry, 2013). En la figura 7 se puede apreciar cómo se da el control de la presión arterial por este sistema.

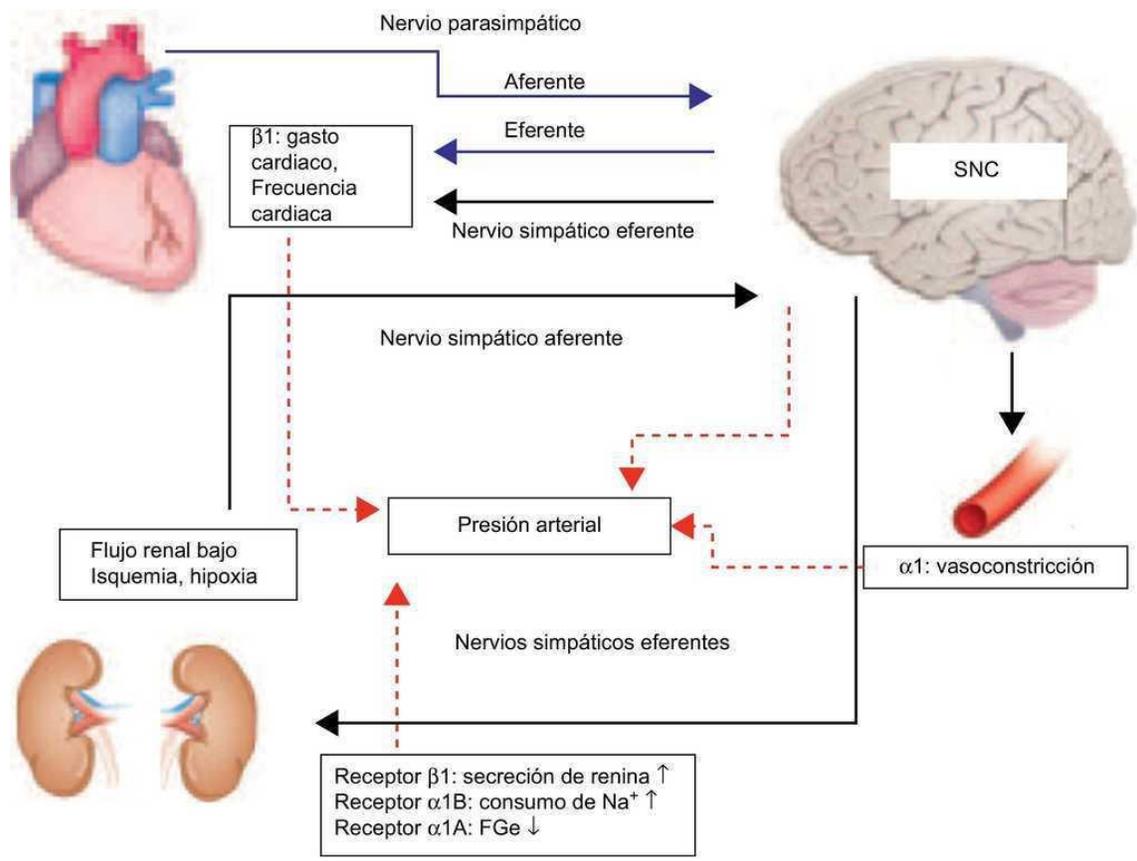


Figura 7. Control de la presión arterial en el sistema nervioso autónomo. FGe: Filtrado glomerular estimado; SNC: sistema nervioso central. (Kanai Takashi, Krum Henry, 2013).

2.2.2.1 Regulación neural

La regulación nerviosa tiene como objetivo mantener la PA dentro de niveles normales que permitan la perfusión adecuada de todos los tejidos y órganos. Dicha regulación actúa mediante el reajuste y corrección inmediata de los cambios que se producen en la PA; se caracteriza por la rapidez en la respuesta, la cual se produce en pocos segundos. La regulación nerviosa de la PA se realiza a través de mecanismos reflejos que tienen sus receptores en diferentes zonas del sistema cardiovascular; la información es conducida al centro de regulación cardiovascular situado en el bulbo y la protuberancia, donde se elabora una respuesta, que, a través de las vías eferentes del sistema nervioso autónomo, tiende a minimizar el cambio producido en la PA. (Fernández Tresguerres Jesús A.,2010). En la figura 8 se puede apreciar la integración de los mecanismos de regulación nerviosa de la presión arterial.

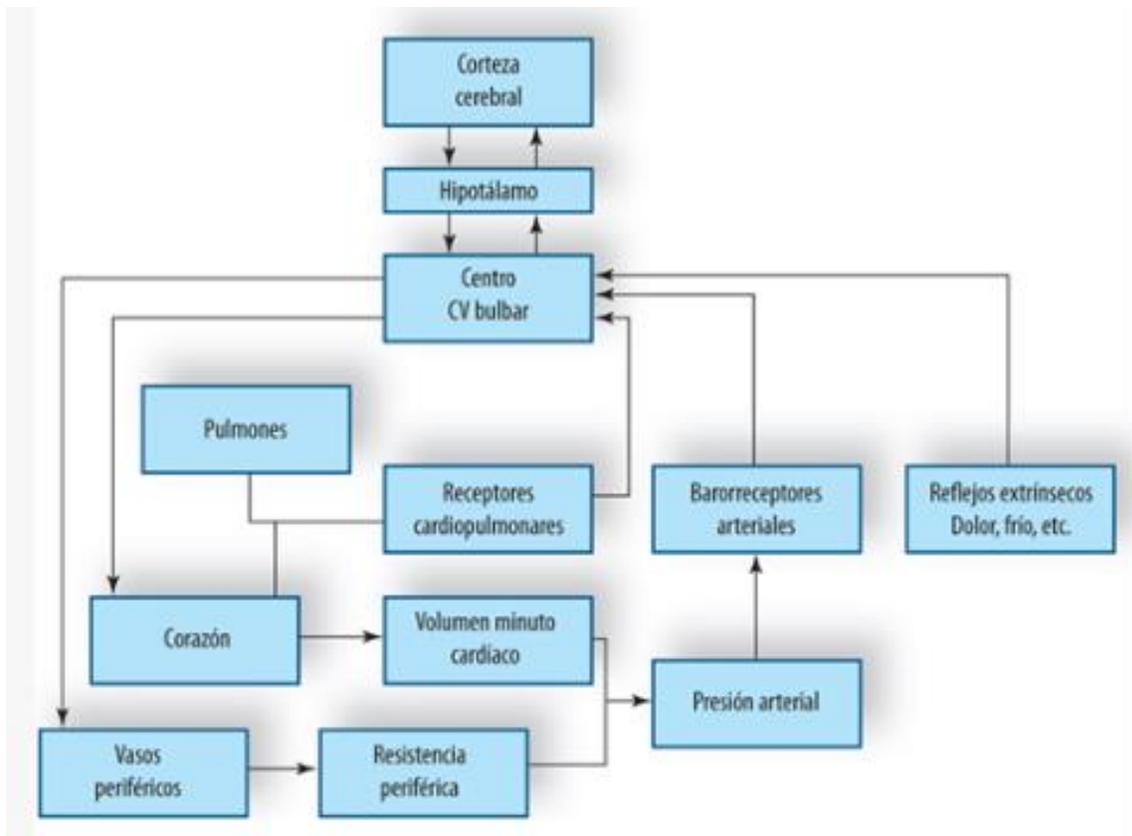


Figura 8. Integración de los mecanismos de regulación nerviosa de la presión arterial (Fernández Tresguerres Jesús A., 2010).

La parte más importante en el control de la vasculatura le corresponde al SNS, mientras que el SNP tiene mayor influencia sobre la regulación cardíaca. El SNS inerva a casi todos los vasos sanguíneos, con predominio de las arteriolas, que se consideran como los vasos de resistencia. El SNP inerva a los vasos sanguíneos de las porciones craneales y sacras. La inervación simpática del corazón produce aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca, mientras que la inervación parasimpática tiene el efecto opuesto. (Estañol Bruno; Porras Manuel, 2009).

Para ejercer su función, el SNA recibe diversas señales de los barorreceptores, los cuales se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos, las cavidades cardíacas, la pared torácica y en los músculos. Estos receptores pueden detectar cambios en la presión arterial, en la presión arterial de O_2 y CO_2 , el pH y la composición química del plasma. Los barorreceptores (BR) pueden ser sensibles a cambios lentos o rápidos en la deformación de la pared del vaso arterial y venoso. Dentro de los receptores se tiene a los BR, que detectan cambios en la presión arterial (PA), y a los quimiorreceptores (QR), cuya activación depende de los cambios en la composición química del plasma. Otro tipo de

receptores, como los nociceptores, también pueden participar en la regulación. Estos receptores participan en la integración de reflejos que permiten mantener una circulación con el mínimo de variaciones, puesto que ejercen directamente su acción sobre el SNA, el sistema cardiovascular y regulan la liberación de hormonas. (Estañol Bruno; Porrás Manuel, 2009). En la figura 9 se resume los Componentes que participan en la regulación de la presión periférica.

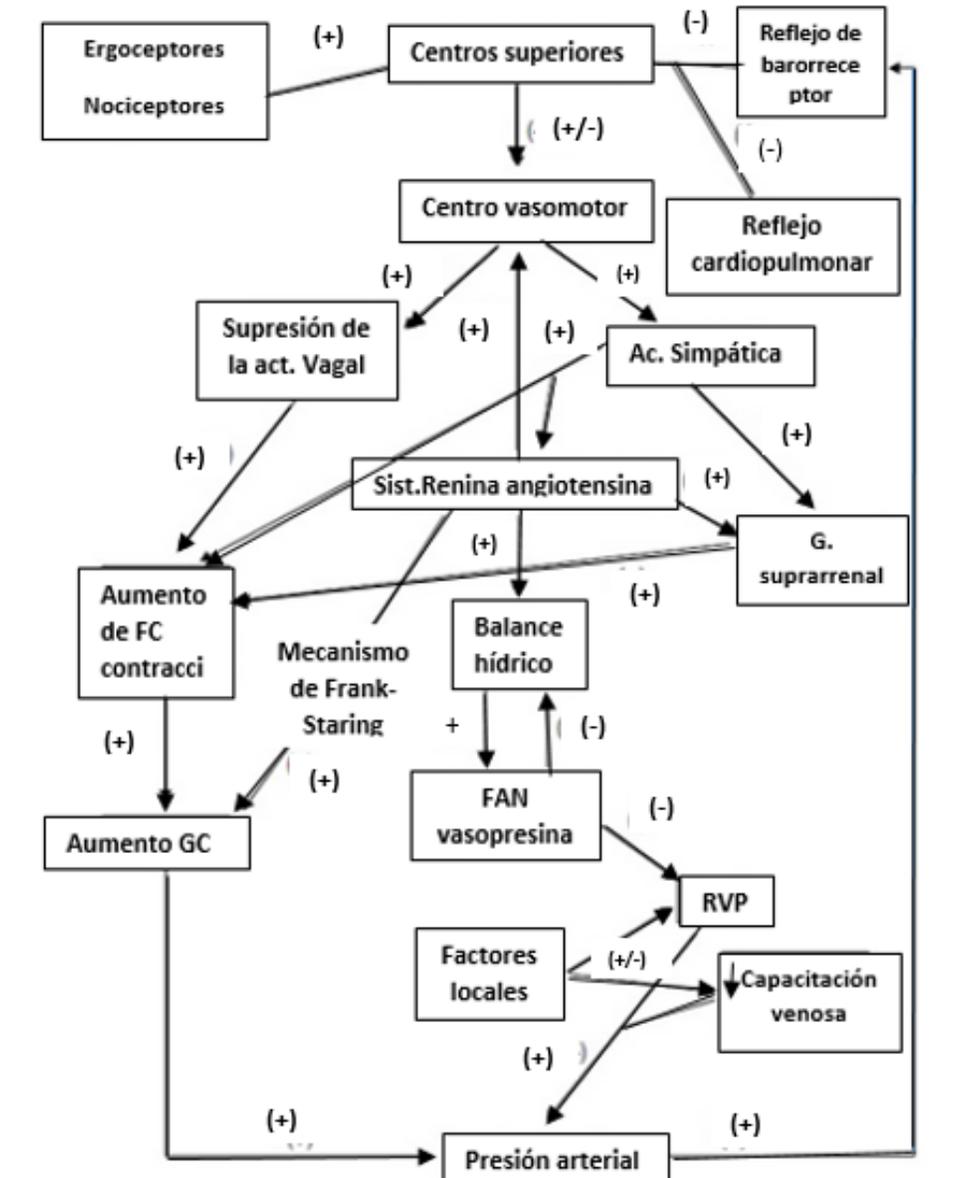


Figura 9.Componentes que participan en la regulación de la presión periférica. (Estañol Bruno; Porrás Manuel, 2009).

2.2.2.4 Papel de las catecolaminas en la hipertensión arterial

Las catecolaminas son compuestos que contienen el grupo catecol (orto-dihidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino; el núcleo catecol.

Las catecolaminas con importancia fisiológica son: la dopamina (DA), Noradrenalina (NA) y la Adrenalina (A).



Figura 10. Estructura química de las catecolaminas.

2.2.2.5 Acciones de las catecolaminas

Acciones cardíacas. La adrenalina por estímulo β -adrenérgico aumenta la fuerza contráctil del miocardio (acción inotrópica positiva) y aumenta la frecuencia en que se contrae el miocardio (acción cronotrópica positiva), en consecuencia, hay un aumento de trabajo cardíaco, haciendo una mayor demanda de oxígeno por el miocardio para poder contraerse. Por lo que indirectamente se incrementa el flujo sanguíneo hacia el corazón, llevando consigo un mayor aporte de oxígeno.

Acciones Vasculares. Se produce vasoconstricción en muchos lechos vasculares, especialmente en los vasos (de resistencia precapilares) de la piel, mucosas y riñón junto con constricción venosa.

La dopamina estimula los receptores β -dopaminérgicos específicos, cuando se administra DA de forma exógena estimula los receptores β y luego los α -adrenérgicos a medida que aumenta la dosis. Esto es aprovechado en ocasiones para provocar un inotropismo positivo, aumentando la contractibilidad cardíaca. Por activación de los receptores DA,

produce vasodilatación en los lechos renal, coronario, mesentérico y cerebral. (Brandan Nora Cristina, 2010).

2.2.2.6 Mecanismo de acción de las catecolaminas

Las catecolaminas influyen en todos los órganos importantes del organismo. Sus efectos tienen lugar en segundos en comparación con los minutos, horas o días que caracterizan las acciones del sistema endocrino. Las catecolaminas participan en los mecanismos integrativos, tanto neurales como endocrinos. Se ha reconocido su participación en la respuesta al estrés, la regulación del tono del músculo liso, el control de la presión arterial, el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, la termorregulación, así como en la secreción de diversas hormonas y en numerosos procesos centrales y periféricos. (Brandan Nora Cristina, 2010).

Hay dos tipos de receptores adrenérgicos, α y β , que han sido divididos en los subtipos α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 .

La adrenalina actúa fundamentalmente sobre el corazón, mientras la noradrenalina lo hace a nivel vascular. La Noradrenalina actúa a través de los receptores α_1 , α_2 y β_1 , mientras que la adrenalina estimula los receptores β_1 , β_2 , β_3 . En concentraciones fisiológicas, la Dopamina no tiene efecto sobre los mencionados receptores.

En el músculo liso vascular el estímulo de receptores α_1 produce vasoconstricción con el consecuente aumento de la presión arterial y la reducción de la perfusión de los órganos, mientras que la activación β_2 produce vasodilatación en los lechos esplánico y del músculo estriado. Si bien la Noradrenalina tiene un efecto estimulante directo sobre el miocardio a través del estímulo β_1 , su acción predominante se ejerce sobre el receptor α_1 del músculo liso vascular, produciendo vasoconstricción que conduce a un aumento de la resistencia periférica total. La consecuencia es la hipertensión arterial diastólica. Los receptores α_2 están localizados en la superficie presináptica y su activación produce retroalimentación negativa de la liberación de NA. Los receptores que están ubicados en el músculo liso de los vasos producen vasodilatación. (Veites Ana, s.f.).

La NA y la A de la médula suprarrenal son liberadas a la vez que los diferentes sistemas son estimulados directamente por las terminaciones nerviosas simpáticas, de manera que

los diferentes órganos reciben un estímulo casi simultáneo directo a través de las hormonas circulantes. Estos dos sistemas se complementan y pueden sustituirse mutuamente. (Costa Gomes Teresa Silva, s.f.).

La A es un potente estimulante cardíaco. Tiene acción sobre los receptores β_1 , predominantes en el miocardio y en las células del marcapaso y los tejidos de conducción. Por estímulo β_1 aumenta el inotropismo y el conotropismo cardíaco, provocando una potenciación de la fuerza contráctil del miocardio y una mayor frecuencia cardíaca. En consecuencia, aumenta el volumen minuto cardíaco y la presión arterial sistólica. El incremento del trabajo cardíaco aumenta el consumo de oxígeno y pueden producirse arritmias y fibrilación auricular. Además, se estimula la liberación de renina. (Veites Ana, s.f.).

La DA es una amina biogénica sintetizada en varias zonas del sistema nervioso central y periférico. Ha sido establecido que la DA y sus agonistas ejercen un papel importante en la regulación de los sistemas nervioso central, cardiovascular, renal y hormonal, a través de la estimulación de los receptores α y β adrenérgicos y a través de receptores dopaminérgicos específicos DA_1 y DA_2 . Los receptores DA_1 de las células del músculo liso vascular producen vasodilatación, mientras que en los túbulos renales modulan la excreción de sodio, induciendo natriuresis, diurésis, mejorando el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. Los receptores DA_2 se ubican en las terminaciones presinápticas y su estimulación reduce la liberación de la noradrenalina por las terminaciones simpáticas, lo cual produce vasodilatación, disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. A dosis mayores, estimula los receptores β_1 adrenérgicos, produciendo un efecto inotrópico y cronotrópico positivos, aumentando la presión arterial. A dosis muy altas estimula los receptores vasculares α_1 adrenérgicos produciendo vasoconstricción. (Contreras, Et, al, 2005).

2.2.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un sistema fisiológico primordial para la regulación y control de la presión arterial y homeostasis hidroelectrolítica del organismo, ejerciendo el papel efector principal la Angiotensina II actuando sobre múltiples órganos diana, entre ellos el riñón, el músculo liso vascular, el miocardio, el cortex adrenal y el

cerebro. Dentro de sus múltiples funciones destacan la modulación de la secreción de aldosterona, tono vascular, tasa y contractibilidad cardíaca, filtración glomerular, reabsorción de sodio y secreción de hormonas antidiuréticas descritas poseen una función de neurotransmisión y neuromodulación en el sistema nervioso. (Morcillo Hidalgo Luis, 2000).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) regula la tensión arterial y la homeostasis de Na⁺ y agua del organismo. La renina proviene de las células musculares lisas especializadas de las arteriolas aferentes de los glomérulos renales. Los estímulos para la liberación de renina son: la caída de la presión de perfusión renal y la activación de los receptores adrenérgicos β_1 de las células yuxtglomerulares mediada por el simpático. Cuando la renina es secretada hacia la sangre escinde el decapeptido angiotensina I del angiotensinógeno proveniente del hígado. A partir de la angiotensina I, la enzima ECA produce angiotensina II, que presenta el efecto biológico.

La ECA circula en el plasma y se localiza sobre la superficie de las células endoteliales. Es una peptidasa inespecífica, que puede escindir dipéptidos C-terminales a partir de diversos péptidos. Así, la ECA contribuye a la inactivación de las cininas.

La angiotensina II puede activar a dos receptores diferentes acoplados a la proteína G, los receptores AT1 y AT2, los efectos más importantes de la angiotensina II sobre el corazón y la circulación están mediados por receptores AT1. La angiotensina II aumenta la tensión arterial por diferentes vías: a) vasoconstricción en el lado arterial y también en el lado venoso del aparato circulatorio; 2) estimulación de la secreción de aldosterona de manera tal que se incremente la reabsorción renal de NaCl y de agua, y 3) aumento central del tono simpático, estimulación periférica para la liberación de noradrenalina. Las concentraciones permanentemente elevadas de angiotensina II pueden provocar una hipertensión de las células musculares del corazón y de las arterias, además de promover la multiplicación del tejido conectivo (fibrosis). (Ramos Rojas Nelton, 2019)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona consiste en una secuencia de reacciones diseñadas para ayudar a regular la presión arterial. (Manual MSD, 2020).

- ✓ Cuando la presión arterial disminuye (para la sistólica, a 100 mm Hg o menos); los riñones liberan la enzima renina en el torrente sanguíneo.
- ✓ La renina escinde el angiotensinógeno, una proteína grande que circula por el torrente sanguíneo, en dos fragmentos. El primer fragmento es la angiotensina I.

- ✓ La angiotensina I, que es relativamente inactiva, es dividida a su vez en fragmentos por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). El segundo fragmento es la angiotensina II, una hormona muy activa.
- ✓ La angiotensina II provoca la constricción de las paredes musculares de las arteriolas, aumentando la presión arterial. La angiotensina II también desencadena la liberación de la hormona aldosterona por parte de las glándulas suprarrenales y de la vasopresina (hormona antidiurética) por parte de la hipófisis (glándula pituitaria).
- ✓ La aldosterona y la vasopresina (hormona antidiurética) provocan la retención de sodio por parte de los riñones. La aldosterona también provoca que los riñones retengan potasio. El incremento de los niveles de sodio provoca retención de agua, aumentando así el volumen de sangre y la presión arterial.

(Manual MSD, 2020).

Las angiotensinas son partes del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Son un conjunto de hormonas peptídicas derivadas del angiotensinógeno que causa vasoconstricción y un posterior aumento de la presión arterial. Los efectos de la Ang II son mediados por receptores AT1, AT2 y AT4, donde la mayoría de los efectos de la Ang II son mediados por el receptor AT1.

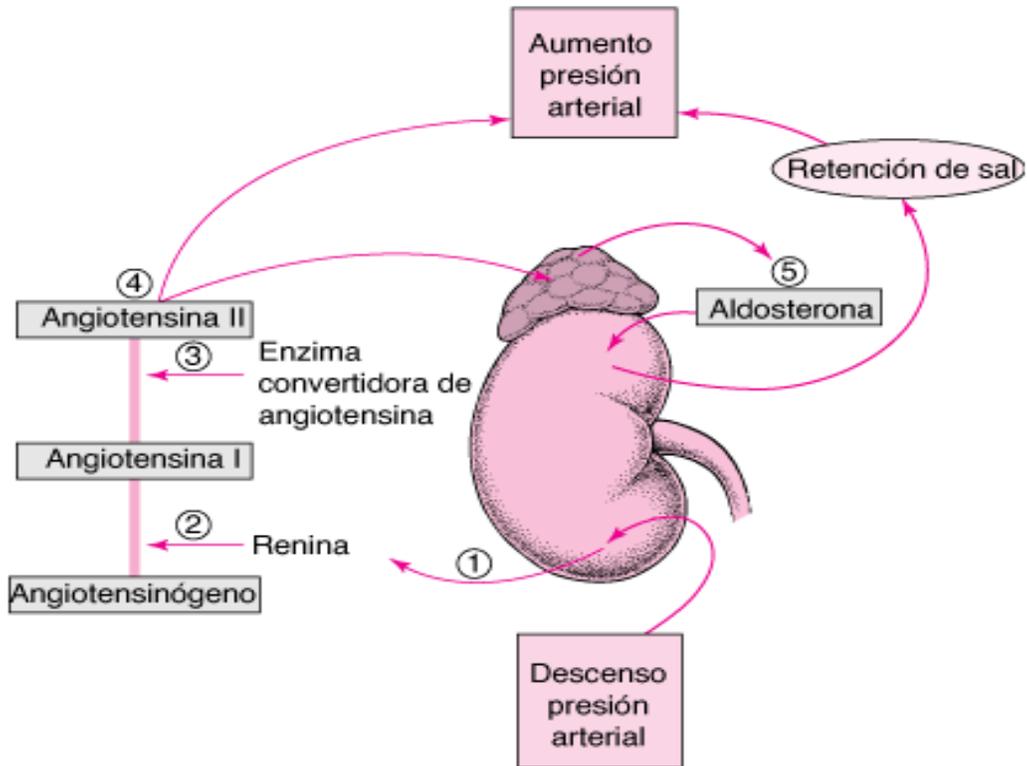


Figura 11. Regulación de la presión arterial: sistema renina-angiotensina-aldosterona (Manual MSD, 2020).

El receptor AT_1 pertenece a la superfamilia de 7 dominios de membrana de receptores acoplados a la proteína G. Éste se expresa en las células del músculo liso vascular, en las células endoteliales, en los fibroblastos, en los macrófagos, los cardiomiocitos, en las células renales y cerebrales; y en otros tejidos. (Basso Nidia, s.f.). Estos receptores se acoplan a una variedad de moléculas de señales intracelulares como son las fosfolipasas (A_2 , C y D), la adenililciclase, los canales de Ca^{+} y las Quinasas.

Uno de los efectos más importantes de la estimulación de los receptores AT_1 , en el aparato cardiovascular es la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno. La producción excesiva de las especies reactivas de oxígeno que supera las defensas antioxidantes celulares se designa como estrés oxidativo y se la ha implicado en muchas alteraciones fisiopatológicas en el aparato cardiovascular, entre ellas la hipertensión arterial. Tanto el receptor AT_1 como el AT_2 regulan las funciones de las células endoteliales. El receptor AT_2 solo se halla distribuido ampliamente en el feto, disminuyendo su número en forma significativa después del nacimiento. Sin embargo, en adultos se encuentra, aunque con baja expresión en la aorta y las arterias coronarias.

Participando tanto en la fisiología normal como en la patología cardiovascular. Los receptores AT₂ están vinculados con apoptosis y vasodilatación. (Basso Nidia, s.f.).

2.2.3.1 Papel del sistema renina-angiotensina en la génesis de la hipertensión arterial

La Ang II posee 2 tipos de acciones presoras: rápidas y lentas. La Ang II se caracteriza por una contracción inmediata del músculo liso arteriolar, que alcanza su máximo en segundos y desaparece en 2 o 3 minutos. (Feldtein, Carlos A; Romero J. Carlos, 2007).

2.2.3.2 Respuesta lenta de la Ang II

En la respuesta lenta (Figura 12), la angiotensina II activaría un mecanismo secundario que induce hipertensión, distinto al que media la vasoconstricción aguda, consistente en la activación del estrés oxidativo (ST-OX). Así se produce la hipertensión arterial, por depleción de los mediadores vasodilatadores e incremento de los vasoconstrictores. La infusión crónica de Ang II induce la expresión de NADPH-oxidasa, que aumenta los niveles de anión superóxido. Esto a su vez puede combinarse con el óxido nítrico originando peroxinitrito que tiene gran poder oxidativo y actúa en forma no enzimática sobre el ácido araquidónico. Se generan así mediadores vasoconstrictores como el tromboxano A₂ y los isoprostanos. La depleción de óxido Nítrico induce vasoconstricción y desarrollo de hipertensión arterial. El peroxinitrito produce también depleción de la prostaciclina por inhibición de la postraciclina sintetasa. (Feldtein, Carlos A; Romero J. Carlos, 2007).

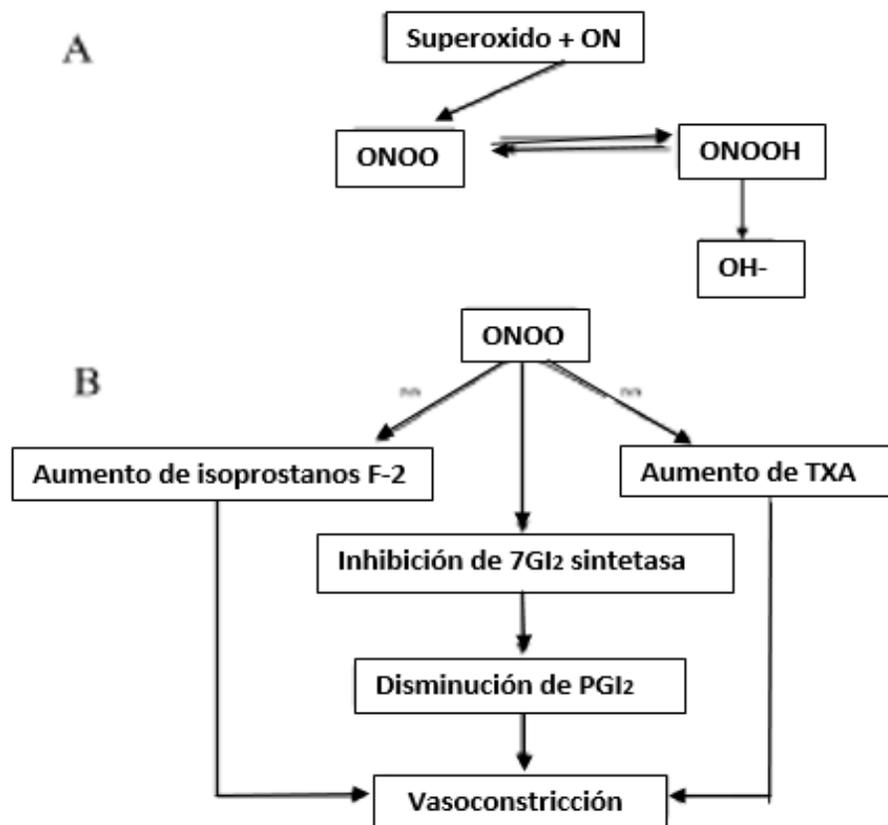


Figura 12. La combinación de ON y superóxido produce peroxinitrito (ONOO), que se halla en equilibrio con el ácido peroxinitroso (ONOOH). Este es una fuente radical oxhidrilo (OH⁻). B. El ONOO produce vasoconstricción al convertir el ácido araquidónico (aa) en isoprostanos F-2 y por el incremento del tromoxano A₂. El ONOO también causa vasoconstricción al inhibir a la prostaciclina (PGI₂) sintetasa (Feldtein, Carlos A; Romero J. Carlos, 2007).

2.2.3.3 Respuesta rápida de la Ang II

La Ang II se liga al receptor específico tipo AT₁ acoplado a proteínas G, que activa la fosfolipasa C.

Este enzima induce el clivaje del fosfatidilinositol produciendo inositol 3-fosfato responsable de la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico lo que genera vasoconstricción. (Feldtein, Carlos A; Romero J. Carlos, 2007).

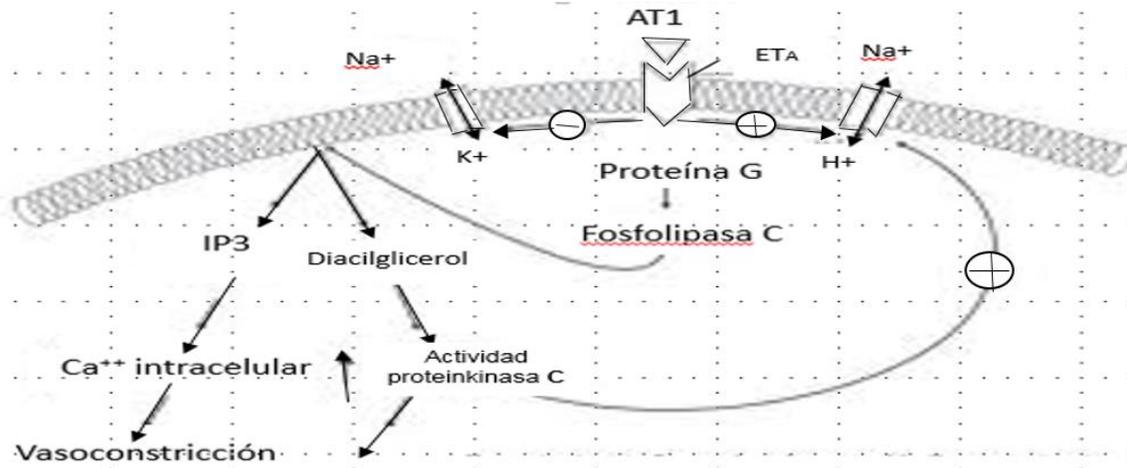


Figura 13. Mecanismo de respuesta rápida de la Ang II (Feldtein, Carlos A; Romero J. Carlos, 2007).

2.2.3.4 Generación de especies reactivas de oxígeno (EROS) por la Ang II

La Ang II modula la hipertensión a través de la estimulación de los receptores AT1 en la pared vascular, que conduce a la activación de NADPH oxidasas en las células vasculares, de forma indirecta o de forma directa (la Ang II al unirse al receptor AT1 activa a la Rac GTPasa y se transloca a la membrana). La activación de las NADPH oxidasas (Nox 1 y Nox 2) por la angiotensina II conduce a una sobreproducción de ROS. Las ROS activan vías de señalización redox sensibles implicadas en procesos que producen un daño en el vaso (por ejemplo, la remodelación vascular). Además, la sobreproducción de O_2 , reacciona con el NO produciendo $ONOO^-$, implicado en el desacoplamiento de la eNOS y en la disminución de la biodisponibilidad del NO. Todo ello, lleva a una reducción de los efectos vasodilatadores del ON que conduce a una disfunción endotelial y un aumento de la presión arterial. (Rodríguez Prados Claudia, 2016).

La proteinkinasa C (PKC) durante la estimulación por Ang II es activada por Calcio y diacilglicerol. La PKC estimula la NADPH-oxidasa responsable de la liberación de anión superóxido. La Ang II activa el receptor del factor del crecimiento epidérmico a través de una proteinkinasa de tirosina llamada Src.

Esto sería seguido por la activación de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-k) y de proteína G monomérica (RAC GTP), proceso que culmina con la estimulación de la NADPHA-oxidasa y la producción de anión superóxido que retroestimularía el SRC, lo que activa aún, más el RFCE. (Feldtein, Carlos A; Romero J. Carlos, 2007).

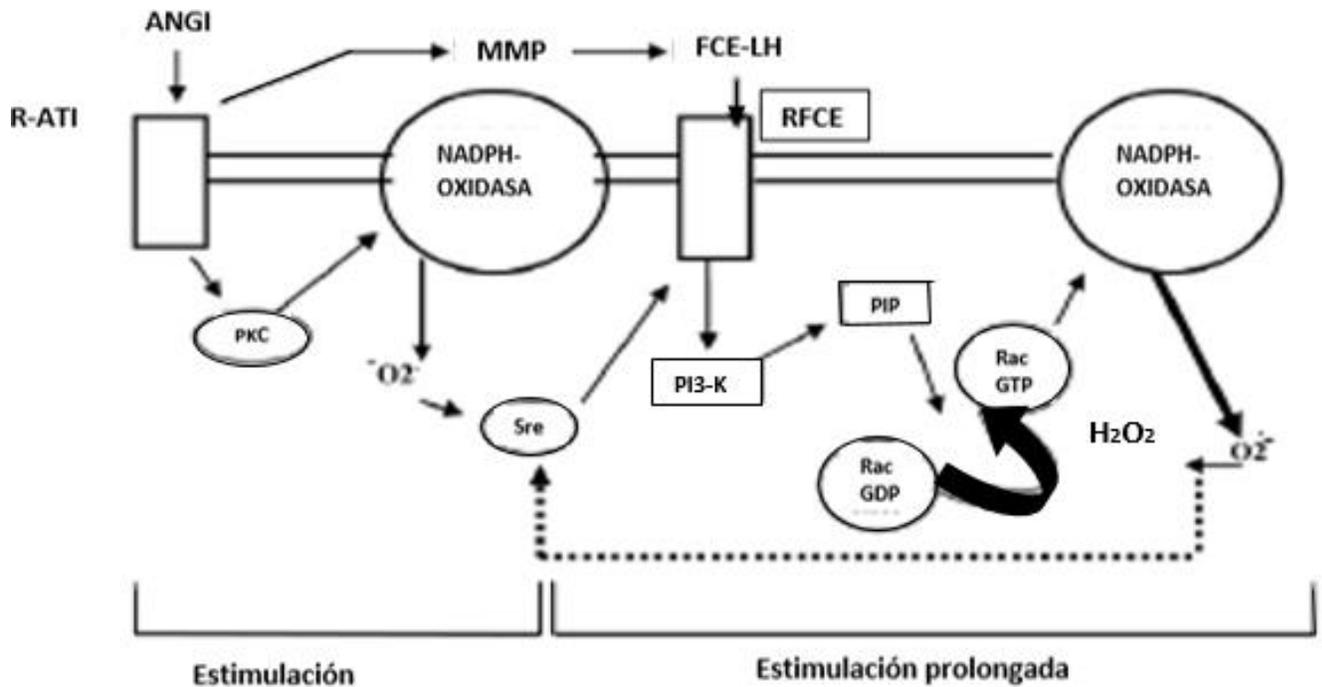


Figura 14. Mecanismo de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO). (Feldtein, Carlos A; Romero J. Carlos, 2007).

2.3 Hipertensión arterial

La hipertensión, también conocida como tensión arterial alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. Cada vez que el corazón late, bombea sangre a los vasos, que llevan la sangre a todas las partes del cuerpo. (OMS, 2020). La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón. Cuánto más alta es la tensión, más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear. (OMS, 2020). La hipertensión arterial es una enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre a las arterias, para que circule por todo el cuerpo. (IMSS, 2015). El sobrepeso y la obesidad pueden aumentar la presión arterial, sube los niveles de glucosa en la sangre, colesterol, triglicéridos y ácido úrico, lo que dificulta que la sangre fluya por el organismo. (IMSS, 2015).

2.3.1 Síntomas

La mayoría de las personas que padecen de hipertensión arterial no lo saben, porque no tienen ningún síntoma, pero hay quien puede presentar:

- ✓ dolor de cabeza intenso
- ✓ mareo

- ✓ zumbido de oídos
- ✓ sensación de ver lucecitas
- ✓ visión borrosa
- ✓ dolor en el pecho y/o lumbar
- ✓ tobillos hinchados

(IMSS, 2015).

La HTA puede afectar a la salud de cuatro maneras principales:

-Pérdida de elasticidad de las arterias: La presión dentro de las arterias puede aumentar el grosor de las células musculares que tapizan las paredes de las arterias. Este aumento del grosor, reduce la luz vascular, es decir, hace más estrechas las arterias.

-Hipertrofia y dilatación del corazón.: La hipertensión obliga al corazón a trabajar con más intensidad. Como todo músculo con sobrecarga, el corazón aumenta su grosor. Es a lo que se le llama hipertrofia. En fases avanzadas de la HTA, no sólo se halla hipertrofiado sino que además aumenta su tamaño, es decir se dilata. Cuanto más dilatado se halla, menos capaz es de mantener el flujo sanguíneo adecuado. Cuando esto sucede, el corazón ha comenzado a fallar y entonces se habla de insuficiencia de causa hipertensiva.

-Daño renal: La hipertensión prolongada puede dañar los riñones si las arterias que los riegan se ven afectadas.

-Daño ocular: La hipertensión puede generar rupturas en los pequeños capilares de la retina del ojo, ocasionando derrames.

(Massó Josep, 2018).

2.3.2 Factores que causan HTA

Aproximadamente el 95% de todos los casos de HTA constituyen lo que se denomina hipertensión primario o esencial. Esto significa que se desconoce la verdadera causa de la presión arterial alta, pero existen diversos factores relacionados con la enfermedad:

-Antecedentes familiares de hipertensión.

-Es afroamericana. Los afroamericanos tienen una mayor incidencia de hipertensión arterial que los blancos, y la enfermedad suele aparecer a menor edad y ser más grave.

-Es de sexo masculino: en las mujeres el riesgo es mayor después de los 55 años.

-Tienen más de 60 años. Los vasos sanguíneos se debilitan con los años y pierden su elasticidad.

-Se enfrenta a niveles altos de estrés. Los factores emocionales muy probablemente contribuyan al riesgo de ciertas personas que presentan otros factores de riesgo de hipertensión.

-Sufre de sobrepeso y obesidad.

-Es fumador.

-Usa anticonceptivos orales. Las mujeres que fuman y usan anticonceptivos orales aumentan considerablemente su riesgo.

-Lleva una alimentación alta en sodio.

-Bebe más de una cantidad moderada de alcohol.

-Es físicamente inactiva.

-Es diabética.

El 5% restante de los pacientes con presión arterial alta sufren de lo que se denomina hipertensión secundaria. Esto significa que la presión arterial alta es causada por otra enfermedad o afección. Muchos casos de HTA secundaria son ocasionados por trastornos renales.

Factores:

-Alteraciones de las glándulas paratiroides.

-Acromegalia, que es cuando la glándula pituitaria produce un exceso de hormona del crecimiento.

-Tumores en las glándulas suprarrenales o la glándula pituitaria.

-Reacciones a medicamentos recetados para otros problemas médicos.

-Embarazo.

(Massó Josep, 2018).

Estos factores se resumen en la figura 15



Figura 15. Factores de riesgo de la hipertensión arterial (Gallery, s.f.)

Tabla 1. Categorías de la hipertensión arterial.

Categoría	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensión arterial grado 1	140-159	90-99
Hipertensión arterial grado 2	160-179	100-109
Hipertensión arterial grado 3	≥ 180	≥ 100

(Díaz Sergio, 2020).

2.4 Farmacología de la hipertensión arterial

Las seis familias de fármacos que la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión consideran como de primera línea son los diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores alfa y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Las preferencias en la utilización de cada una de dichas familias deben establecerse en función de diversos parámetros. (E. Bragulat, MT. Antonio, 2001).

El objetivo del tratamiento es disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Esto se logra mediante la normalización de la presión arterial (PA) y el control de otros factores de riesgo (FR) cardiovasculares (CV), sin provocar otras enfermedades físicas, psíquicas o sociales. Es necesario corregir entonces, si el paciente los presenta, FR como hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, diabetes y sedentarismo si se quiere disminuir significativamente su riesgo cardiovascular. (Echeverría F. Raul; Riondet Beatriz, s.f.).

2.4.1 Diuréticos

Los diuréticos actúan aumentando la excreción de sodio y cloro por mecanismos diversos según su composición química. Producen una contracción del volumen plasmático y del líquido extracelular, con caída del volumen minuto cardiaco. Los mecanismos contrarreguladores humorales sistémicos (particularmente la hipersecreción de renina y aldosterona) e intrarrenales restablecen con relativa rapidez la estabilidad del balance de sodio, con disminución del volumen líquido corporal. Con el uso crónico, el volumen plasmático se normaliza parcialmente, pero, al mismo tiempo, disminuyen las resistencias periféricas, con lo cual se mantiene el efecto hipotensor. (Claros Martell Nieves, 2016).

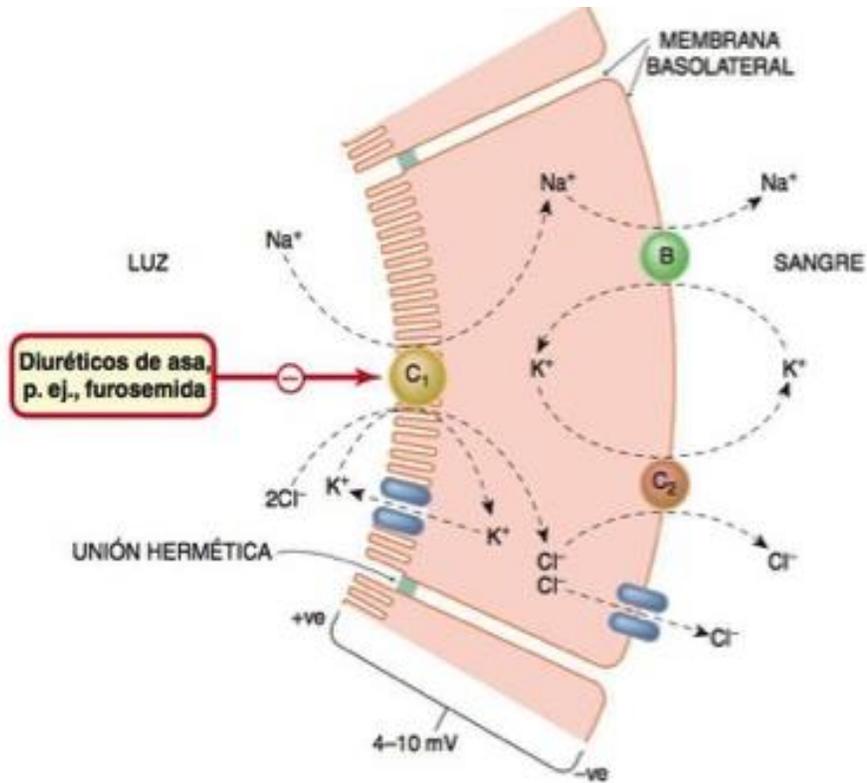


Figura 16. Rama ascendente del asa Henle. (Rang HP.2011.)

Las principales clases de diuréticos que se utilizan en la hipertensión son:

- ✓ Tiazidas
- ✓ Diuréticos de asa
- ✓ Diuréticos ahorradores de potasio

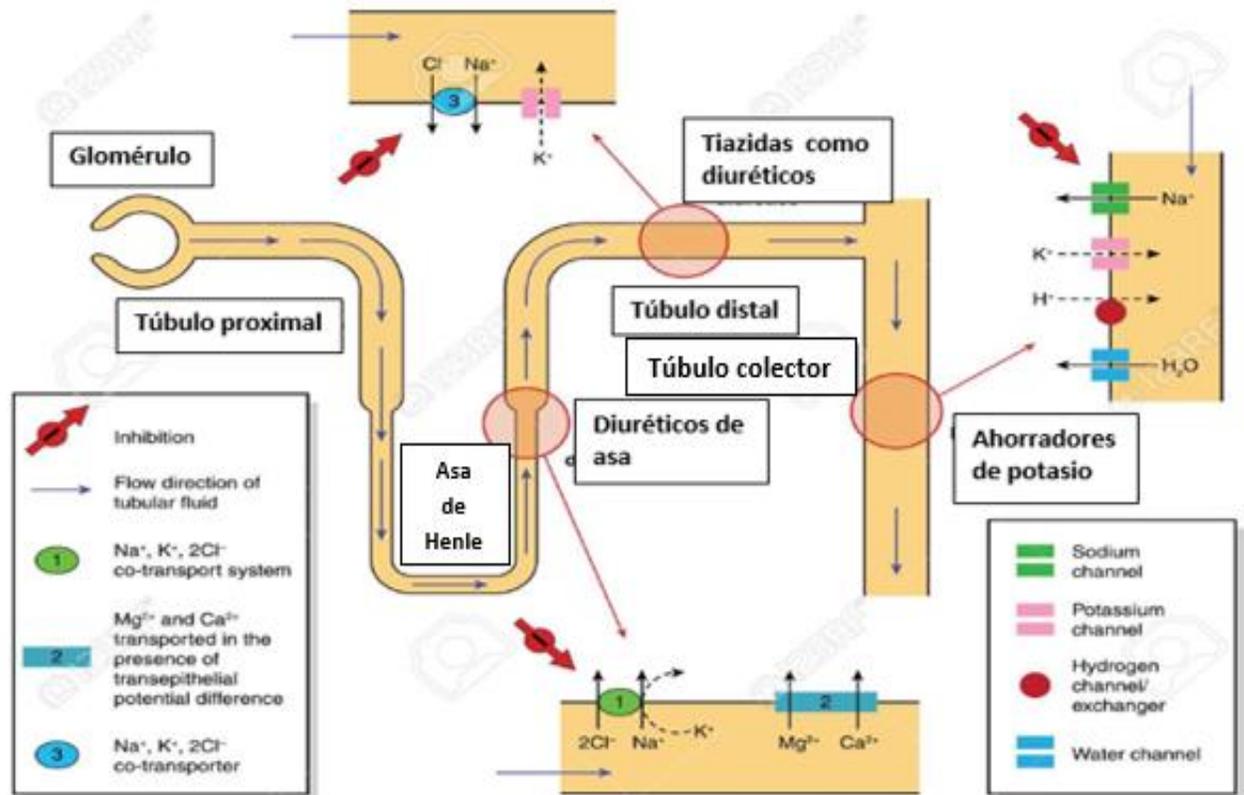


Figura 17. Sitio de acción de los principales diuréticos (Roger, 2020).

La acción antihipertensiva de los diuréticos no parece correlacionarse con su actividad diurética: los diuréticos del asa son diuréticos potentes, pero solo antihipertensivos moderados, mientras que las Tiazidas son diuréticos moderados, pero antihipertensivos potentes.

Recientemente se ha sugerido que los efectos antihipertensivos de los diuréticos (especialmente de las Tiazidas) no se deben necesariamente a su efecto diurético, sino a la activación de los canales de potasio regulados por ATP en las arteriolas de resistencia, lo que causa la hiperpolarización y, por tanto, la inhibición de la entrada de calcio en el músculo liso vascular con la vasodilatación y el descenso de la resistencia vascular periférica consecuentes. (Battista Elisabetta, 2013).

En la figura 16 se resumen los mecanismos de los principales diuréticos

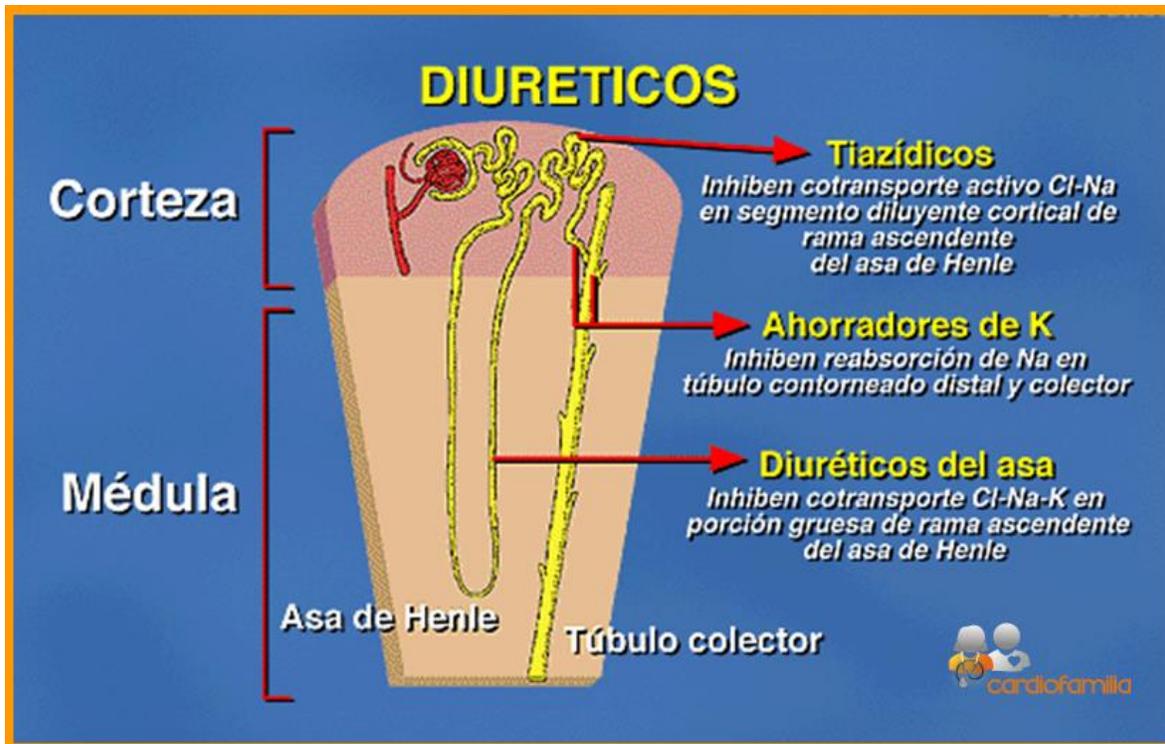


Figura 18. Tipos de diuréticos, mecanismo de acción y sitio donde actúan (Cardiofamilia.org.)

2.4.2 Bloqueadores del canal de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio son fármacos que dificultan el desplazamiento interno de los iones de calcio a través de los canales lentos de las membranas de las células activas. Actúan sobre:

- ✓ Las células miocárdicas
- ✓ Las células del sistema especializado de conducción cardiaca
- ✓ Las células del músculo liso vascular

Por lo tanto, estos fármacos pueden:

- ✓ Reducir la contractibilidad miocárdica
- ✓ Deprimir la formación y la propagación de los impulsos eléctricos dentro del corazón
- ✓ Disminuir el tono de los vasos coronarios o generales

(Hernández Castillo Eduardo, 2020)

Los efectos principales de los bloqueadores del canal de calcio (BCC, antagonistas del calcio) consisten en inducir vasodilatación y disminuir la resistencia vascular periférica.

Los BCC son un grupo heterogéneo de medicamentos que pueden clasificarse, desde el punto de vista químico, en dihidropirimidinas (DHP) y en agentes distintos de las DHP, sus propiedades farmacocinéticas comunes incluyen la inhibición selectiva de la abertura del canal L en el músculo liso vascular y el miocardio. (H. Opie Lionel, 2002).

Las diferencias entre DHP y los medicamentos no DHP se refleja en la presencia de diversos sitios de unión a los poros del canal de calcio y en la mayor selectividad vascular de los fármacos del primer tipo. Además, los medicamentos distintos de las DHP, se conocen a menudo como inhibidores del trabajo cardiaco (ITC), debido a que suprimen la actividad de los nodos, y tienden a reducir la frecuencia cardiaca. (H. Opie Lionel, 2002).

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales del calcio dependientes del potencial de membrana y en el consecuente bloqueo de la entrada de calcio al interior de la célula. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolares condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de PA. (E. Bragulat, MT. Antonio 2001).

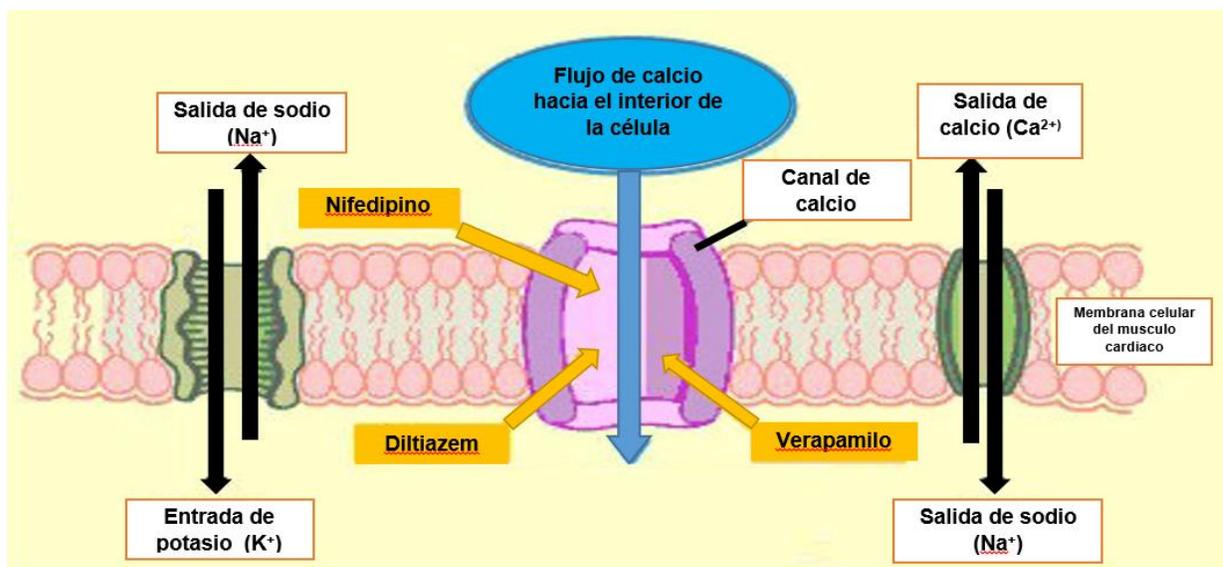


Figura 19. Mecanismo de acción de los bloqueadores del canal de calcio. (Pasquier Macano, 2020).

2.4.3 Inhibidores de la ECA

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ayudan a reducir la presión arterial al evitar que la enzima produzca angiotensina II. Esta sustancia hace que

los vasos sanguíneos se contraigan y estimula la liberación de la hormona aldosterona. Limitar la acción de la enzima convertidora de la angiotensina II también permite que otra sustancia llamada bradicina la cual mantiene dilatados a los vasos sanguíneos permanezca en el torrente sanguíneo, reduciendo la presión arterial. (Sheldon G. Sheps, M.D, 2016).

Los inhibidores de la ECA, ocupan el sitio activo de la enzima, de manera tal que se inhibe competitivamente la ruptura de la angiotensina I. están indicados en caso de hipertensión y de insuficiencia crónica del miocardio. La caída de la presión arterial elevada se fundamenta principalmente en el bloqueo de la formación de angiotensina II. La inhibición de la degradación de las cininas, pueden contribuir al efecto de los inhibidores de la ECA. (Sheldon G. Sheps, M.D, 2016).

El mecanismo de los IECAS se resume en la siguiente figura.

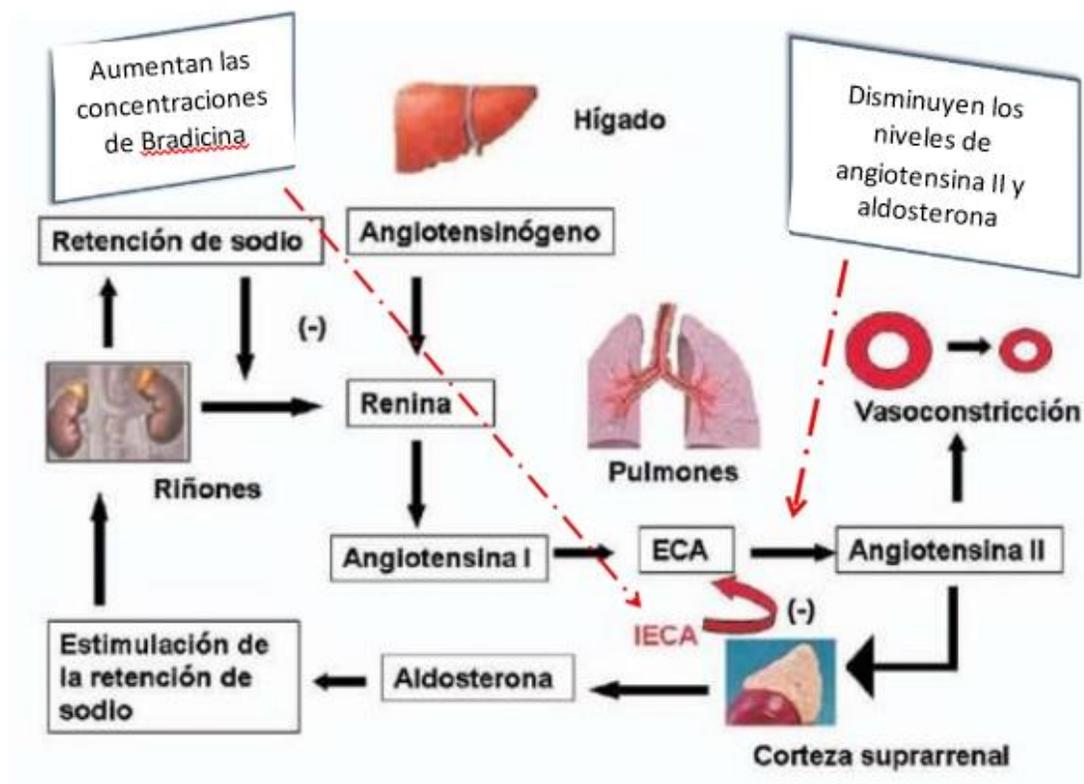


Figura 20. Mecanismo de acción de los IECAs (Bareto Ana, 2015).

2.4.4 Antagonistas de los receptores de la Ang II

Son fármacos que producen, al igual que los IECA, un bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante el antagonismo específico del receptor AT_1 de la angiotensina II. Al primer antagonista del receptor AT_1 descubierto, el Losartán, le han seguido la aparición de otras moléculas como Valsartán, Irbesartán, Candesartán, telmisartán y Eprosartán. (E. Bragulat, MT. Antonio, 2001).

Los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA) bloquean la acción del químico angiotensina II mientras que los inhibidores de la ECA bloquean la formación de angiotensina II. Los bloqueadores del receptor de angiotensina II también son diferentes de los inhibidores de la ECA en que no afectan los niveles de bradicina en el torrente sanguíneo. (Sheldon G. Sheps, M.D, 2016).

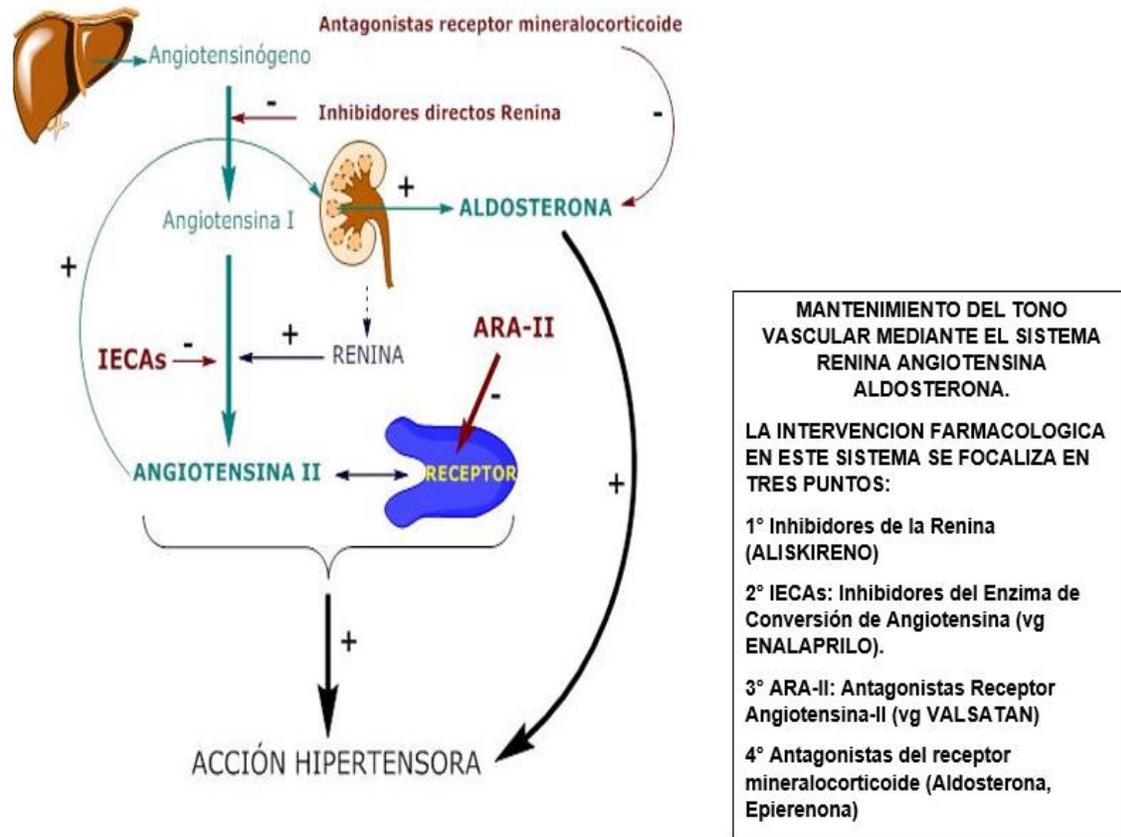


Figura 21. Mantenimiento del tono vascular mediante el SRAA. (Googlegroups, s.f.).

2.4.5 Bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos

La activación del sistema β adrenérgico forma parte de un círculo que favorece la progresión de la insuficiencia cardíaca. El mecanismo de acción del sistema β adrenérgico, y qué consecuencias tiene el bloqueo de los receptores β adrenérgicos para mejorar los efectos de la insuficiencia cardíaca.

Se puede observar en la siguiente imagen.

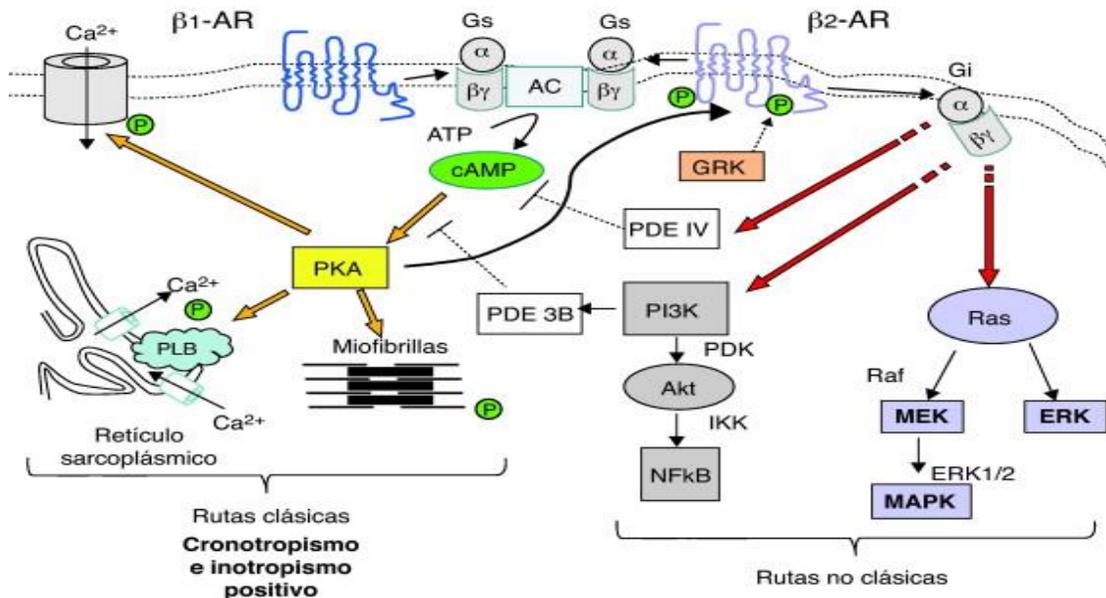


Figura 22.Receptores adrenérgicos β . (D. Sanz-Rosa 2011).

Los receptores β presentan 7 segmentos transmembrana con estructura α -hélice y se encuentran acoplados a proteínas G. La NA liberada desde las terminales simpáticas, se une a los receptores β -adrenérgicos y activa al adenilato ciclasa (AC), enzima que genera AMPc a partir de ATP. El AMPc activa a su vez la proteína cinasa A (PKA), que fosforila diversas proteínas. En el corazón, la fosforilación de los canales de calcio tipo L, aumenta la entrada de calcio a su través, la concentración intracelular de calcio y la frecuencia y contractibilidad cardíaca. Los β -bloqueadores se fijan a los receptores β -adrenérgicos e impiden la activación de la vía de señalización proteína GS-adenilil ciclasa- AMPc-PKA por las catecolaminas, que como consecuencia disminuiría los niveles celulares de AMPc e inhibe la activación de la PKA y la fosforilación de diversas proteínas celulares. (Menéndez Tamargo; Delpón Mosquera, 2011).

Los β bloqueadores permiten controlar la presión arterial e influyen en el remodelado ventricular debido a la reducción de la poscarga, de la contractilidad miocárdica y de la

tensión sobre la pared ventricular. Por ello, son fármacos de una gran utilidad en el tratamiento de pacientes hipertensos, enfermedades como la angina de pecho, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca. (E. Bragulat, MT. Antonio 2001).

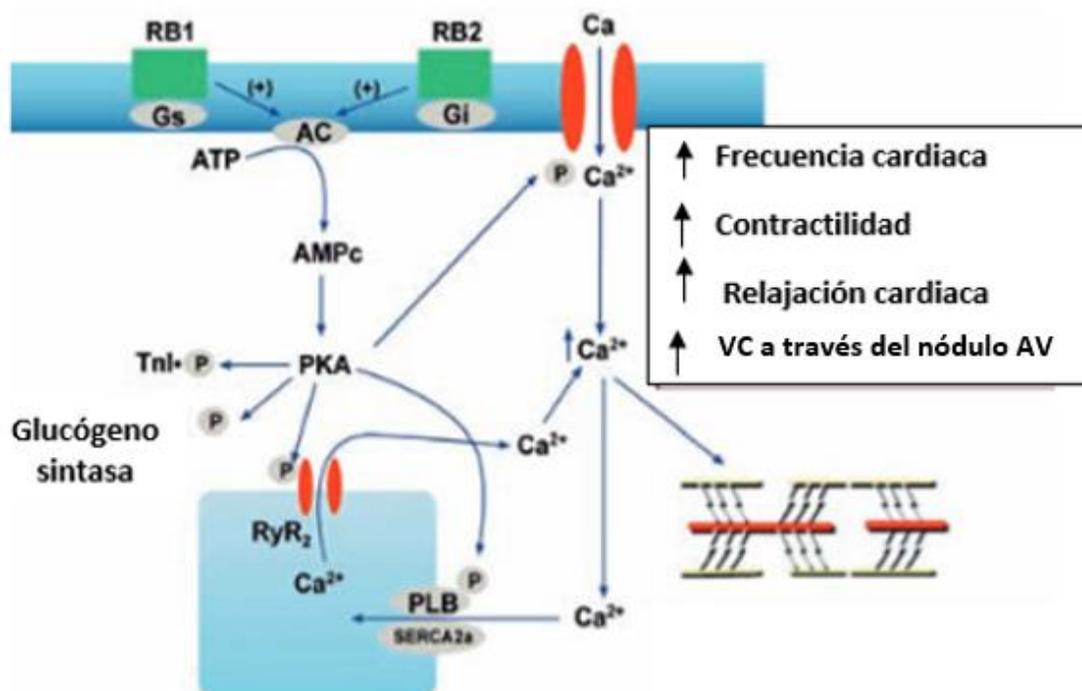


Figura 23. Efectos producidos tras la estimulación beta-adrenérgica en el músculo cardíaco (Menéndez Tamargo; Delpón Mosquera, 2011).

2.4.6 Bloqueadores α -adrenérgicos

El bloqueo selectivo alfa 1, provoca una balanceada dilatación arterial y venosa, y disminuye el retorno venoso de la resistencia periférica, sin cambios del gasto cardíaco. Por otra parte, bloquea los efectos presores de las catecolaminas endógenas, producen una disminución de la resistencia periférica y descenso de la presión arterial. Su efecto es mayor sobre la presión diastólica.

El bloqueo no selectivo alfa 1 más alfa 2 y la hipotensión consecutiva, origina, a partir de los barorreceptores un reflejo simpático que desencadena taquicardia, aumento del volumen minuto de retención hidrosalina. (Altamirano H. Jorge, s.f.).

El único bloqueador alfa útil en el tratamiento de la HTA es actualmente la doxazosina, que actúa bloqueando específicamente los receptores alfa₁-postsinápticos. Tiene la ventaja de producir un descenso del cLDL y de los triglicéridos y un aumento del cHDL. (E. Bragulat, MT. Antonio, 2001).

QUINAZOLINAS. MECANISMO DE ACCIÓN

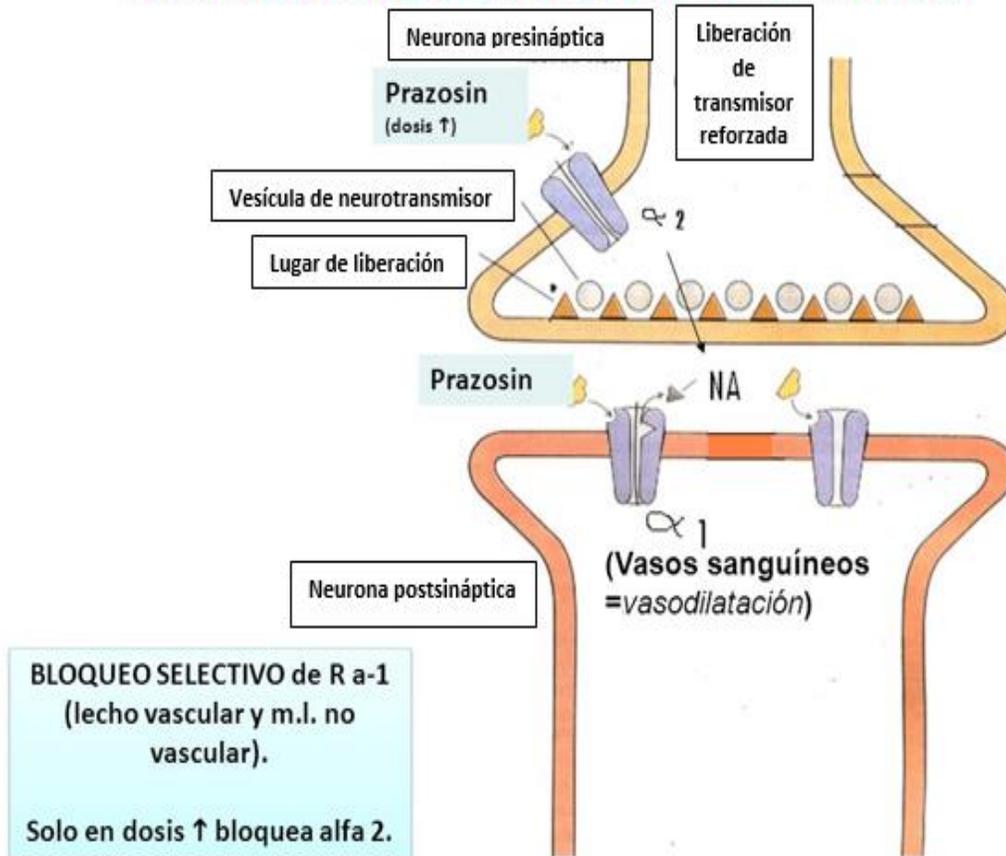


Figura 24. Ejemplo de mecanismo de acción de bloqueadores alfa, mecanismo de acción de Quinazolininas (Carrasco Marina, 2017).

En la figura 25, se resumen los mecanismos de las seis familias de fármacos para la hipertensión arterial

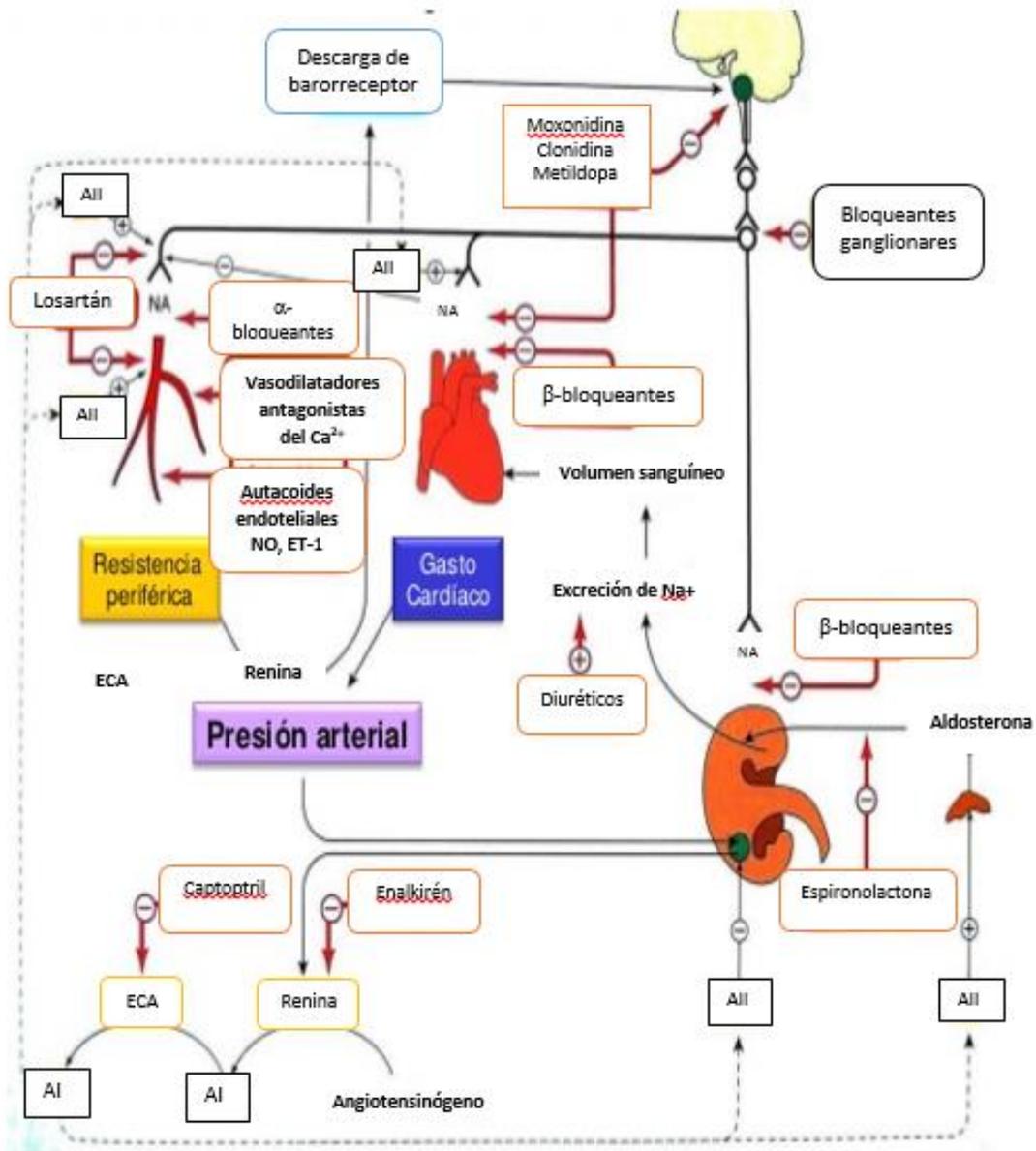


Figura 25. Resumen de los mecanismos de acción de las seis familias de fármacos para la hipertensión arterial (Farmacología H. P. Raing. 5ta Edic.2004).

2.5 Desarrollo de nuevos fármacos para la hipertensión arterial.

La disponibilidad de fármacos antihipertensivos cada vez más seguros y efectivos ha cambiado el impacto y el curso de las enfermedades cardiovasculares y dentro de ellas de la hipertensión arterial. Hoy en día, las monoterapias utilizadas para la hipertensión arterial, no son del todo efectivas, por lo que se ha optado por utilizar combinaciones de fármacos, para aumentar la efectividad y eficacia del tratamiento.

Además de las combinaciones de las terapias, también se han ido desarrollando nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, buscándose una mayor efectividad en el tratamiento de la misma, disminuyendo los efectos adversos que pudieran presentarse.

En la siguiente imagen se explican las fases que se realizan para el desarrollo de un nuevo fármaco

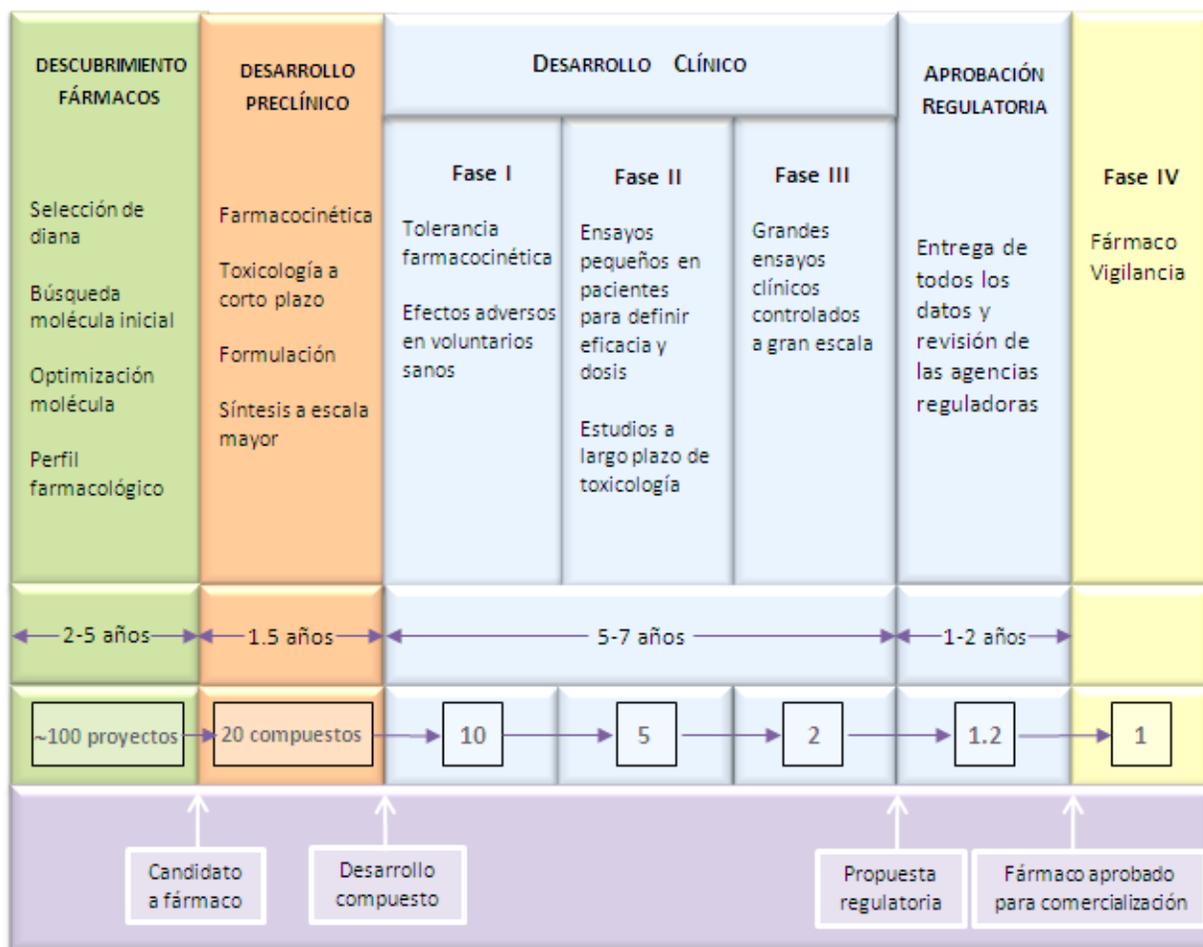


Figura 26. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco (García Ortiz Alejandra 2020).

2.5.1 Terapia combinada para el tratamiento de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo, más importantes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Existe una relación directa entre las cifras de presión arterial sistólica y diastólica y la mortalidad tanto coronaria, como por ictus, relación que se hace más intensa conforme aumenta la edad de los sujetos. Por ello

alcanzar los objetivos de PA es fundamental para mejorar el pronóstico en el paciente hipertenso.

2.5.1.1 Justificación del empleo de la terapia combinada

La hipertensión arterial es una patología muy importante por su capacidad para reducir sustancialmente la duración y calidad de vida de quien la sufre y generar complicaciones propias, principalmente cardíacas, renales y del sistema nervioso central etc.

La terapia combinada puede conseguir una mejor respuesta antihipertensiva más temprana, con dosis menores de cada componente, y a menudo con menos eventos adversos; evita el retraso en el control para buscar con insistencia la monoterapia efectiva para el control de cifras muy elevadas o en casos con daño orgánico, además de que puede aprovecharse la existencia de combinaciones a dosis bajas en una sola tableta. (Hernández Á.M, 2009).

2.5.1.2 Combinación de calcio antagonistas con inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Los calcioantagonistas son potentes vasodilatadores que inducen una activación refleja tanto del sistema nervioso simpático, como el de SRAA, produciendo un aumento de Ang II y un balance negativo de Na^+ , por lo que al añadir un inhibidor de SRAA aumenta más el efecto antihipertensivo de estos últimos. Por otra parte, la combinación de calcioantagonistas con inhibidores del SRAA no solo tiene una eficacia antihipertensiva mayor que cualquiera de las monoterapias, sino que además la incidencia de efectos adversos es menor, sobre todo el edema periférico. Esto se debe a que los calcioantagonistas producen una disminución selectiva del tono precapilar pero no postcapilar, provocando un aumento de la presión intracapilar y secundariamente el edema. En cambio, los inhibidores del SRAA dilatan tanto el lecho vascular arterial, como el venoso, lo que compensa el efecto de los calcioantagonistas y se traduce en una reducción del edema. (Vivencio Barrio Alonso, 2017).

2.5.1.3 Combinación de diuréticos con inhibidores del SRA

Esta combinación tiene mecanismos sinérgicos que aumentan su potencia antihipertensiva en mayor medida que sus componentes en monoterapia, con una gran eficacia a lo largo de las 24 horas del día. El diurético activa el SRAA, lo que hace que la PA sea más dependiente de la Angiotensina II, lo que secundariamente aumenta la eficacia antihipertensiva de los inhibidores del SRAA. (Vivencio Barrio Alonso, 2017).

2.5.2 Triple terapia

Existe un porcentaje importante con pacientes hipertensos que no logran alcanzar objetivos de la hipertensión arterial con dos fármacos, siendo necesario añadir un nuevo medicamento. Hay disponibles combinaciones físicas de tres antihipertensivos lo que se conoce como triple terapia, es una combinación a dosis fija de un ARA II (Olmesartán Medoxomilo), un Calcioantagonista (Amlodipino) y un Diurético (Hidroclorotiazida). Estas combinaciones actúan a diferentes niveles, potenciando la eficacia antihipertensiva y logrando una reducción mayor y sostenida de la hipertensión arterial durante 24 horas, con un buen perfil de seguridad. Está indicado como terapia de sustitución en pacientes hipertensos adultos cuya presión arterial esté adecuadamente controlada con la combinación de Olmesartán Medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada como combinación doble (incluyendo Olmesartán Medoxomilo) junto con una formulación de un solo componente. (Düsing R, 2017). Los inconvenientes son la falta de flexibilidad debido a rigidez tanto en la dosificación de los componentes como en el momento de la administración, imposibilitando administrar fármacos en diferentes momentos del día, lo que se conoce como cronoterapia. (Vivencio Barrio Alonso, 2017).

2.5.3 Terapia farmacológica antihipertensiva en el siglo XXI

Inhibidores de la renina

A principios del siglo XXI se aprueba el uso clínico del Aliskiren (primer inhibidor directo de la renina por vía oral). El Aliskiren inhibe no solo las acciones mediadas por la síntesis de Ang II, sino también las acciones directas de prorenina y la renina a través de la estimulación de los receptores de la prorenina. (Álvarez León Luis Jorge, 2012).

Inhibidores de la vasopeptidasas

Es un derivado dipeptídico inhibidor de metaloproteasas, específicamente de vasopeptidasas, inhibe simultáneamente la vasopeptidasa neutra y la ECA. Al inhibir la vasopeptidasa neutra incrementa la concentración del péptido natriurético atrial, la bradicinina y adrenomedulina. El mecanismo bloqueador de esta sustancia es reducir la vasoconstricción mediante la disminución del tono vascular. (Méndez Durán, Antonio. 2011)

Antagonistas de la Ouabaína

La ouabaína inhibe la bomba Na^+/K^+ ATPasa y modificar así la actividad del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ del plasmalema para indirectamente, modificar la entrada y redistribución del Ca^{2+} en la célula. (Aizman O. 2001).

Moduladores del sistema de los endocannabinoides

Los receptores predominantes en el sistema endocannabinoides son los CB1, CB2, PPAR y TRPV1. Se ha visto su implicación en la regulación de la hipertensión arterial, en la inhibición de la evolución de la aterosclerosis, en la disminución de la extensión del infarto de miocardio y ofrece una neuroprotección en el accidente cerebrovascular. (Grotenhermen F, Müller-Vahl K. 2012).

Antagonistas del receptor de la urotensina II

La urotensina II es un potente vasoconstrictor, que también tiene algunas propiedades vasodilatadoras. Se investigó su expresión en diversos tejidos y en el plasma de pacientes con disfunción renal. El péptido podría actuar como un regulador importante en los sistemas cardiovascular y renal. Los antagonistas de la urotensina II podrían, por lo tanto, ser útiles en el tratamiento de enfermedades que afectan a estos órganos. (Totsune K, 2001)

Inhibidores de la oxidasa vascular NADPH

La coenzima nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfatada NADPH oxidasa es el más importante surtidor de superóxido (O_2^-) en los vasos sanguíneos y su expresión y acciones están reguladas por la Ang II mediante el receptor AT_1 . Se ha demostrado que la NADPH oxidasa interviene en la patogénesis de la HTA. Se encuentra en los neutrófilos y tiene 5 subunidades (conocida como familia NOX/DUOX), con funciones biológicas diversas en diferentes tejidos: colon, células vasculares, respiratorias, cardíacas, renales, neurales, del oído, osteoclastos, testículos, tiroides y tejido linfoide. Experimentalmente, se ha observado que los inhibidores de la NADPH disminuyen la liberación de O_2^- y aumentan la síntesis del NO y así se disminuye la PA. (Álvarez León Luis Jorge, 2012).

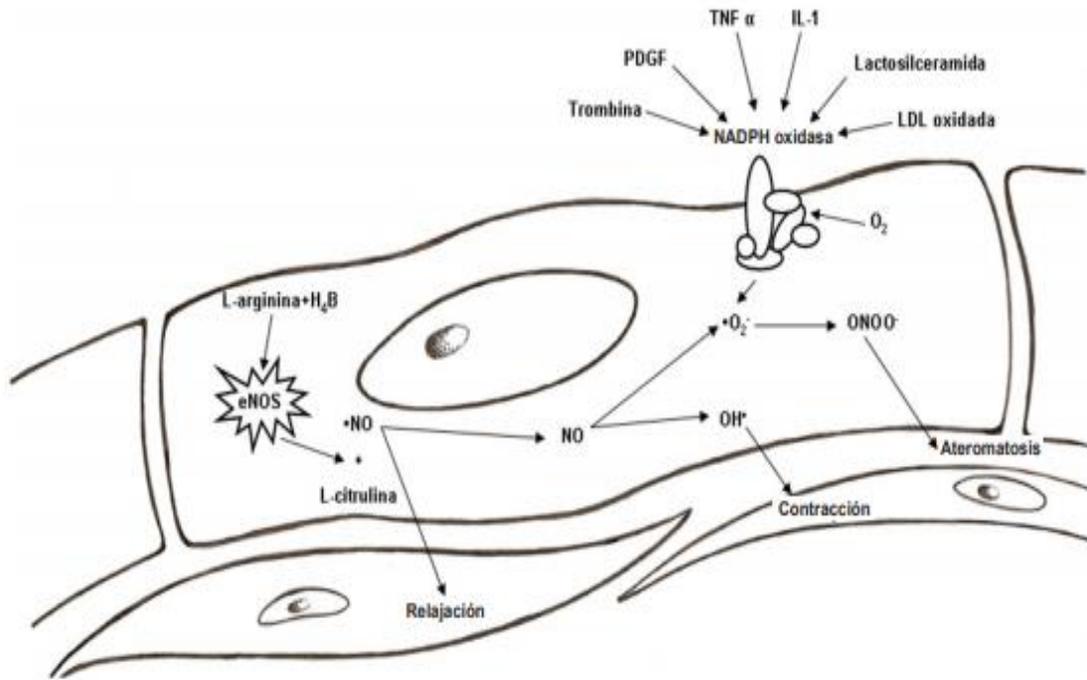


Figura 27. Mecanismos de activación de la NADPH oxidasa y su relación con el metabolismo del NO. (Luiza A. Rabêlo, 2009).

2.5.4 Fármacos antihipertensivos con mecanismos de acción combinados.

Inhibidores duales de la endopeptidasa neutra con bloqueo de los receptores AT1 de la Ang II

En 2010 se publicaron los resultados de un estudio de Ruilope y otros con un nuevo fármaco, LCZ696, que combina en una molécula simple la doble acción de bloquear los receptores de la Ang II e inhibir el Neprilisin (EPN 24.11), una metalopeptidasa de membrana que produce la degradación del BNP, por lo que brindaría los beneficios cardiovasculares de inhibir el SRAA sin producir angioedema. Este es un estudio multicéntrico y doble ciego que compara los efectos de LCZ696, con Valsartán y otro bloqueador de la Neprilisina, llamado AHU377. Los resultados demostraron que la disminución de la PA diastólica con el inhibidor dual es más efectiva al compararla con Valsartán. Se hace énfasis en que no hubo efectos adversos significativos y ningún paciente presentó angioedema. Aunque con resultados muy promisorios aún queda mucho por esclarecer en cuanto a su utilidad a mediano y largo plazos. (Álvarez León Luis Jorge, 2012).

Antagonistas duales con bloqueo de los receptores AT₁ de la angiotensina II y bloqueo de los receptores de la endotelina

La Ang II y la ET₁ producen vasoconstricción a través de la activación de sus receptores en la musculatura lisa vascular. La Ang II potencia la producción de endotelina, y a su vez, la endotelina aumenta la síntesis de Ang II. Los ARA II producen importante disminución de la PA, disminuyen la disfunción endotelial y la mortalidad cardiovascular. La activación de los receptores ETA y/o ETB de la ET₁ provoca contracción de las células de la musculatura lisa vascular e incrementa la PA y un antagonista de los receptores ETA/ETB, como el Bosetan, disminuye la PA en pacientes con HTA esencial. De esta manera, la combinación en un mismo fármaco de las propiedades de los antagonistas de los receptores AT₁/ETA pudiera tener una efectividad mayor que cada fármaco por separado y con menos efectos indeseados. En la actualidad se han modificado bloqueadores de los receptores ETA para lograr antagonismo de los receptores AT₁. Hay varios compuestos (MS-248360, BMS-248360, SB-290670) que en animales de laboratorio han disminuido la PA, pero estas investigaciones están aún en etapas muy precoces. No obstante, esta nueva clase de fármaco antihipertensivo que simultáneamente bloquee los receptores AT₁ y ETA promete ser un método novedoso en el tratamiento de la HTA y otras enfermedades cardiovasculares. (Álvarez León Luis Jorge, 2012).

2.5.5 Futuro de las terapias

Actualmente, hay nuevas clases terapéuticas en el desarrollo y en el uso en Europa, entre estos nuevos medicamentos se encuentra:

-El Fenoldopam que es un antagonista del receptor de DA, y que tiene una acción rápida y de corta duración, lo que puede ofrecer los beneficios del tratamiento intravenoso de emergencia.

-El Kentaserin que es un nuevo bloqueador de los receptores de serotonina con una acción antihipertensiva de larga duración

-El Monatepril que es un bloqueador de los canales de calcio y de los receptores α -adrenérgicos. (Gómez Rivera José, 2020).

El desarrollo de las investigaciones en este inicio de siglo en nanotecnología, ingeniería genética, nanotecnología aplicadas a la comprensión de los múltiples mecanismos

patogénicos de la HTA, ha provocado un verdadero auge en la aparición de nuevas alternativas terapéuticas. (Álvarez León Luis Jorge, 2012).

2.6 Características químicas de los compuestos a evaluar

Las dihidropirimidinonas (DHPM) y sus derivados azufrados son compuestos heterocíclicos que poseen una gran similitud estructural con las dihidropirimidinas del tipo Hantzsh, compuestos que son conocidos por ser moduladores de los canales de calcio, lo que ha despertado un interés creciente hacia las primeras en el ámbito de la química médica. Objeto de amplios estudios a partir de los años 80 del siglo pasado, las 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (DHPM) han devenido en un importante grupo de compuestos en el campo de la química natural y sintética por sus diversas propiedades terapéuticas y farmacológicas. (Palazón López José María, 2018).

Entre ellas cabe citar las siguientes: antiinflamatoria, antibacteriana, anticancerígena, anti-VIH, antituberculosa, antifúngica, antihipertensiva, antihiper glucémica, actuando también como inhibidores de los canales de calcio. (Palazón López José María, 2018).

En 1893, Biginelli propuso por primera vez la síntesis de dihidropirimidinas. La reacción multicomponente de acetoacetato de etilo, un aldehído aromático y urea en una solución etanólica con una cantidad catalítica de HCl a reflujo, el cual dio lugar a la 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona de manera sencilla, rápida y con rendimiento alto. (Moral Martos Daniel, 2018).

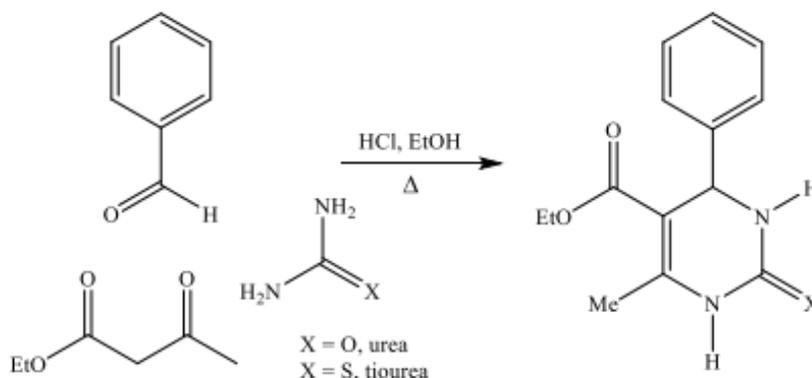
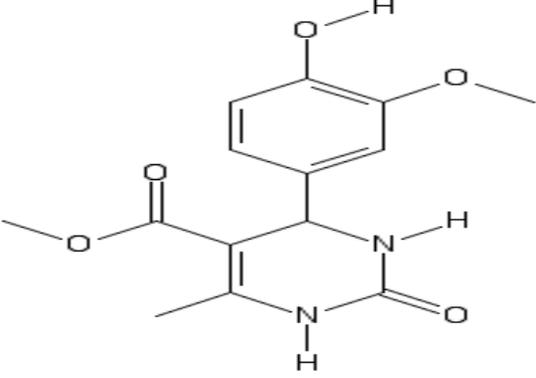
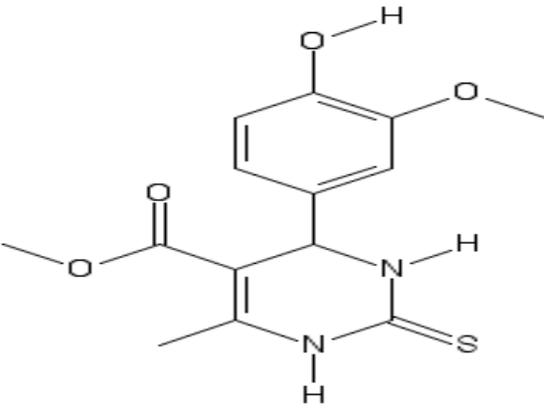
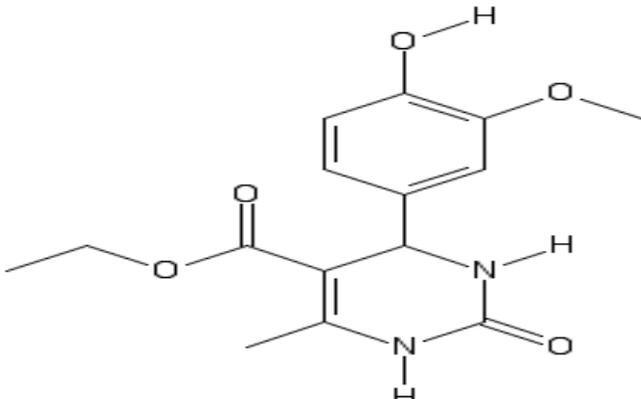


Figura 28. Síntesis de DHPMs de Biginelli.

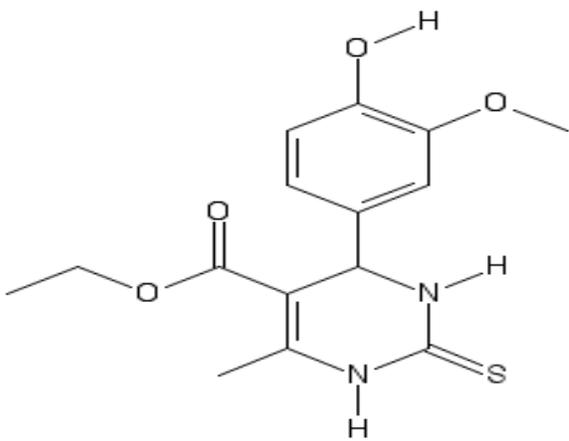
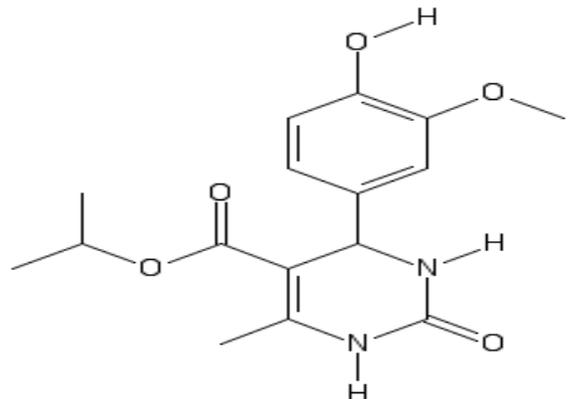
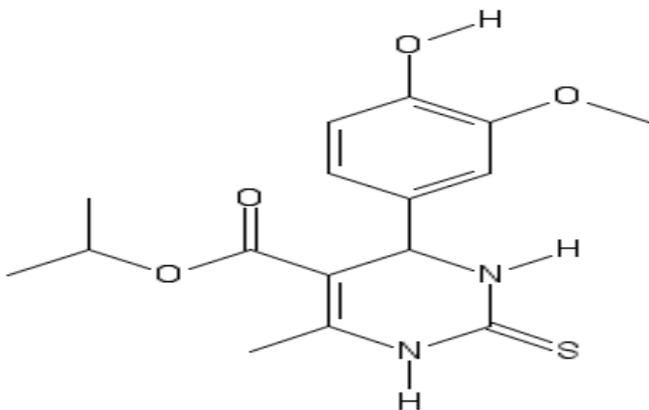
Las reacciones multicomponentes son reacciones convergentes en las que tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto, donde básicamente todos o la mayoría de los átomos contribuyen al nuevo producto formado. (Sánchez Laura, 2014).

A continuación, se muestra en la tabla siguiente, las propiedades fisicoquímicas de los compuestos que se utilizaron para este trabajo de tesis, junto con sus nombres y sus estructuras químicas.

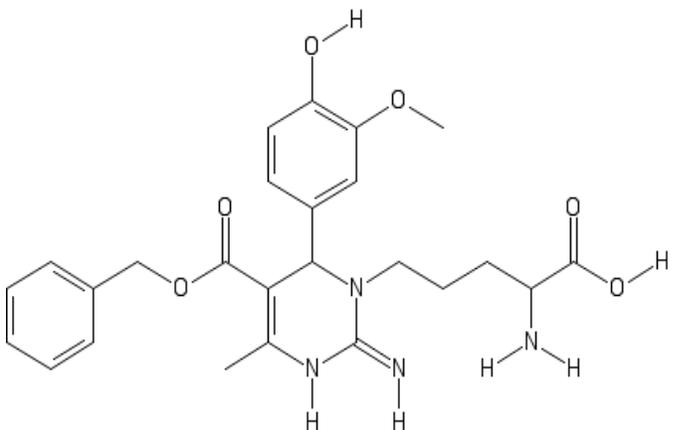
Tabla 2. Características de los compuestos utilizados

ESTRUCTURA QUÍMICA	NOMBRE DEL COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS
 <p>Metil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato</p>	1A	-Soluble en acetona y DMSO -Pf: 229-231 °C PM: 292 g/mol Fórmula: C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅
 <p>Metil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato</p>	2A	-Soluble en acetona y DMSO -Pf: 216-217 °C -PM: 308 g/mol -Fórmula: C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S
	4A	-Soluble en acetona y DMSO -Pf: 247-248°C -PM: 306 g/mol -Fórmula: C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₅

Etil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato		
---	--	--

ESTRUCTURA QUÍMICA	NOMBRE DEL COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS
 <p>Etil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato</p>	5A	<ul style="list-style-type: none"> -Soluble en acetona y DMSO -Pf: 254-255 °C -PM: 322 g/mol Fórmula: C₁₅H₁₈N₂O₄S
 <p>Isopropil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato</p>	7A	<ul style="list-style-type: none"> -Soluble en acetona y DMSO -Pf: 199-200 °C -PM: 320 g/mol -Fórmula: C₁₆H₂₀N₂O₅
	8A	<ul style="list-style-type: none"> -Soluble en acetona y DMSO -Pf: 205-206°C -PM: 336 g/mol -Fórmula: C₁₆H₂₀N₂O₄S

Isopropil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato		
--	--	--

ESTRUCTURA QUÍMICA	NOMBRE DEL COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS
 <p data-bbox="203 1218 876 1312">Ácido-2-amino-5-(5-((benciloxi)carbonil)-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-imino-4-metil-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)pentanoico</p>	15 A	<ul style="list-style-type: none"> -Soluble en acetona y DMSO -Pf: 207-208°C -PM: 482 g/mol -Fórmula: C₂₅H₃₀N₄O₆

3.0 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de 7 compuestos sintetizados derivados de la 3,4 dihidropirimidinonas en el modelo experimental in vitro de anillos aórticos de rata espontáneamente hipertensa mediante la realización de curvas concentración-respuesta a Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos para determinar su posible efecto sobre la disminución de la reactividad vascular.

3.1 Objetivos Particulares

- ✓ Medir la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca a través del modelo Tail-Cuff en la rata espontáneamente hipertensa (SHR) antes de iniciar el experimento *in vitro* para determinar el grado de hipertensión
- ✓ Obtener los anillos de la aorta torácica de la rata SHR y montarlos en las cámaras de tejidos aislados bajo condiciones fisiológicas para determinar la respuesta vascular
- ✓ Realizar la curva concentración-respuesta a Fenilefrina en ausencia de cualquier compuesto bajo condiciones fisiológicas para determinar su respuesta vasoconstrictora
- ✓ Realizar la curva concentración respuesta a Fenilefrina en presencia de cada uno de los compuestos derivados de la 3,4 dihidropirimidinonas identificados como: 1A, 2A, 4A, 5A, 7A, 8A, 15A bajo condiciones fisiológicas para determinar la respuesta sobre la reactividad vascular
- ✓ Realizar la curva concentración respuesta a Fenilefrina en presencia de Valsartán y Propranolol considerados como fármacos antihipertensivos testigos bajo condiciones fisiológicas para determinar su respuesta sobre la disminución de la reactividad vascular
- ✓ Realizar la curva concentración respuesta a Angiotensina II en presencia de Valsartán, Lisinopril y el compuesto derivado de la 3,4 dihidropirimidinonas que mostrará mayor efecto sobre la disminución de la reactividad vascular bajo condiciones fisiológicas para conocer si tiene efecto sobre el sistema renina angiotensina además del sistema adrenérgico

4.0 HIPÓTESIS

Al evaluar el efecto farmacológico de 7 compuestos sintetizados derivados de la 3,4 dihidropirimidinonas mediante la realización de curvas concentración-respuesta a Fenilefrina en tejido vascular de rata SHR y al disminuir la reactividad vascular, entonces podremos decir, que estos compuestos son posibles candidatos para el tratamiento de la hipertensión arterial.

5.0 MATERIAL Y METODOLOGÍA

5.1 Animales

Se utilizaron 24 ratas espontáneamente hipertensas (SHR) macho, de 6-9 semanas de edad, con un peso promedio de 357 g.

5.1.2 Reactivos

SOLUCIÓN KREBS

- ✓ NaCl [118 mM]
- ✓ KCl [4.7 mM]
- ✓ KH_2PO_4 [1.2 mM]
- ✓ $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [1.2 mM]
- ✓ $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [2.5 mM]
- ✓ NaHCO_3 [25 mM]
- ✓ Dextrosa [11.7 mM]
- ✓ Calcium disodium EDTA [0.026 mM]

5.1.3 Compuestos, fármacos de referencia, y otros reactivos

- ✓ Compuestos: 1A,2A,4A,5A,7A,8A, 15A
- ✓ Propranolol
- ✓ Lisinopril
- ✓ Valsartán
- ✓ Agua destilada
- ✓ Eter etílico
- ✓ Acetona
- ✓ Solución salina fisiológica
- ✓ Alcohol etílico al 70%

5.1.4 Material de laboratorio y consumibles

- ✓ Cámaras de Tejidos Aislados
- ✓ Matraz volumétrico de 1000 mL y 500 mL
- ✓ Vasos de precipitados de 50 mL, 100mL, y 200 mL
- ✓ Micropipetas Transferpette® de 100 μL y 1000 μL
- ✓ Puntas de 100 μL
- ✓ Termómetro
- ✓ Espátula
- ✓ Material de cirugía
- ✓ Viales ámbar con rosca
- ✓ Servitoalla
- ✓ Algodón

5.1.5 Equipos

- ✓ Balanza granataria scout OHAUS®
- ✓ Balanza analítica Sartorius®
- ✓ Equipo de medición presión para ratas Tail cuff (Software Sievert1)

- ✓ Sistema para la obtención de datos biológicos: Software AcqKnowledge 3.8.1

6.0 MÉTODOS.

6.1.1. Toma de presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD), y frecuencia cardiaca (FC) mediante el método de tail-cuff *in vivo*.

Para poder medir la presión arterial se utilizó el equipo SPEM. Primeramente, se introdujo a la rata en un cepo para retenerla, manteniendo la temperatura a 37°C. Se colocó el mango y el sensor en la cola de la rata. Se encontró el pulso de la rata, mediante el software Sievart1 y utilizando los comandos correspondientes obteniéndose así las mediciones de la PAS, PAD y FC.

6.1.2. Obtención de anillos de aorta torácica de rata SHR y montaje en la cámara de tejidos aislados

Disección de la aorta. La rata fue anestesiada con éter etílico en una campana de vidrio, hasta llevarla a fase de parálisis bulbar. Posteriormente se realizó una incisión sagital en la porción anterior de la cavidad torácica, se localizó la porción torácica de la aorta y se realizó la disección de la arteria. Se colocó en una caja Petri que previamente contenía solución Krebs. Se limpió retirando la grasa y el tejido conectivo cuidadosamente y se realizaron los cortes transversales de la aorta de aproximadamente 3 mm.

Preparación de las cámaras. Se adicionó la solución fisiológica Krebs (118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.2 mM MgSO₄-7H₂O, 2.5 mM CaCl₂-2H₂O, 25 mM NaHCO₃, 11.7 mM dextrosa, y 0.026 mM calcium disodium EDTA). Posteriormente las cámaras se llenaron con esta solución hasta completar un volumen de 10 ml, la cual se mantuvo oxigenada mediante una mezcla de 95% O₂/5% CO₂ y con una temperatura de 37°C. Mediante el equipo BIOPAC y el software ACQ se midió la tensión de los anillos aórticos. Éstos fueron colocados mediante dos ganchos, uno de ellos fue sujetado en la base de la cámara de tejidos aislados y el otro fue sujetado a un transductor de tensión, el cual amplificó la señal de la tensión de cada anillo. Se ajustó la tensión de los anillos aórticos con 3 g fuerza en cada una de las cámaras, se dejó estabilizar por 1 h realizando lavados por cada 15 min.

6.1.3. Preparación de la curva concentración respuesta a fenilefrina.

Se pesó 0.002 g de Fenilefrina y se disolvieron en 100 µL de H₂O; en cada vial se agregó 900 µL de H₂O destilada. Se realizaron las diluciones correspondientes, teniendo

concentraciones de 10^{-3} M hasta 10^{-10} M. Después de realizar los 4 lavados con intervalos de 15 min, se dejó reposar por 5 minutos. Posteriormente se adicionó Fenilefrina, de la concentración menos concentrada (10^{-10} M) a la más concentrada (10^{-4} M) en intervalos de 4 min. Terminando de adicionar la última concentración de Fenilefrina, se dejó reposar 4 min. Seguido de ello se guardaron los resultados y se pasaron los datos a Excel para graficarlos y obtener la curva concentración respuesta a Fenilefrina.

6.1.4. Preparación de la curva concentración respuesta a fenilefrina en presencia de compuesto (1A, 2A, 4A, 5A, 7A, 8A, 15A), Valsartán, Lisinopril, Propranolol y angiotensina II.

De acuerdo a la tabla siguiente, se preparó el compuesto a utilizar realizando diluciones hasta obtener una concentración de 10^{-5} M.

Tabla 3. Solubilidad y concentración utilizada de los compuestos

Compuesto	Peso (g)	Disolvente	Solubilidad (μ l)	Concentración (M)
1A	0.0003	DMSO	50	10^{-3}
		Acetona	50	
		Agua	900	
2B	0.0003	DMSO	100	10^{-3}
		Agua	900	
4B	0.0003	DMSO	100	10^{-3}
		Agua	900	
5A	0.0003	Acetona	100	10^{-3}
		Agua	900	
7A	0.0003	Acetona	200	10^{-3}
		Agua	800	
8A	-	Acetona	200	

		Agua	800	
15A	0.0004	DMSO	300	10^{-3}
		Acetona	100	
		Agua	600	

De igual manera se prepararon las siguientes soluciones, y se realizaron las diluciones necesarias para obtener una concentración de 10^{-5} M.

Tabla 4. Solubilidad y concentración utilizada de los blancos

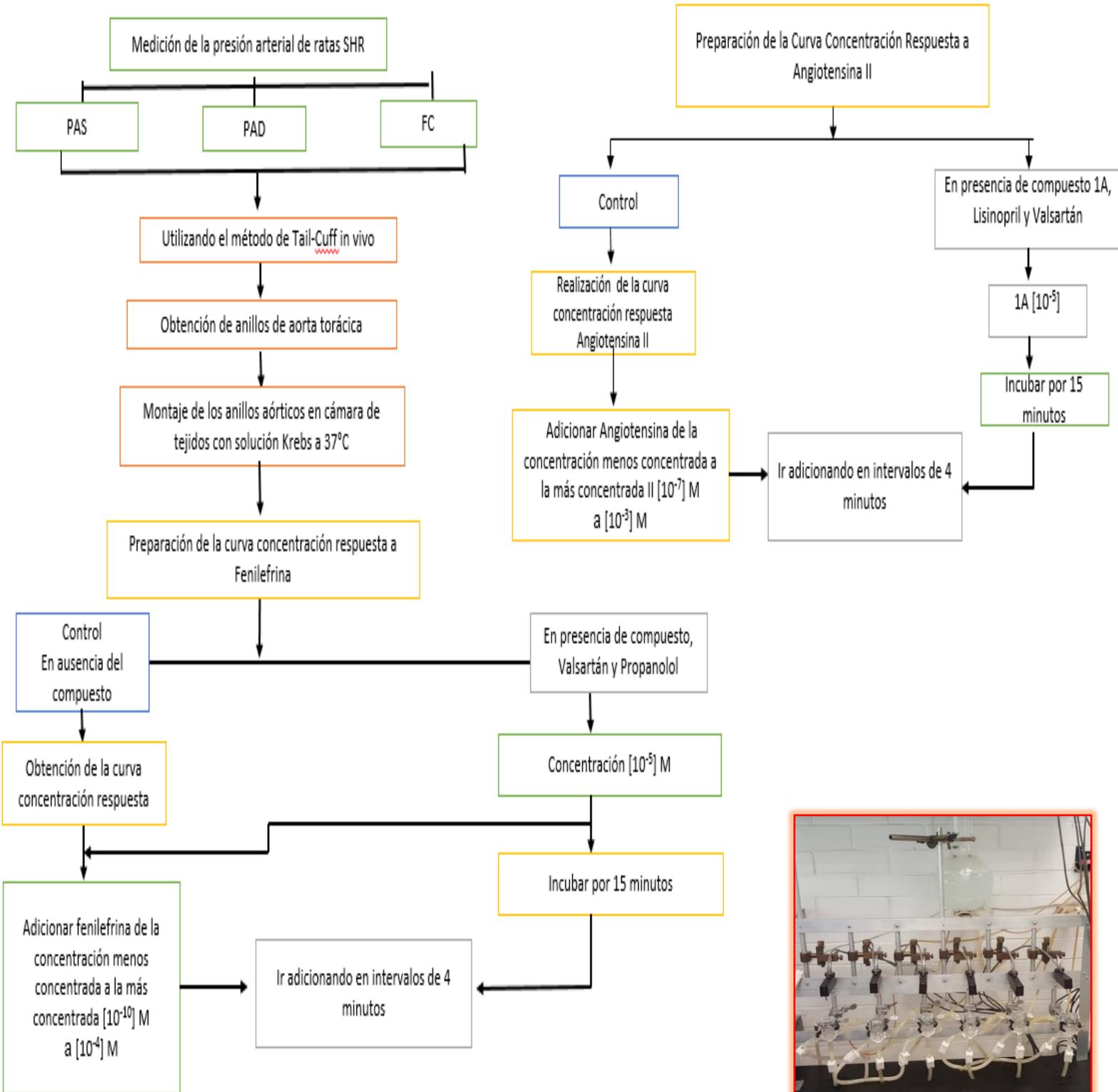
Fármaco	Peso (g)	Disolvente	Solubilidad (ml)	Concentración (M)
Valsartán	0.0004	Etanol	100	10^{-3}
		Agua destilada	900	
Propranolol	0.00029	Agua destilada	1000	10^{-3}

Una vez concluido los lavados correspondientes, se agregó el compuesto a utilizar, Propranolol y Valsartán (10^{-5} M) de manera alternada en cada cámara, es decir, en una cámara se agregó el compuesto, en la siguiente Propranolol, en la tercera Valsartán, en la cuarta compuesto, y así sucesivamente. Se incubó por 15 min, y ya transcurrido dicho tiempo de incubación, se agregó Fenilefrina, de la concentración menos concentrada (10^{-10} M) a la más concentrada (10^{-4} M) en intervalos de 4 min. Terminando de agregar la última concentración de Fenilefrina, se dejó reposar 4 min. Se guardaron los resultados y se pasaron los datos a Excel para obtener la curva concentración respuesta a Fenilefrina en presencia de compuesto (1A, 2A, 4A, 5A, 7A, 8A, 15A), Valsartán y Propranolol. En el eje de las abscisas se colocó la concentración de Fenilefrina [M] y en el eje de las ordenadas, la tensión (g).

6.1.5. Preparación de la curva concentración respuesta a Ang II en presencia del compuesto 1A

Se pesó 1.046 mg de angiotensina II y se disolvió en un vial con 1 mL de H₂O destilada, teniéndose una concentración de 10⁻³ M, se realizaron las diluciones correspondientes hasta obtener una concentración de 10⁻⁷ M. Nota: Se prepararon las soluciones de Ang II en hielo, para evitar la degradación del mismo. Se realizaron los mismos pasos que con la curva concentración respuesta a Fenilefrina. Al realizar el último lavado se dejó reposar por 5 min, posteriormente se adicionó el compuesto a las 6 cámaras. Se dejó incubar por 15 min. Una vez terminado el tiempo de incubación, se agregó la Ang II, de la concentración menos concentrada (10⁻⁷ M) a la más concentrada (10⁻³ M) en intervalos de 4 min. Una vez agregado la última concentración de la misma, se dejó reposar 4 min y se guardaron los resultados para posteriormente pasar los datos a Excel y obtener la curva concentración respuesta a Ang II en presencia de compuesto (5A y 8A).

7.0 DISEÑO EXPERIMENTAL



8.0 RESULTADOS

Tabla 5. Valores de la PA de la rata SHR

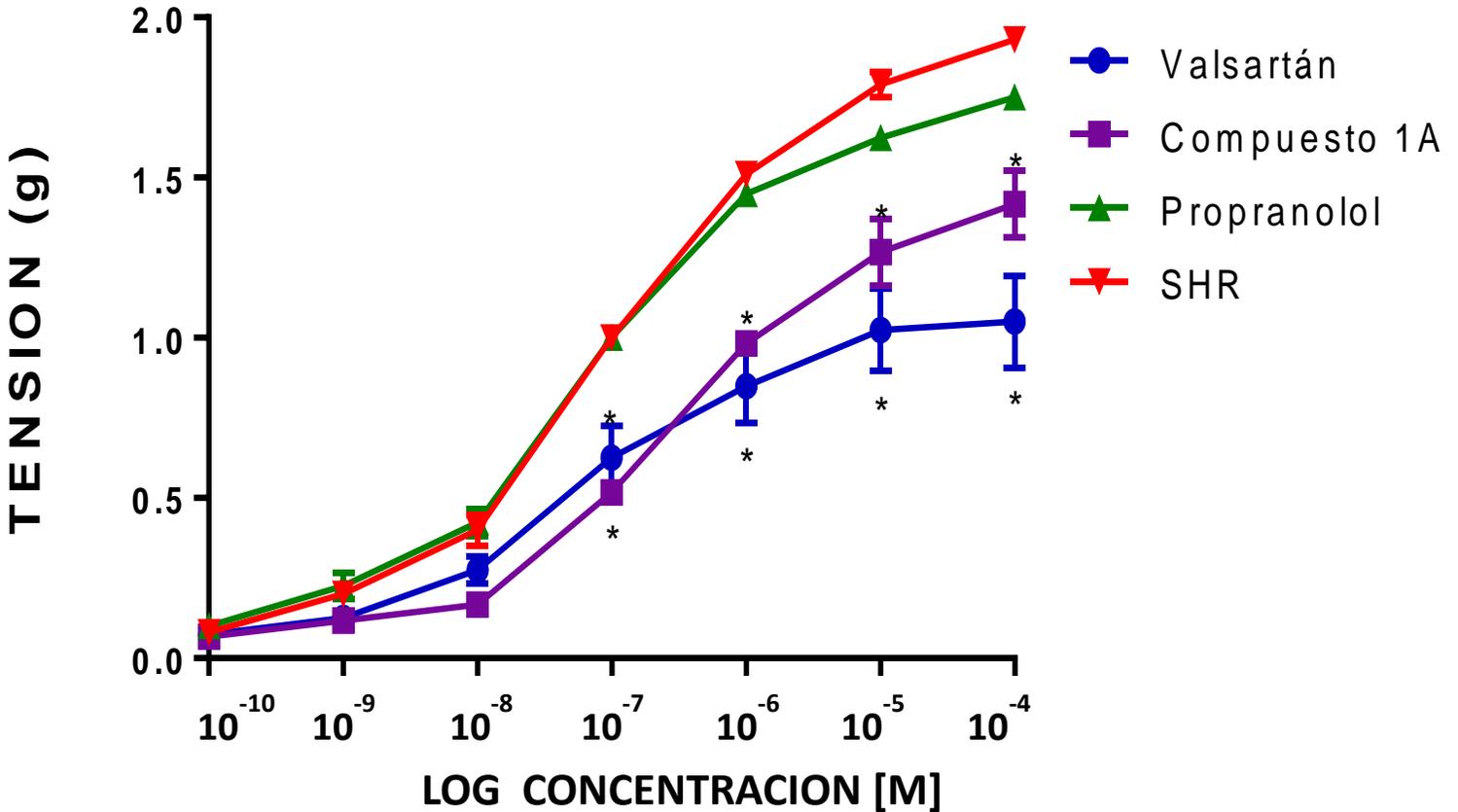
	PAS	PAD	FC
	mm Hg		lat/min
\bar{x}	139.1±5.71	86.45±2.59	357.71±35.48

Valores promedio (X) y error estándar (E.E)

8.1 Tabla de registro de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. Se determinaron los valores promedio de las presiones arteriales PAS y PAD, así como FC de todas las mediciones de las ratas que se ocuparon en las experimentaciones correspondientes; con estos datos se obtuvieron valores de Desviación y Error estándar empleando el programa Excel 2020 de Microsoft Office. Estos resultados muestran la hipertensión de la rata SHR.

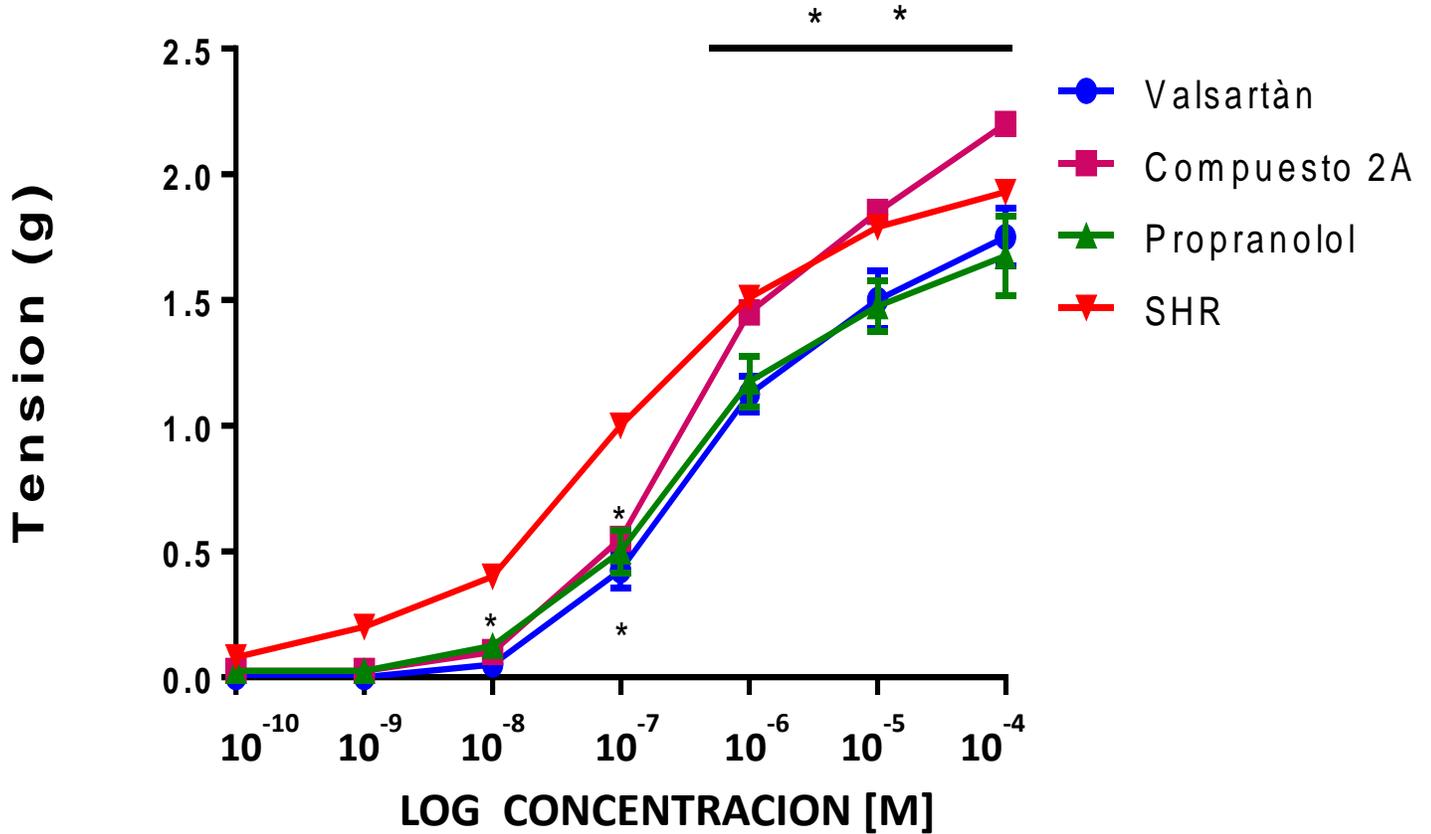
8.2 Curvas concentración respuesta Fenilefrina en presencia de compuesto (1A, 2A, 4A, 5A, 7A, 9A, 15A), Valsartán y Propanolol. Se determinaron los promedios de los valores de tensión (g) en relación con la concentración (M) de Fenilefrina, para cada compuesto, Valsartán y Propanolol, así como también de Fenilefrina (Control). Se calculó la Desviación y Error estándar de estos datos, utilizando el programa Excel 2020 de Microsoft Office. Consecutivamente se realizó un análisis estadístico de varianza (ANOVA) de dos factores, con el programa GraphPad PRISM 8, utilizando un análisis de comparación múltiple de Tukey, con un $\alpha=0.05$ y una $n=6$; considerando que existía diferencia significativa cuando los valores de $p<0.05$

**CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A FENILEFRINA EN PRESENCIA DE
COMPUESTO 1A**



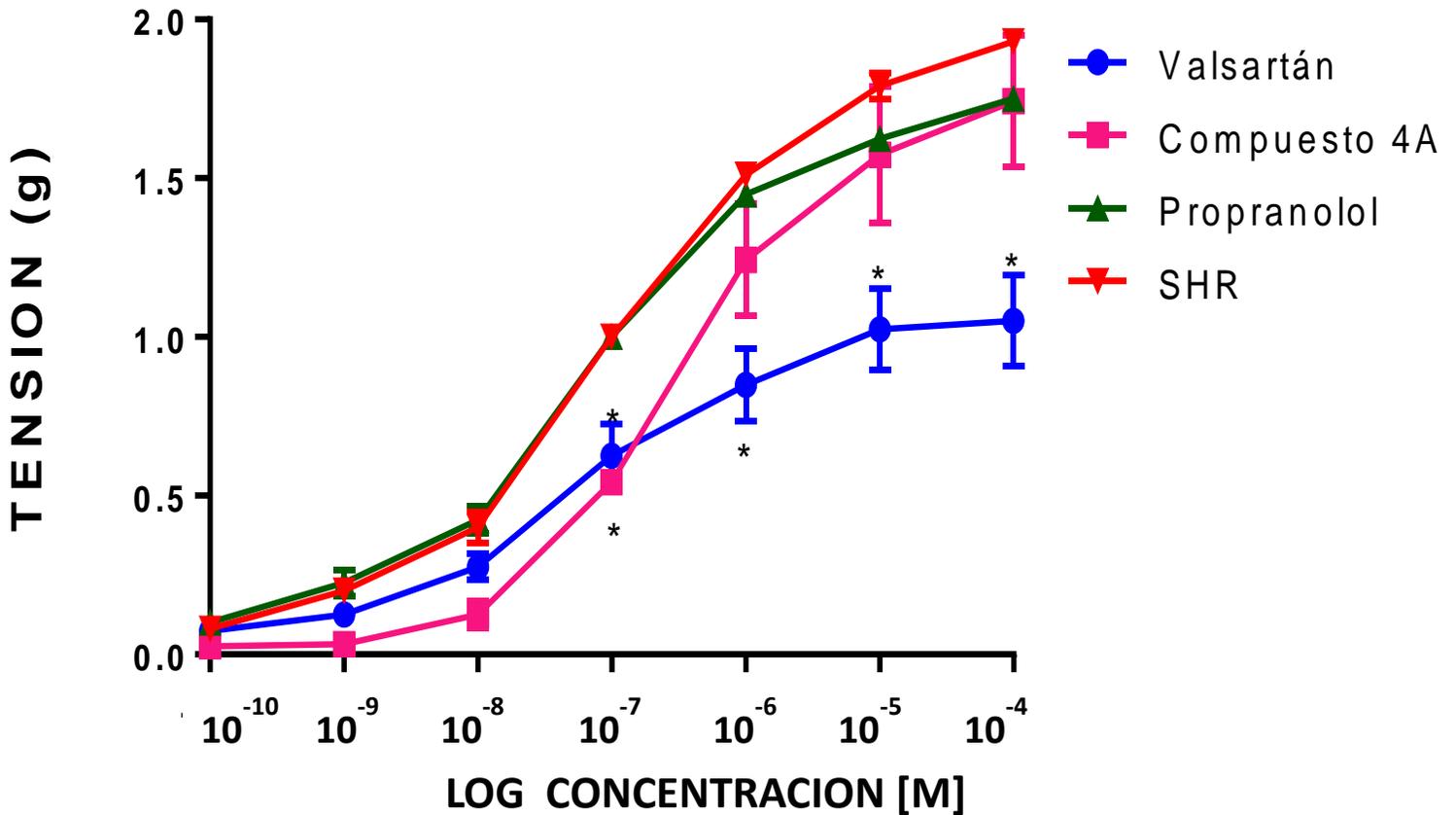
Gráfica 1. Se aprecian las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia de del compuesto 1A, Propranolol o Valsartán. Se observa que existe una disminución de la reactividad vascular del compuesto 1A y el Valsartán con respecto a la curva control de la rata SHR, indicando que hay una disminución de la tensión. Cabe mencionar que no existe diferencia significativa entre el Propranolol y el control. ANOVA de dos vías, prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($\alpha=0.05$) n=6

**CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A FENILEFRINA EN PRESENCIA DE
COMPUESTO 2A**



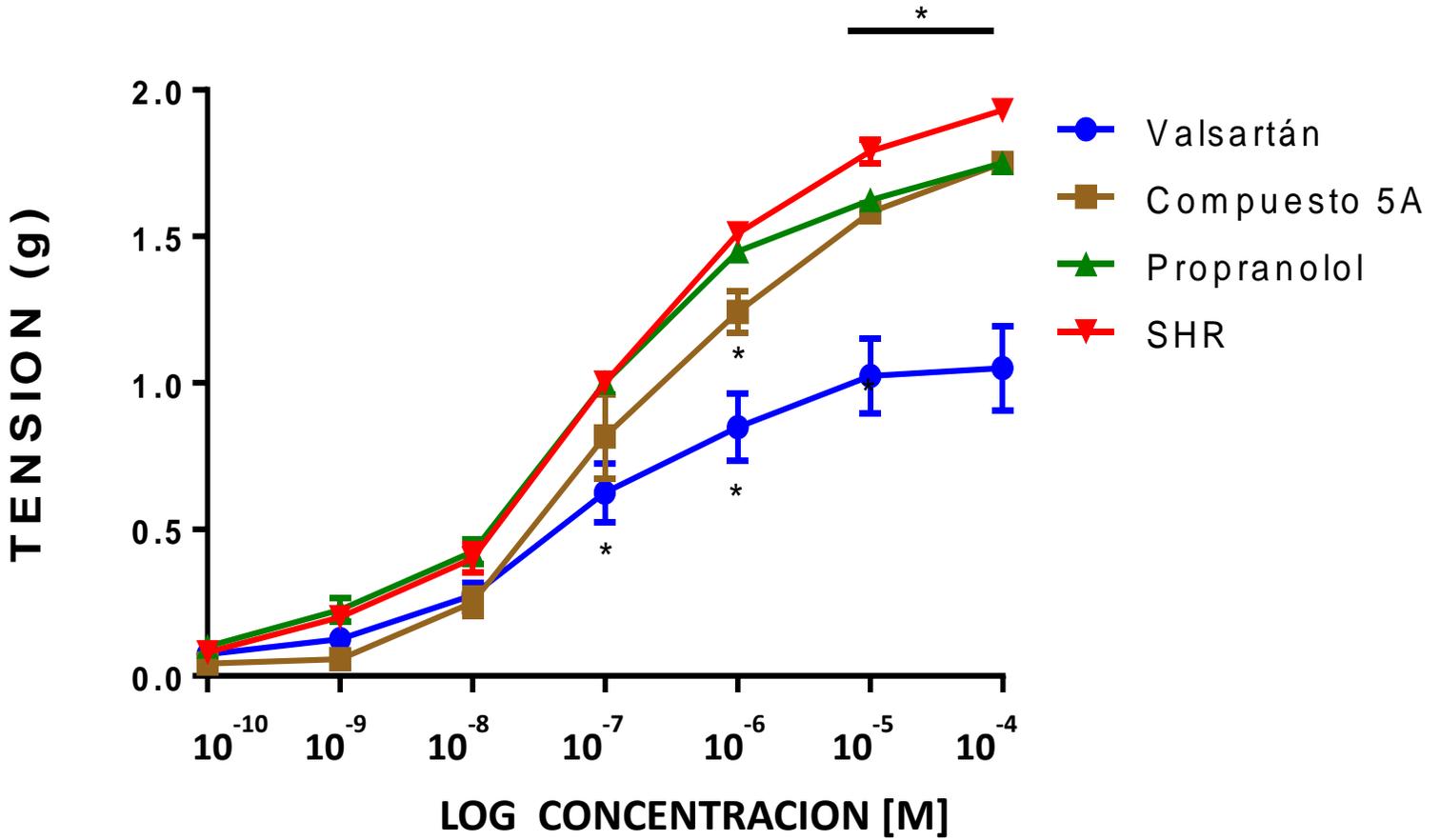
Gráfica 2. Se aprecian las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia del compuesto 2A, Propranolol o Valsartán. Se observa que existe una disminución de la reactividad vascular del Valsartán y el Propranolol con respecto a la curva control de la rata SHR, indicando que hay una disminución de la tensión, mientras que en el compuesto 2A, existe una menor diferencia significativa, con respecto al control, mostrándose una disminución de la tensión, sin embargo, a concentraciones mayores ésta tiende a aumentar. ANOVA de dos vías, prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($\alpha=0.05$) n=6

**CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A FENILEFRINA EN PRESENCIA DE
COMPUESTO 4A**



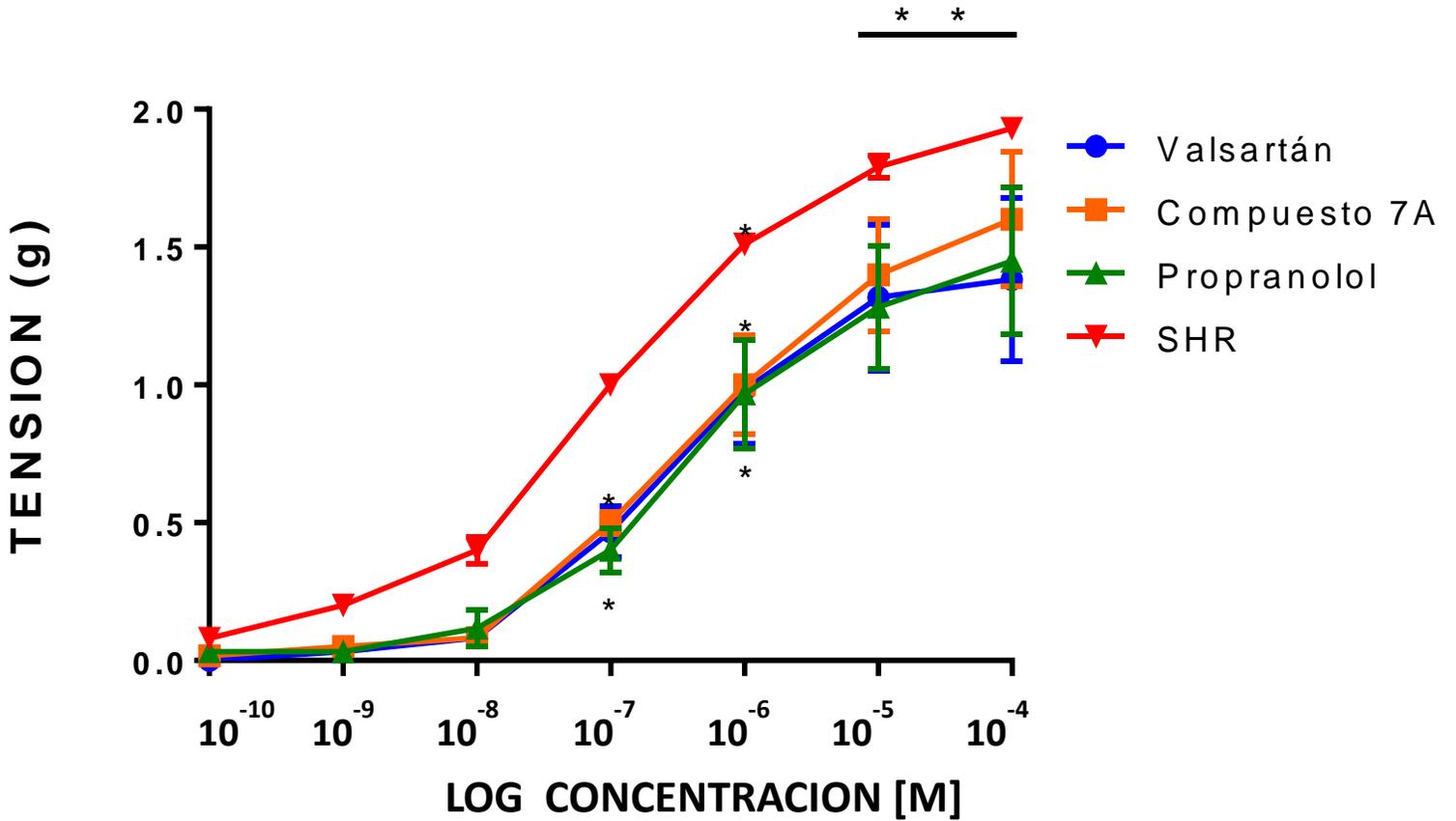
Gráfica 3. Se aprecian las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia de compuesto 4A, Propranolol o Valsartán. Se observa que existe una disminución de la reactividad vascular del Compuesto 4A y el Valsartán con respecto a la curva control de la rata SHR, indicando que hay una disminución de la tensión. Cabe mencionar que no existe diferencia significativa entre el Propranolol y el control. ANOVA de dos vías, prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($\alpha=0.05$) $n=6$

**CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A FENILEFRINA EN PRESENCIA DE
COMPUESTO 5A**



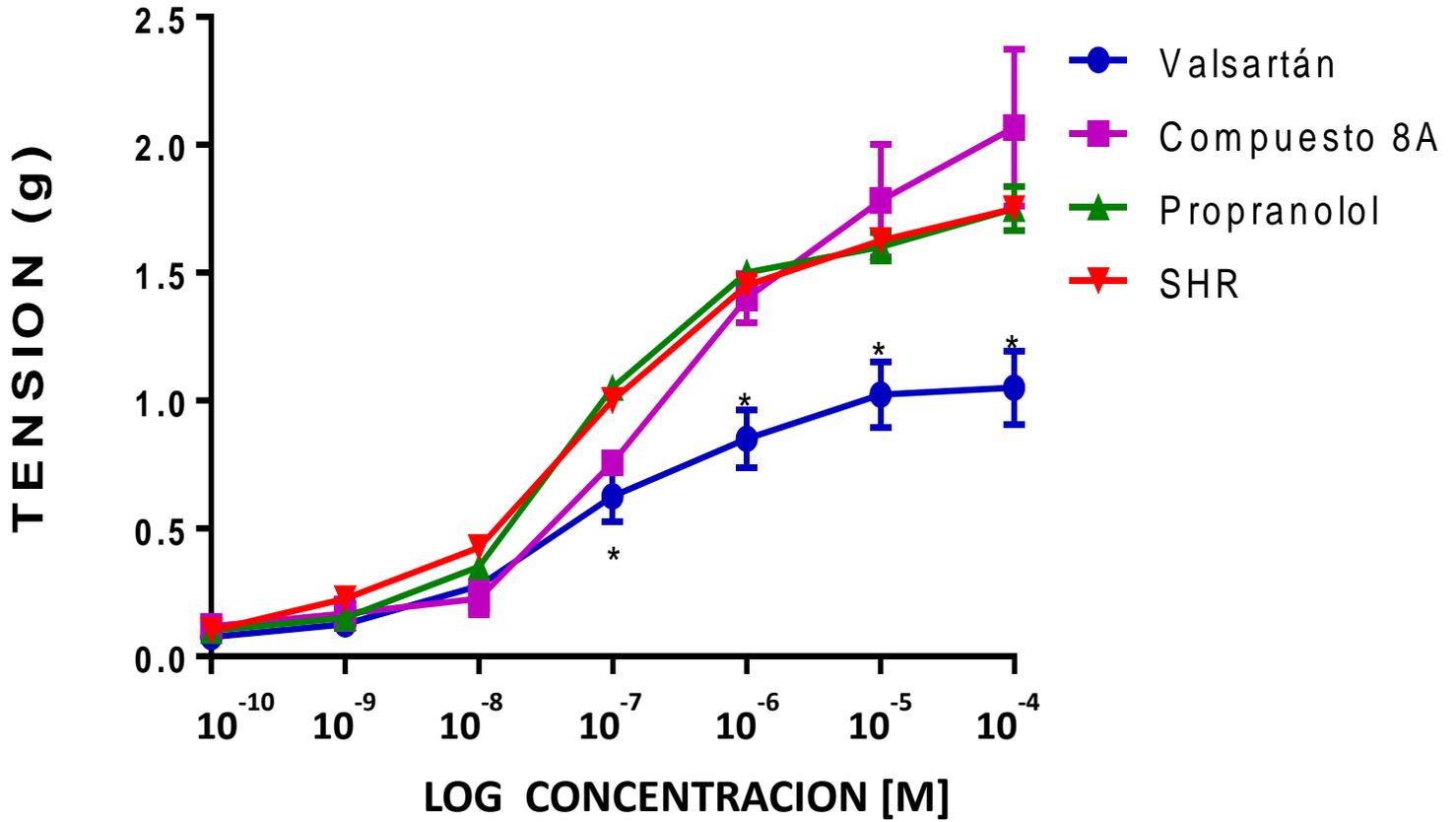
Gráfica 4, Se aprecian las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia del compuesto 5A, Propranolol o Valsartán. Se observa que existe una disminución de la reactividad vascular del compuesto 5A y el Valsartán con respecto a la curva control de la rata SHR, indicando que hay una disminución de la tensión. Cabe mencionar que no existe diferencia significativa entre el Propranolol y el control. ANOVA de dos vías, prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($\alpha=0.05$) $n=6$

CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A FENILEFRINA EN PRESENCIA DE COMPUESTO 7A



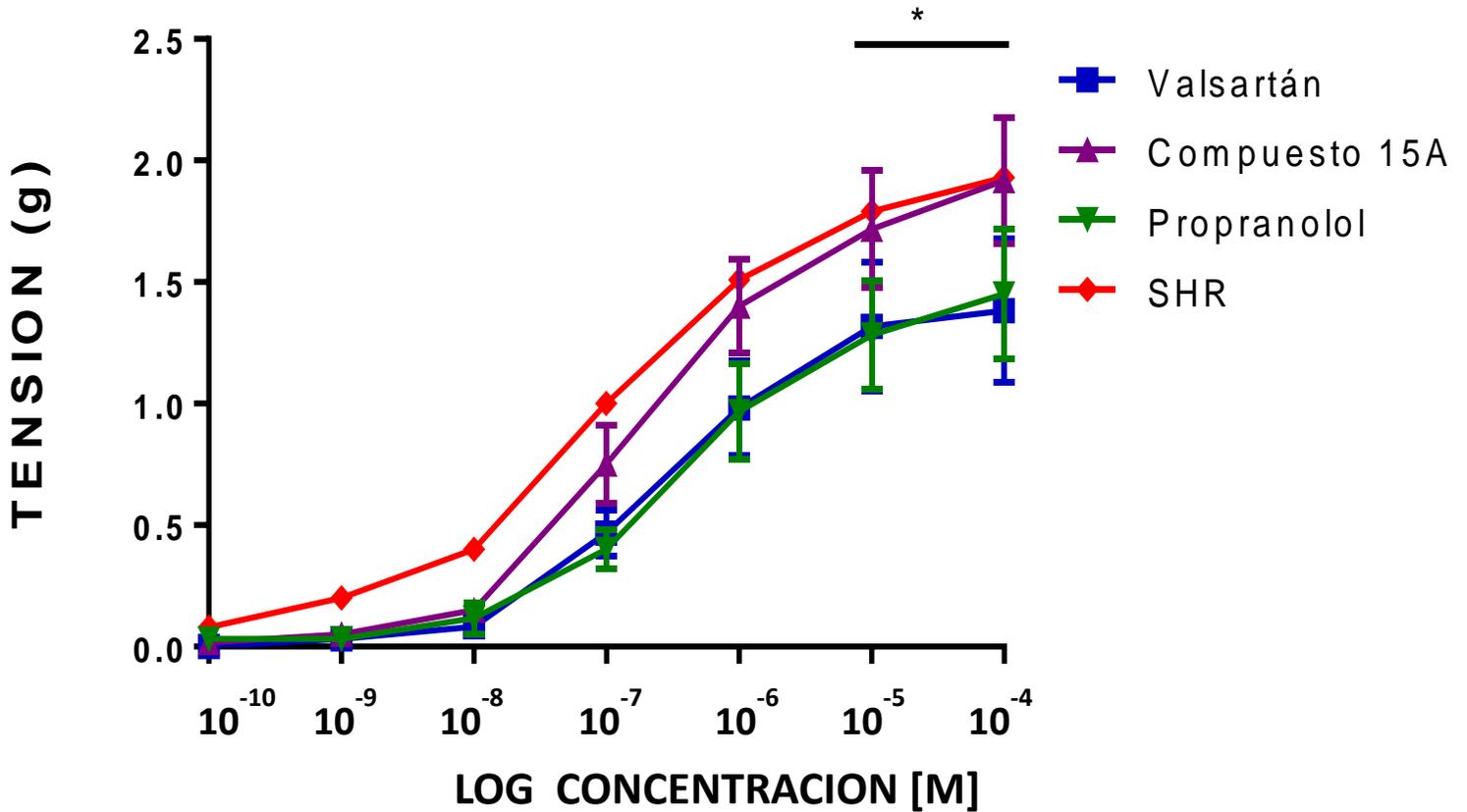
Gráfica 5. Se aprecian las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia del compuesto 7A, Propranolol o Valsartán. Se observa que existe una disminución de la reactividad vascular del compuesto 7A, Valsartán y el Propranolol con respecto a la curva control de la rata SHR, indicando que hay una disminución de la tensión. ANOVA de dos vías, prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($\alpha=0.05$) $n=6$

CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A FENILEFRINA EN PRESENCIA DE
COMPUESTO 8A



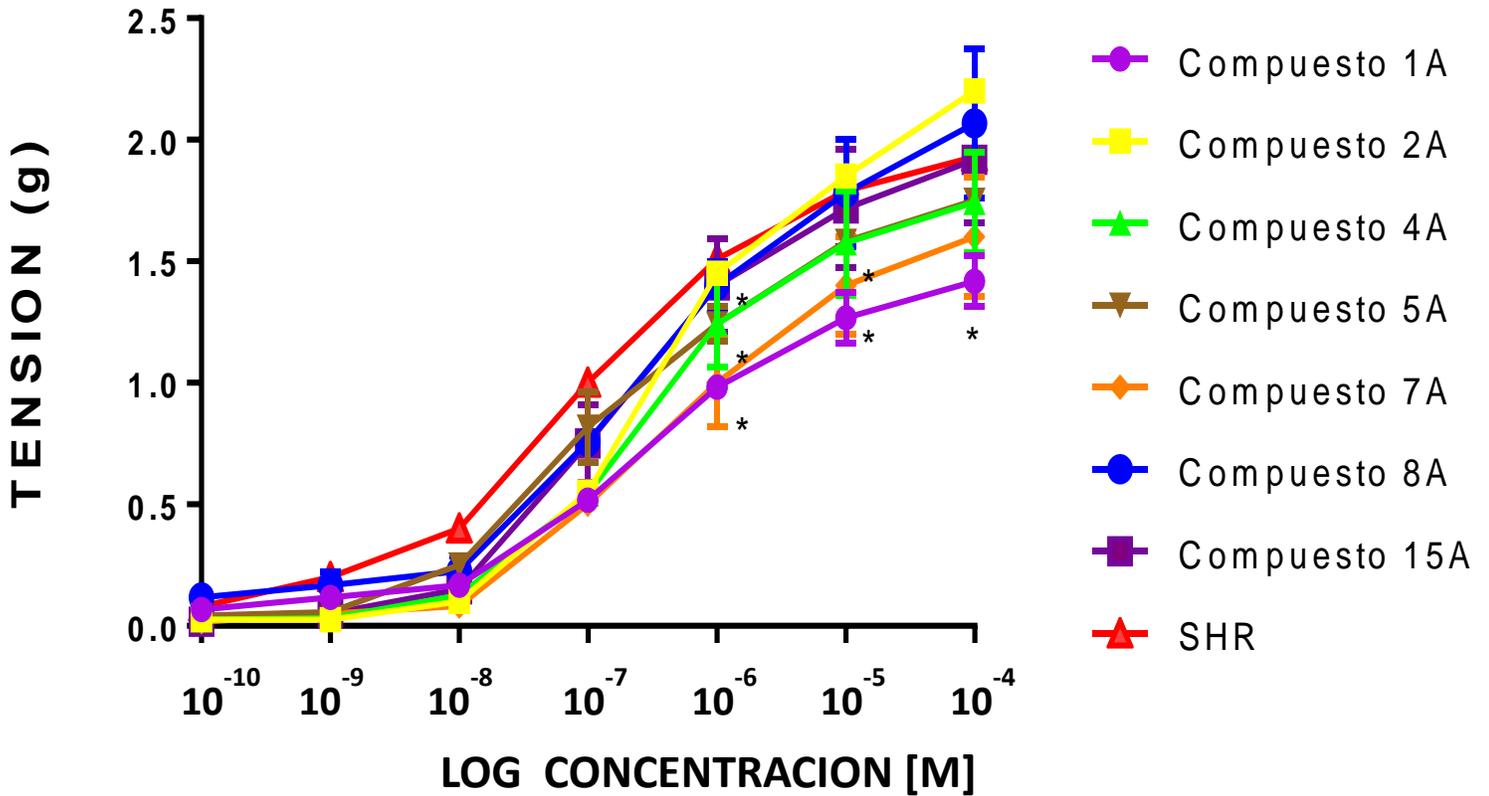
Gráfica 6. Se aprecian las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia del compuesto 8A, Propranolol o Valsartán. Se observa que existe una disminución de la reactividad vascular del Valsartán con respecto a la curva control de la rata SHR, indicando que hay una disminución de la tensión. Cabe mencionar que no existe diferencia significativa entre el compuesto 8A, Propranolol y el Control. ANOVA de dos vías, prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($\alpha=0.05$) n=6

CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A FENILEFRINA EN PRESENCIA DE
COMPUESTO 15A



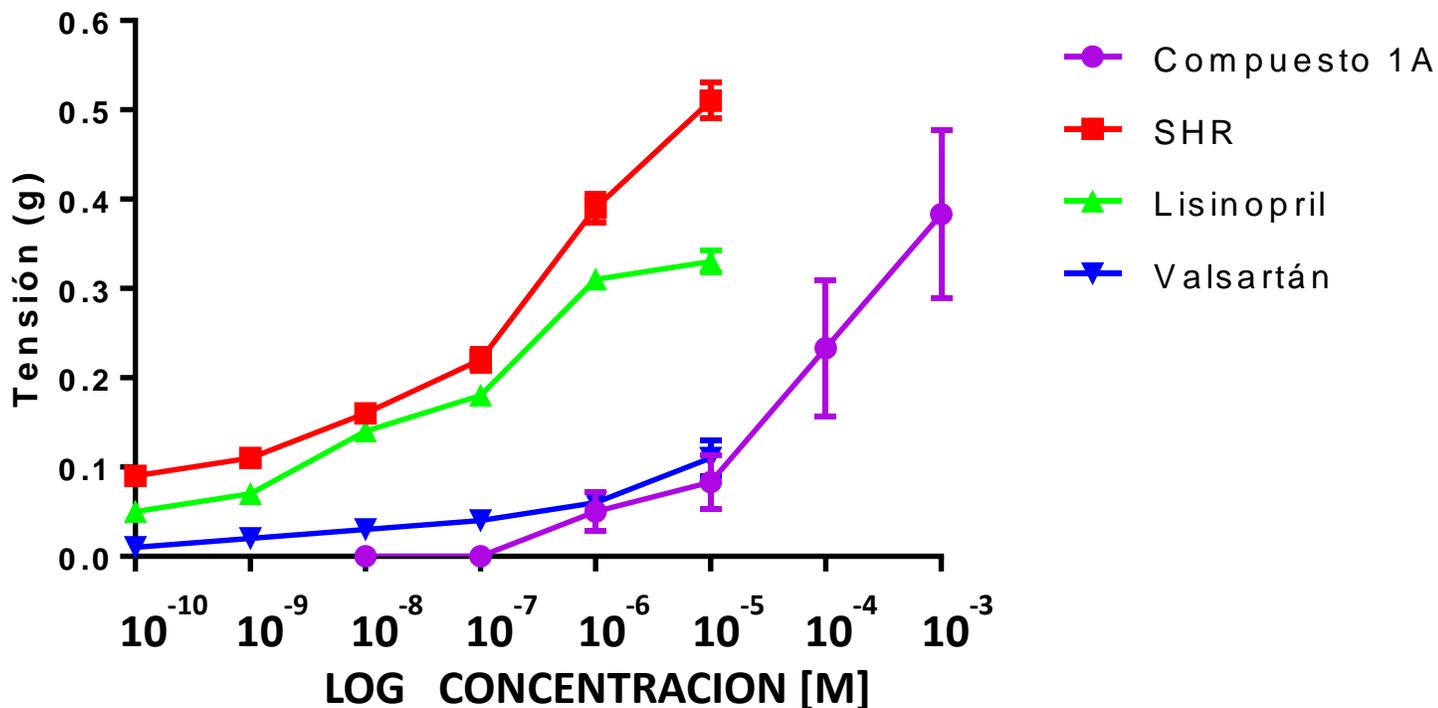
Gráfica 7. Se aprecian las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia del compuesto 15A, Propranolol y Valsartán. Se observa que existe una disminución de la reactividad vascular del Valsartán y Propranolol con respecto a la curva control de la rata SHR, indicando que hay una disminución de la tensión. Cabe mencionar que no existe diferencia significativa entre el compuesto 15A y el control. ANOVA de dos vías, prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($\alpha=0.05$) $n=6$

**CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A FENILERINA EN PRESENCIA DE
LOS COMPUESTOS QUE SE EVALUARON**



Gráfica 8. Se aprecian las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia de los compuestos 1A, 2A, 4A, 5A, 7A, 8A, y 15A. Se observa que existe una disminución de la reactividad vascular del Compuesto 1A, 4A y 7A con respecto a la curva control de la rata SHR, indicando que hay una disminución de la tensión. Cabe mencionar que no existe diferencia significativa entre el compuesto 2A, 5A, 8A y 15A y el control. ANOVA de dos vías, prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($\alpha=0.05$) $n=6$

CURVA CONCENTRACIÓN RESPUESTA A ANGIOTENSINA II EN PRESENCIA DE COMPUESTO 1A, LISINOPRIL Y VALSARTÁN



Gráfica 9. Se aprecian las curvas concentración respuesta a Ang II del compuesto 1A, Propranolol, Valsartán o Lisinopril. Se observa que existe un antagonismo de tipo no competitivo entre Lisinopril y Valsartán, Cabe destacar que Valsartán posee una mayor disminución de la reactividad vascular. Mientras que el compuesto 1A, presenta una disminución de la respuesta vasoconstrictora pero mediante una respuesta de tipo competitivo.

9.0 ANALISIS DE RESULTADOS

Cada año ocurren 1.6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares en la región de las Américas, de las cuales alrededor de medio millón son personas menores de 70 años, lo cual se considera una muerte prematura y evitable. La hipertensión afecta entre el 20 y 40% de la población adulta de la región y significa que en las Américas alrededor de 250 millones de personas padecen de presión alta. (Secretaría de Salud, 2019).

Es conocido que la HTA sistémica es una de las patologías más prevalentes en las sociedades desarrolladas y en vías de desarrollo. (Balaszczuk; Fellet, s.f.)

La hipertensión arterial es definida como un aumento en la presión arterial por encima de 140/90 mm Hg (la presión arterial normal es 120/ 80 mm Hg). Es una de las principales causas de muerte en el mundo, afecta al 38% de la población mexicana, siendo una de las primeras causas de muerte en el país, junto con la diabetes, obesidad y sobrepeso forma parte de las principales enfermedades crónicas no transmisibles lo que refleja su importancia en la salud pública. (Rivera C; Hernández G; Marín S, 2013).

Con el fin de encontrar posibles mecanismos y nuevos fármacos para esta patología, se han desarrollado varios modelos animales tanto genéticos como inducidos. La utilización de modelos animales experimentales ha proporcionado valiosa información sobre muchos aspectos de la HTA, incluyendo su etiología, fisiopatología, complicaciones y tratamiento. Debido a que la etiología de la HTA es heterogénea, mucho de los modelos experimentales con animales se han desarrollado para imitar las diferentes facetas de la HTA humana. Entre estos modelos se encuentra la rata SHR, de la cual se ha obtenido mucha información y los resultados pueden ser fácilmente reproducibles. (Balaszczuk; Fellet, s.f.). (Rivera C; Hernández G; Marín S, 2013).

La cepa genética de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) se obtuvo en Japón al cruzar ratas con presión arterial elevada, con lo cual se logró una línea genéticamente hipertensa. (Balaszczuk; Fellet, s.f.).

Estos animales adquieren su HTA a los 7-10 días de la vida, después de la tercera semana de edad la presión arterial sistólica aumenta y se asocia a un engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos, a partir de las 10 semanas su presión está por encima de 150 mm Hg y es más severa en machos que en las hembras. La hipertensión alcanza

valores máximos (arriba de 180 mm Hg) y se estabiliza alrededor de las 12 semanas de edad. En ratas SHR menores de 16 semanas de edad, el creciente estímulo barorreceptor inhibe la actividad nerviosa simpática. (Balaszczuk; Fellet, s.f.) (Rivera C, 2013).

La rata SHR presenta muchas similitudes con la hipertensión esencial humana; en ambos casos la hipertensión parece ser de carácter poligénico, los niveles plasmáticos de catecolaminas están elevados en plasma lo que sugiere que la hipertensión puede ser por alteraciones del eje simpático y médula adrenal. (Rivera C, 2013).

Se piensa que el mecanismo por el cual estas ratas desarrollan HTA tiene que ver con la actividad del sistema renina-angiotensina central, aunque no se descarta que tanto el sistema simpático como del óxido nítrico podrían estar alterados. El SHR es un modelo de renina normal y su presión arterial es relativamente sodio independiente. (Balaszczuk; Fellet, s.f.).

En este trabajo de investigación, se utilizaron ratas SHR, debido a que, gracias a sus características genéticas, en la cual desarrollan hipertensión, se pueden realizar ensayos para probar nuevas sustancias que puedan ser desarrolladas como posibles fármacos para el tratamiento de la enfermedad. En este caso se probaron 7 compuestos sintetizados derivados de la 3,4-dihidopirimidinonas, el cual se evaluó su posible efecto antihipertensivo.

Se midieron la PAS, PAD y FC de 24 ratas SHR, y se determinaron sus promedios de los mismos (Tabla 2). No hubo diferencia significativa entre los valores de las presiones arteriales de las ratas con las que se trabajaron, permitiendo obtener resultados mucho más confiables en la realización de las curvas concentración-respuesta.

Para determinar el efecto de los compuestos sobre la reactividad vascular, se utilizó la técnica de órgano aislado, el cual se sabe que es una herramienta útil para evaluar la respuesta farmacológica de una molécula en los receptores, canales y enzimas de un tejido. (Hernán Ramírez; Palacios Mauricio, 2007). Esta técnica del órgano aislado es una técnica *in vitro* el cual tiene la ventaja de que un tejido u órgano, puede permanecer funcional durante varias horas suspendido en un baño que contenga una solución fisiológica de sales y con burbujeo constante de gas carbónico (90-95% O₂ + 5-10% CO₂). Trabajamos con la arteria aorta ya que ésta es la encargada de distribuir la sangre a los diferentes órganos y tejidos, por lo que es en donde hay mayor perfusión sanguínea, y es en donde se da mayor reactividad vascular, además de que este tejido tiene una gran

variedad de receptores, y por consiguiente se puede observar una mayor respuesta a estímulos tanto vasoconstrictores como vasodilatadores, facilitando así el estudio de los compuestos a evaluar.

Se utilizaron 2 fármacos antihipertensivos conocidos (Valsartán y Propranolol), como referencias esto con la finalidad de poder establecer si hay o no efecto antihipertensivo con los compuestos a evaluar. Además, se utilizó la Fenilefrina como vasoconstrictor para poder determinar la tensión máxima que puede observarse en presencia y ausencia de los 2 fármacos antihipertensivos utilizados como referencia, así como de los compuestos.

La Fenilefrina es una catecolamina sintética, la cual es un agonista de receptores α_1 potente. (Pérez Calatayud, s.f.). En el músculo liso vascular el estímulo de receptores α_1 produce vasoconstricción con el consecuente aumento de la presión arterial y la reducción de la perfusión de los órganos produciendo vasoconstricción que conduce a un aumento de la resistencia periférica total. La consecuencia es la hipertensión arterial diastólica. (Veites Ana, s.f.). Al utilizar fenilefrina, éste genera vasoconstricción en el músculo liso, lo que se observa en un aumento de la tensión de la aorta en las cámaras del órgano aislado.

Los receptores α_1 -adrenérgicos, corresponden a un subtipo de receptores adrenérgicos que están acoplados a una cascada de señalización intracelular constituida por proteínas G, principalmente de la familia Gq/11, que estimula una fosfolipasa C y la hidrólisis de fosfatidilinositol bisfosfato para generar inositol trisfosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 estimula la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático, promoviendo la activación de proteínas de contracción mediante la estimulación de la miosina quinasa y la fosforilación de la cadena ligera de miosina. Mientras que el DAG, en una acción sinérgica con calcio, estimula la proteína quinasa C que fosforila enzimas, proteínas contráctiles y canales iónicos, regulando el funcionamiento de estas proteínas en la célula. (Wagner Grau Patrick, 2018).

En la gráfica 8 se puede apreciar las curvas concentración respuesta a Fenilefrina en presencia de los compuestos que se trabajaron. Se puede apreciar que existe una disminución de la reactividad vascular del compuesto 1A, 4A, y 7A, con respecto a la curva control de la rata SHR, indicándonos de esta forma que hay una disminución de la tensión de manera significativa. A diferencia de los compuestos 2A, 5A, 8A y 15A no existe diferencia significativa con respecto al control. Cabe mencionar que tanto el

compuesto 2A como el 8A, a concentraciones más altas, tienden a subir por arriba del control, pudiendo indicar que existe un aumento en la reactividad vascular.

El Valsartán es un antihipertensivo muy conocido, utilizado para disminuir la presión arterial, y su efecto se puede notar en las gráficas (1-7). Es un ARA II, específicamente es un antagonista del receptor AT_1 . La angiotensina II al unirse al receptor AT_1 , se activa y se acopla a proteínas G $\alpha_q/11$, permitiéndole activar fosfolipasas como la A, la D, y la C. Esta última genera inositol 1, 4, 5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol, una molécula que activa a la proteína cinasa C (PKC) que fosforila diferentes proteínas que participan en acciones tales como: la contracción de músculo liso y la secreción de aldosterona (Pérez Díaz, Et, al, 2006); provocando de esta forma la vasoconstricción en el músculo liso vascular. Además de que también al estimular este receptor, se producen y liberan especies reactivas de oxígeno, al producirse una cantidad excesiva de éstas, también contribuye a la vasoconstricción del músculo liso. El bloqueo de estos receptores produce diversos efectos cardiovasculares, renales y sobre el sistema nervioso central. El Valsartán desplaza a la angiotensina II del receptor AT_1 y antagoniza los efectos de ésta, como: vasoconstricción, liberación de aldosterona, liberación de catecolaminas (suprarrenal y presináptica), liberación de vasopresina, ingestión de agua y respuestas hipertróficas celulares. (Carranza Rodríguez Rodolfo, 2012). Al bloquear selectivamente el receptor AT_1 en tejidos tales como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal, el Valsartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II. (Pitt B, 1997). Si bien su acción principal es el bloqueo de los receptores AT_1 , se sabe que muchos de sus efectos vasculo-protectores se deben principalmente a los receptores AT_2 . El bloqueo con los ARA II aumenta la liberación de NO, bradicinina y prostaglandinas (PGE_2 , PGI_2), que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. De hecho, la respuesta presora de la angiotensina II aumenta tras el bloqueo de los receptores AT_2 y la respuesta vasodilatadora de los ARA II se asocia a un aumento en los valores renales de NO, bradicinina y guanósín monofosfato cíclico (GMPc). (Bendersky; Filippini, 2018).

El Propranolol es un antagonista competitivo no selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . Inhibe las respuestas cronotrópica, inotrópica y vasodilatadora a la estimulación adrenérgica mediada por los receptores beta $_1$ (localizados principalmente en el músculo cardiaco) y los beta $_2$ (que se hallan en la musculatura lisa bronquial y vascular). (Carranza Rodríguez Rodolfo, 2012). Compite con los neurotransmisores adrenérgicos con estructura de catecolaminas en el lugar de unión a los receptores del simpático. De esta

forma bloquea la neuroestimulación simpática en el músculo liso vascular y en el corazón, donde abundan estos receptores. La consecuencia de este bloqueo es una reducción de la frecuencia cardíaca tanto en reposo como durante el ejercicio, así como una disminución de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. (Elder, CA, 1992). Sin embargo, en el caso del Propranolol, se observó que en las gráficas 1, 3, 4 y 6 no presentan diferencias significativas comparándolo con el control, lo que representa que estos casos, no hubo una disminución de la reactividad vascular, el Propranolol, no disminuyó la tensión al entrar en contacto con la Fenilefrina. Mientras que en la gráfica 2, 5 y 7 se puede apreciar que el Propranolol si disminuye la tensión, sin embargo, la diferencia significativa no es demasiado notable.

Las ratas SHR por su carácter genético, tiene aumentada la actividad del SRAA, así como también tiene alterado el sistema simpático y el óxido nítrico el cual es una sustancia vasodilatadora que el organismo posee; entonces... al utilizar la Fenilefrina como vasoconstrictor, no solo aumenta la actividad del SRAA, sino también la actividad del receptor α_1 , provocando de esta forma que aumente de manera significativa la reactividad vascular. El Propranolol es un β -bloqueante y no un α -bloqueante, por lo que no es muy efectivo para generar la vasodilatación, es por esto que no se puede observar una apreciable diferencia significativa con respecto al control, y en otros casos, no puede disminuir la reactividad vascular. La rata SHR, es muy sensible para detectar el efecto de fármacos como IECAS, ARA II, antagonista de calcio, pero no lo son tanto para bloqueadores del receptor β y mucho menos para diuréticos y antagonistas de endotelina (Guerrero Francisco Mario, 2009). Ésta sería también otra posible explicación del por qué no se observó una respuesta significativa de disminución de la tensión comparada con el control.

Los compuestos con los que trabajamos son derivados de la 3,4 dihidropirimidinonas, por lo que, de acuerdo a su estructura química, se piensa que poseen efectos similares a los bloqueadores de los canales de calcio. Al poseer un núcleo pirimidínico su estructura pudiera comportarse como un bloqueador de calcio, el cuál éste posee un núcleo piridínico. Las dihidropirimidinonas (DHPM) y sus derivados azufrados son compuestos heterocíclicos que poseen una gran similitud estructural con las dihidropirimidinas del tipo Hantzsh, compuestos que son conocidos por ser moduladores de los canales de calcio. (Palazón López José María, 2018).

Comparando los compuestos que trabajamos con nuestros testigos Valsartán y Propranolol, El compuesto 1A, 4A, 5A y El compuesto 7A, (Gráfica 1, 3, 5 y 7) presentan una disminución de la reactividad vascular con respecto a la curva control de la rata SHR, indicándonos de esta manera que hay una disminución de la tensión. Mientras que los compuestos 2A, 8A, 9A y 15A, no presentan diferencia significativa con respecto al control (Gráficas 2, 6, 7, 8), además de que se puede apreciar en el caso del compuesto 2A y 8A (Gráfica 2, 6 y 8), que tienden a concentraciones más altas de FEN, a subir la tensión por arriba del control, pudiéndose pensar que estos compuestos tienen posiblemente un efecto vasoconstrictor. Se cree que el hecho de que los efectos de los compuestos, varíen, a pesar de que todos poseen el núcleo pirimidínico, es porque cada uno cambia en algunos grupos sustituyentes, como en la posición 2, donde algunos compuestos poseen un grupo oxo, y otros un tioxo, o un imino, además de que también cambian en la posición 5, la cadena de carbonos unido al carboxilato.

Los bloqueadores de los canales de calcio son vasodilatadores potentes por relajación de la musculatura lisa. Además, en comparación con otros vasodilatadores directos, presentan menor grado de taquicardia refleja. (Olmedillo Rodríguez Marta, 2017). Éstos Disminuyen la velocidad de entrada del ion Ca^{++} a través de estructuras proteicas complejas de la membrana plasmática, llamadas canales de calcio. (Bendersky, s.f). Cuya apertura está regulada por diferencias de potencial eléctrico, los llamados canales "L" o potencial-dependiente. (Coca A, 2003). Los canales L regulan la entrada cálcica al músculo cardíaco y liso vascular. (Bendersky, s.f). Estos canales son de activación prolongada y alta conductancia y se encuentran localizados en el músculo esquelético, cardíaco y vascular y su función es la contracción. (Alvarado Oscar, 1997). El Ca^{2+} conocido como calcio activador, se une a una proteína reguladora, la calmodulina que forma complejo con el calcio y activa la enzima proteincinasa que a su vez facilita la fosforilación de la miosina. El acontecimiento clave es la fosforilación de la miosina, que entra en contacto con la actina y se produce la contracción. Como la característica esencial de la hipertensión es el aumento de las resistencias vasculares periféricas y puesto que la contracción del músculo liso depende del $Ca^{2+(4)}$, los antagonistas del Ca^{2+} constituyen un tratamiento eficaz en esta situación (Alvarado Oscar, 1997). Al reducir el paso del calcio al músculo cardíaco y a las paredes de los vasos sanguíneos, se relajan los vasos, permitiendo que la sangre fluya más fácilmente, reduciéndose así la presión arterial. (Texas Heart Institute, s.f). La presencia del calcio es imprescindible para la contractilidad muscular y de acuerdo con la diferente reserva de este ion en el retículo

sarcoplasmático de las miofibrillas, su ausencia se hace notar con mayor intensidad en el músculo liso que en el miocardio y el músculo estriado. Por esta razón, la acción de los antagonistas del calcio es mayor sobre el músculo liso de las paredes. (Alvarado Oscar, 1997). Su acción en la fibra muscular lisa arteriolar disminuye la concentración de calcio libre citosólico, con lo que desciende el tono vasomotor y la resistencia periférica. El efecto predominante es la vasodilatación arteriolar, particularmente notable en las dihidropiridinas, por lo que reducen las cifras de presión arterial y aumentan el flujo cerebral y coronario. (Coca A, 2003).

En la gráfica 9 se observa las curvas concentración respuesta a Ang II del compuesto 1A, Propranolol, Valsartán o Lisinopril. La angiotensina II (Ang II) es el producto principal de una serie de reacciones enzimáticas que ocurren en la circulación general y que se conoce como sistema renina-angiotensina (SRA). Se ha establecido que la Ang II actúa en forma endocrina para mantener la presión arterial y el balance hidroelectrolítico. (Pérez Díaz Iván, 2005)

Sin embargo, cada vez son más las acciones de la Ang II descritas, por ejemplo, funciones tisulares altamente específicas como la secreción de citocinas y la proliferación celular. Clásicamente muy potente que aumenta la presión sanguínea inclusive más que la noradrenalina. También actúa en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal estimulando la biosíntesis y secreción de aldosterona, en el túbulo proximal incrementando la resorción de sodio e inhibiendo la secreción de renina, y en el sistema nervioso en donde estimula la ingestión de agua y aumenta la secreción de vasopresina. (Pérez Díaz Iván, 2005)

Existe un antagonismo de tipo no competitivo entre Lisinopril y Valsartán. Los antagonistas reducen la actividad del receptor. Esta reducción de la activación tiene muchos efectos. Los antagonistas aumentan la función celular si bloquean la acción de una sustancia que normalmente disminuye la función celular. Los antagonistas disminuyen la función celular si bloquean la acción de una sustancia que normalmente aumenta la función celular.

Los antagonistas de los receptores se pueden clasificar como reversibles o irreversibles. Los receptores antagonistas reversibles se disocian fácilmente de su receptor. Los antagonistas irreversibles forman un enlace químico estable, permanente o casi permanente con su receptor. Dentro de los mecanismos generales por los cuales un

antagonista puede inhibir la respuesta de un agonista. (H. Lullmann, 2008). El antagonismo competitivo es cuando se puede unir al mismo lugar de reconocimiento del receptor que el agonista e inhibir las respuestas de éste. Mientras que el antagonismo no competitivo se puede unir el compuesto a un lugar del receptor distinto de la zona de reconocimiento del agonista, pero a través de un mecanismo alostérico u otro puede prevenir la actividad del receptor por el agonista. (H. Lullmann, 2008)

Cabe destacar que Valsartán posee una mayor disminución de la reactividad vascular. Esto debido que inhibe el efecto de Ang II sobre la presión arterial, flujo sanguíneo renal y secreción de aldosterona. Debido a que el Lisinopril es inhibidor de la ECA da lugar a concentraciones reducidas de Ang II, que conduce a disminución de la actividad vasopresora y secreción reducida de aldosterona. El compuesto 1A, presenta un antagonismo de tipo competitivo debido a que la respuesta obtenida es por el desplazamiento a la derecha de la curva. Lo que nos indica que este ejerce su acción vasodilatadora, pero por un mecanismo diferente al Lisinopril o al Valsartán.

10. CONCLUSIONES

10.1 Se trabajaron con ratas hipertensas debido a que éstas presentaron una presión arterial mayor a 120/80 mm Hg

10.2 Se pudo determinar la reactividad vascular en los anillos aórticos de la rata SHR mediante la variación de la concentración a Fenilefrina y Ang II

10.3 Se determinaron los valores cuantitativos de la reactividad vascular por el uso del equipo BYOPACK mediante el programa AcqKnowledge 3.8.1

10.4 La Fenilefrina y Ang II provocaron el aumento de la reactividad vascular de los anillos de la rata SHR

10.5 En relación al efecto de los compuestos derivados de la 3,4 dihidropirimidinona el compuesto 1A y 7A presentaron disminución en la reactividad vascular en comparación con los otros compuestos.

10.6 Por lo que el compuesto 1A además de presentar un efecto como disminución a la reactividad a Fenilefrina (receptor α -adrenérgico), mostró una disminución de la reactividad vascular a la Ang II pero con menor potencia que los fármacos Lisinopril (IECA) y Valsartán (ARA)

11. REFERENCIAS

Aizman O, Lal M, Brismar H, Aperia A. (2001). Ouabain, a steroid hormone that signals with slow calcium oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:13420-13424.

Altamirano H. Jorge (Sin fecha). Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos Bloqueantes selectivos alfa 1 adrenérgicos. Capítulo 114. pp 538-540.

Álvarez León Luis Jorge; Pérez Caballero Manuel Delfín (2012). Un siglo de terapia antihipertensiva. Puesta al día en el siglo XXI. Scielo. *Revista Cubana*. 51(2).

Balaszczuk María Ana; Fellet Lorena Andrea (Sin fecha). Modelos experimentales en el estudio de la hipertensión arterial. Capítulo 44.

Barber Fox María; Barver Gutiérrez (2003). El sistema renina-angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Scielo. 22(3).

Basso Nidia (Sin fecha). Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

Battista Elisabetta, (2013). Lo esencial en la Farmacología. Barcelona, España. 4^{ta} edición.

Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.*, 1893, 23, 360.

Bragulat E; M.T Antonio, (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. Elsevier. 37(5) pp. 215-221.

Brandan Nora Cristina (2010). Hormonas Catecolamínicas Adrenales. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina.

Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. 2001. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*; 345:861-9

Bupa (2020). Sistema Cardiovascular. 29/06/20. De Bupa Global Latinoamérica. Sitio web: <https://www.bupasalud.com/salud/sistema-cardiovascular>

Campos Nonato I, Hernández Barrera L, Pedroza Tobías A, Medina C, Barquera S. (2018). Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. *Enanut MC. Salud Pública Mex.* 60(3) 233-243

Claros Martell Nieves (2016). Mecanismo de acción de las distintas familias de antihipertensivos. Unidad de hipotensión. Hospital clínico San Carlos Madrid. Diabetes práctica. 07(2). 1-28.

Coblella Carnicer Javier (Sin fecha). Qué es una dilatación de la aorta ascendente. Madrid. Capítulo 56.

Contreras, Et, al, (2005). Dopamina ¿Modulador de la respuesta cardiovascular en sujetos hipertensos? Scielo. Caracas. 24(1).

Costa Gomes Teresa Silva, (Sin fecha). Sistema Nervioso Autónomo. 30/06/20. De pdf. Sitio web: <http://www.scartd.org/arxiu/sistemanerviosoautonomo.pdf>

Cue Brugueras Manuel (2020). Fenilefrina. 18/04/20. De Infomed red de salud de Cuba. Sitio web: http://www.infomed.cu/servicios/medicamentos/medicamentos_list.php?id=335

E. Bragulat, MT. Antonio (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. Elsevier. 37 (5). pp 215-221

Echeverría F. Raul; Riondet Beatriz (Sin fecha). Tratamiento de la hipertensión arterial. Sección hipertensión arterial.

Equipo de redacción de IQB (2009). Propanolol. 18/04/20. De Vademecum. Sitio web: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p057.htm>

Equipo de redacción de IQB (2013). Valsartán. 18/04/20. De Vademecum. Sitio web: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/v003.htm>

Equipo de redacción de IQB (2014). Fenilefrina. 18/04/20. De Vademecum. Sitio web: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f007.htm>

Espinosa Carmen (2019). ¿Cuál es la función de la aorta? 29/06/20. De About Español. Sitio web: <https://www.aboutespanol.com/cual-es-la-funcion-de-la-aorta-1184995>

Estañol Bruno; Porrás Manuel (2009). Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial. Scielo. México. 79 (2).

Estañol; Porrás; Torres; Memije; Infante (2009). Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial. Scielo. 79(2).

Feldtein, Carlos A; Romero J. Carlos (2007). El sistema renina angiotensina en la hipertensión esencial. Revista latinoamericana de Hipertensión. 2(2). pp. 49-58.

Fernández Tresguerres Jesús A. (2010). Fisiología Humana. Área Ciencias y Salud. Sección Medicina. McGraw-Hill. 4^{ta} edición.

Fisker FY; Grimm D; Wehland M (2020). Antagonistas Adrenérgicos Beta en la Hipertensión y la Insuficiencia Cardíaca. 01/05/20. De Siic Salud. Sitio web: <https://siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/146302>

García de la Borbolla Rafael (2019). La Hipertensión, un problema de Salud Mundial. 03/03/20. De Cruz Roja Española: Hospital Victoria Eugenia. Sitio web: <https://hospitalveugenia.com/comunicacion/consejos-de-salud/la-hipertension-un-problema-de-salud-mundial/>

García Ortiz Alejandra (2020). Rang and Dale's Pharmacology-sixth edition. Recuperada de <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/via-adaptada-acceso-innovacion-postverdad>

Garretero (2001). Valsartán. Elsevier. Barcelona. 20(10) pp 154-156

Goa KL, Haria M, Wilde MI (1997). Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus.

Gómez Rivera José (2020). Nuevos medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial. Revista para los médicos de Puerto Rico (Galenus).

Grotenhermen F, Müller-Vahl K. (2012). Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. Dtsch Arztebl Int.;109(29–30):495–501.

H. Lullmann, M. Klaus y H. Lutz, Farmacología (2008). Texto y atlas, Madrid. Médica Panamericana.

H. Opie Lionel (2002). Fármacos en cardiología. México. Editorial Mc Graw Hill. Quinta edición. pp 523.

Heinz LÜllmann (2010). Farmacología Textos y Atlas. Madrid, España. Editorial Panamericana. Sexta edición. pp 344.

Hernán Ramírez; Palacios Mauricio (2007). Implementación de la técnica en órgano aislado vascular como herramienta para la validación de plantas medicinales: Estudio de efecto vasodilatador de la *Salvia scutellaroides*. Colombia Médica. 38(1), pp 28-33

Hernández ÁM y cols. (2009). Guía de Tratamiento Farmacológico para el Control de la Hipertensión Arterial Revista México Cardiol; 20 (2): 55-104. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2009/h092a.pdf>

Hernández Castillo Eduardo (2020). Bloqueadores de los canales de calcio. 04/03/20. De saludemia. Sitio web: <http://www.saludemia.com/-/medicamento-bloqueadores-canales-calcio>

Hocht; Bertera (Sin fecha). Rol del sistema simpático y parasimpático. Capítulo 43.

Hospital Universitario Quirón salud (2020). Cirugía Cardíaca. 20/02/20. De Hospital Universitario quironsalud Madrid. Sitio web: <https://www.quironsalud.es/hospital-madrid/es/cartera-servicios/cirugia-cardiaca/principales-patologias/cirugia-aorta/arteria-aorta>

IMSS (2015). Hipertensión Arterial. 24/02/20. De Gobierno de México IMSS. Sitio web: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/hipertension-arterial>

Kanai Takashi, Krum Henry, (2013). Un tratamiento Nuevo para una enfermedad Antigua: tratamiento de la hipertensión arterial resistente mediante denervación simpática renal percutánea. Revista española de cardiología. España. 66 (9): 734-740.

La Jornada (2020). Casi 31 millones de mexicanos padecen hipertensión arterial. 03/03/20. De La Jornada sitio oficial. Sitio web: <https://www.jornada.com.mx/ultimas/sociedad/2019/05/16/casi-31-millones-de-mexicanos-padecen-hipertension-arterial-7391.html>

La química detrás del antihipertensivo Amlodipino. 18/04/20. Sitio web: <http://mascienciapf.blogspot.com/2015/03/la-quimica-detras-del-antihipertensivo.html>

Lépori Luis Raúl (2002). Miniatlas sistema nervioso. Buenos Aires, Argentina. Ed. SAIC. Edición 4. PP. 204.

Manual de Capacitación NPHW (2015). Módulo 3: El sistema Cardiovascular. 18/02/20. De pdf. Sitio web: http://www.phri.ca/hope4/wp-content/uploads/2016/02/Final-3.0_2015-10-21_M%C3%B3dulo-3_E.pdf

Manual MSD (2020). Regulación de la presión arterial: sistema renina-angiotensina-aldosterona. De MSD y los manuales MSD. 18/02/20. Sitio web:

https://www.msmanuals.com/es/hogar/multimedia/figure/cvs_regulating_blood_pressure_renin_es

Massó Josep (2018). Causas y efectos de la hipertensión arterial. 24/02/20. De quirónsalud. Sitio web: <http://www.quironsalud.es/blogs/es/corazon/causas-efectos-hipertension-arterial>

Mayo Clinic (2020), Bloqueadores de los canales de calcio. 04/03/20. De Mayo clinic. Sitio web: <https://www.mayoclinic.org/es-es//diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/calcium-channel-blockers/art-20047605>

Mayo Clinic (2020). Bloqueadores de los canales de Calcio. 18/04/20. De Mayo clinic. Sitio web: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/calcium-channel-blockers/art-20047605>

Méndez-Durán, Antonio, (2011). Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Diferencias farmacológicas Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 49, núm. 1, pp. 45-52 Instituto Mexicano del Seguro Social Distrito Federal, México.

Ministerio de Salud (Sin fecha). Hipertensión Arterial. 10/04/20. De dirección nacional de promoción de la salud y control de enfermedades no transmisibles. Sitio web: <http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/informacion-para-ciudadanos/hipertension-arterial>

Moral Martos Daniel (2018). Reacción de Biginelli: descubrimiento, detalles mecanísticos, diversidad estructural y aplicaciones. 13/07/20. De pdf. Sitio web: http://tauja.ujaen.es/jspui/bitstream/10953.1/8685/1/TFG_Moral_Martos_Daniel.pdf

Morcillo Hidalgo Luis, (2000). Actividad del sistema renina-angiotensina en relación con sus polimorfismos genéticos. Tesis doctoral. Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga.

OMS (2020). Hipertensión. 24/02/20. De Organización Mundial de la Salud. Sitio web: <https://www.who.int/topics/hipertension/es/>

Osuna Lauca (2012). Anatomía de los vasos sanguíneos. 29/06/20. De onmeda.es para tu salud. Sitio web: https://www.onmeda.es/anatomia/anatomia_vasos_sanguineos.html

Página consultada el 04/03/20: <https://botplusweb.portalfarma.com>

Palazón López José María (2018). Síntesis de Monastrol y análogos, compuestos con potenciales actividades farmacológicas. Una revisión bibliográfica. Universidad de la Laguna. Facultad de Ciencias de la Salud. Sección de Farmacia.

Paulsen and Waschke (2018). Atlas de la anatomía humana. Elsevier.

Pérez Calatayud (Sin fecha). Terapia con vasoactivos e inotrópicos en medicina crítica Obstetricia. 30/04/20. De pdf. Sitio web: <https://www.asieslamedicina.org.mx/terapia-con-vasoactivos-e-inotropicos-en-medicina-critica-obstetrica/?pdf=2827>

Pérez Díaz Iván, Hiriart Marcia (2005). Receptores para la angiotensina II diferentes a los clásicos receptores membranales AT1 Y AT2: características y su papel en el funcionamiento celular. México, D.F. México Departamento de Bioquímica, CINVESTAV-IPN. Recuperado de. http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2006/02/f_55_Angiotensinall.pdf

Pérez García; Gallego; Martín (1994). Bases moleculares de la hipertensión arterial. Nefrología. XIV (3). pp 280-286.

Philip I; Jeremy P (2001). El sistema cardiovascular en esquema. Barcelona, España. Ed. Ars Medica. pp. 126.

Ramos Rojas Nelton (2019) Sistema renina angiotensina-aldosterona. 20/02/20. De Mejor con salud. sitio web: <https://mejorconsalud.com/sistema-renina-angiotensina-aldosterona/>

Rivera C; Hernández G; Marín S. (2013). Manejo reproductivo de las colonias de Rata Espontáneamente Hipertensa (SHR) y su control Normotenso Wistar Kyoto (WKY) en el bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México. Revista Electrónica de Veterinaria. España. 14(11B), pp 1-22.

Rodríguez Prados Claudia, (2016). Implicación de las NADPH oxidasas en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares: perspectivas terapéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.

Sánchez Andrade Alejandra, (Sin fecha) Sistema Circulatorio. 29/06/20. De pdf. Sitio web: http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/PDF/Portal%20de%20Recursos%20en%20Linea/Presentaciones/SISTEMA_CIRCULATORIO.pdf

Sánchez Laura (2014). Síntesis de heterociclos mediante reacciones multicomponente, empleando heteropolicompuestos como catalizadores. Investigación Joven. Facultad de Ciencias Exactas. 1(1): 17-23.

Secretaría de Salud (2019). 17 de mayo Día Mundial de la Hipertensión Arterial. 03/02/20. De pdf. Sitio web: http://ss.pue.gob.mx/wp-content/uploads/2019/05/Hipertensio_2019.pdf

Secretaría de Salud (2019). 17 de mayo Día Mundial de la Hipertensión Arterial. 03/02/20. De pdf. Sitio web: http://ss.pue.gob.mx/wp-content/uploads/2019/05/Hipertensio_2019.pdf

Secretaría de Salud (2019). Día Mundial de la Hipertensión Arterial. 29/04/20. De Secretaría de Salud, Gobierno de Puebla. Sitio web: <http://ss.pue.gob.mx/dia-mundial-de-la-hipertension-arterial/>

Sheldon G. Sheps, M.D (2016). 5 pasos para controlar la hipertensión. México. Editorial Inter Sistemas. pp 272.

Texas Heart Institute (Sin fecha). Anatomía del corazón. 29/06/20.de Texashear. Sitio web: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/anatomia-del-corazon/>

Tratamientos Farmacológicos –Diuréticos. (sin fecha). En *Cardiofamilia.org*. Recuperado de <https://www.cardiofamilia.org/tratamiento-insuficiencia-cardiaca/tratamiento-farmacologico-diureticos.html>

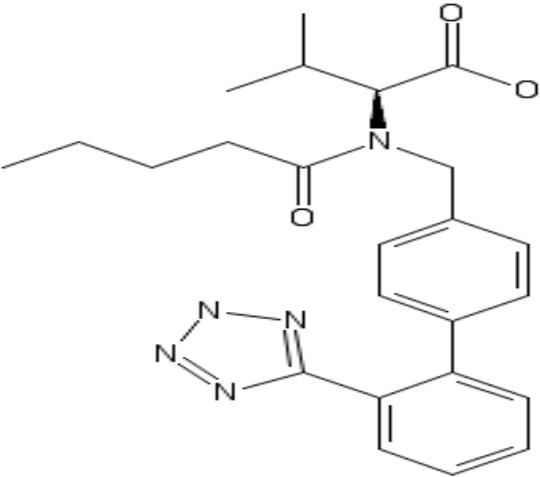
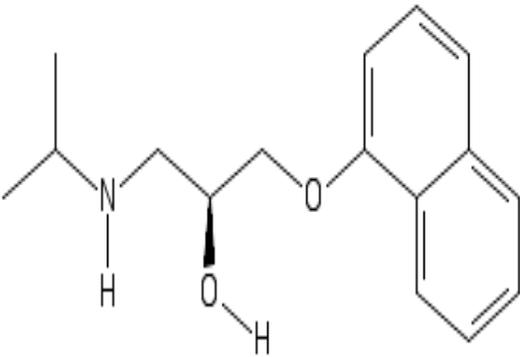
Veites Ana (Sin fecha). Fisiopatología de la Hipertensión Arterial y Feocromocitoma. Capítulo 53. 261--263

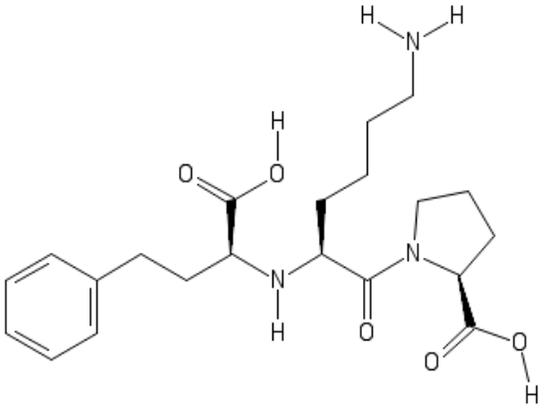
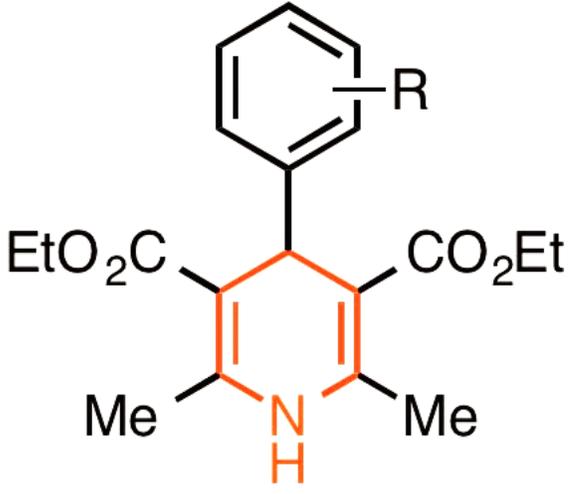
Vidalón Fernández Armando (2006). Hipertensión arterial: una introducción general. Simposio Hipertensión arterial. 23 (2).

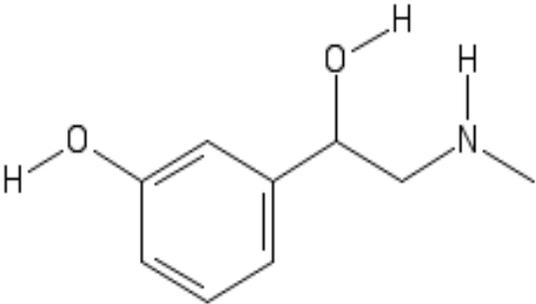
Vivencio Barrio Alonso (2017). Terapia combinada para el tratamiento del a hipertensión arterial. Sociedad Española de Cardiología.

ANEXOS

Tabla 6. Características fisicoquímicas de los blancos

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="border: 1px solid orange; padding: 10px; margin-left: 20px;"> <p style="text-align: center;">“VALSARTÁN”</p> <p>Categoría: Antagonista altamente selectivo de los receptores AT₁ de la Angiotensina II</p> <p>Efecto: Vasodilatador</p> </div> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">(Quillo Duarte; Sánchez Valencia, 2020)</p>	<p>Antagoniza los receptores de la angiotensina II subtipo AT₁. Al bloquear selectivamente el receptor AT₁ en tejidos tales como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal, el Valsartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina I. Por lo tanto, el Valsartán disminuye la resistencia vascular sistémica. (Equipo de Redacción de IQB, 2013).</p>
<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="border: 1px solid orange; padding: 10px; margin-left: 20px;"> <p style="text-align: center;">“PROPRANOLOL”</p> <p>Categoría: Bloqueante competitivo no específico de los receptores β</p> <p>Efecto: Vasodilatador</p> </div> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">(Quillo Duarte; Sánchez Valencia, 2020)</p>	<p>Compite con los neurotransmisores adrenérgicos con estructura de catecolaminas en el lugar de unión a los receptores del simpático. De esta forma bloquea la neuroestimulación simpática en el músculo liso vascular y en el corazón, donde abundan estos receptores. La consecuencia de este bloqueo es una reducción de la frecuencia cardiaca, así como una disminución de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. (Equipo de Redacción de IQB, 2009).</p>

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
<div style="text-align: center;">  <p>The image shows the chemical structure of Lisinopril. It consists of a central proline ring (a five-membered ring with one nitrogen atom) attached to a side chain. This side chain includes a lysine-like residue (a four-carbon chain ending in a primary amine group) and a valine-like residue (a two-carbon chain ending in a carboxylic acid group). The valine-like residue is further substituted with a propylbenzyl group (a three-carbon chain ending in a benzene ring).</p> </div> <p style="text-align: center;">(Quillo Duarte; Sánchez Valencia, 2020)</p>	<div style="text-align: center;"> <p>“LISINOPRIL”</p> <p>Categoría: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina</p> <p>Efecto: Vasodilatador</p> </div> <p>El Lisinopril compite con la angiotensina I, sustrato de la enzima Convertidora de angiotensina, bloqueando su conversión a angiotensina II. La disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II reduce la secreción de aldosterona con la subsiguiente reducción de la retención de agua y sodio con aumento del potasio. (Equipo de redacción de IQB, 2011)</p>
<div style="text-align: center;">  <p>The image shows the general chemical structure of a Calcium Channel Blocker. It features a central pyridine ring (a six-membered ring with one nitrogen atom). The pyridine ring is substituted with two methyl groups (Me) at the 2 and 6 positions, two ethyl ester groups (EtO₂C and CO₂Et) at the 3 and 5 positions, and a phenyl ring at the 4 position. The phenyl ring has a substituent R.</p> </div> <p style="text-align: center;">(Blog de ciencia, 2015)</p>	<div style="text-align: center;"> <p>“ESTRUCTURA GENERAL DE UN BLOQUEADOR DE CANAL DE CALCIO”</p> <p>Efecto: Vasodilatador</p> </div> <p>Los antagonistas del calcio reducen la presión arterial al impedir que el calcio ingrese en las células del corazón y las arterias. Debido a la presencia de calcio, el corazón y las arterias se contraen más fuertemente. Al bloquear al calcio, los antagonistas del calcio permiten que los vasos sanguíneos se relajen y se abran. (Mayo Clinic, 2020).</p>

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px; border: 1px solid orange; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">“FENILEFRINA”</p> <p>Categoría: amina simpaticomimética; Vasopresor</p> <p>Efecto: Vasoconstrictor</p> </div> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">(Cue Brugueras Manuel, 2020).</p>	<p>Potente vasoconstrictor que posee efectos simpaticomiméticos tanto directos como indirectos. El efecto dominante es el agonista α adrenérgico. Los efectos α-adrenérgicos resultan de la inhibición del AMP-cíclico a través de una inhibición de la adenilato-ciclasa. (Equipo de redacción de IQB, 2014).</p> <p>Actúa sobre los receptores α-adrenérgicos para producir vasoconstricción que aumenta la resistencia periférica aumentando la presión sanguínea sistólica y diastólica. (Cue Brugueras Manuel, 2020).</p>

Método general de síntesis de las 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas

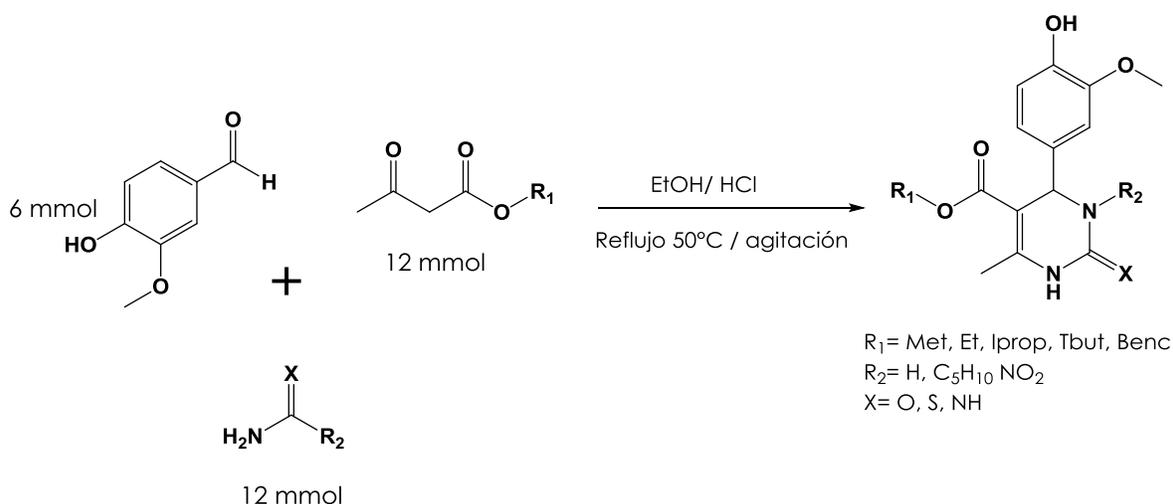


Figura 29 . Reacción general “método térmico clásico”

Método térmico: En un matraz de bola de 100 mL adaptado a un condensador se colocaron una mezcla de 6 mmol de vainillina, 12 mmol del correspondiente ceto éster y 12 mmol de urea, tiourea o arginina según fuera el caso. Esta mezcla permaneció a reflujo etanolico en presencia de HCl a 50°C y agitación constante durante 1 hora. El seguimiento de la reacción se hizo mediante *ccf* cada 20 min y se reveló con vapores de

I₂, luz UV y solución de Ninhidrina. Al finalizar el tiempo de reacción, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente observándose un sólido insoluble, el cual fue filtrado y lavado varias veces con etanol frío. El producto se dejó secar, para posteriormente determinar los puntos de fusión y calcular el rendimiento, las reacciones se realizaron por triplicado para tener datos estadísticos.